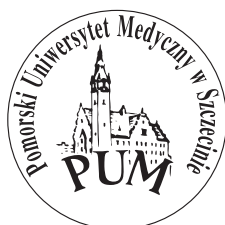


ANNALES

ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS

ROCZNIKI

POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE



Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie ukazują się od 1951 roku. Są wydawnictwem naukowym, ciągłym, recenzowanym i cytowanym m.in. w Index Medicus (Medline), Biological Abstract, Chemical Abstract. Dostępne w ponad 150 bibliotekach krajowych i zagranicznych.

Do druku przyjmowane są prace oryginalne i poglądowe oraz prezentujące ważną kazuistykę z zakresu nauk podstawowych, klinicznych oraz humanistyki medycznej autorów z Pomorskiej Akademii Medycznej oraz z innych ośrodków w kraju i za granicą.

Zamieszczony materiał publikowany jest według przyjętego schematu wydawniczego, w języku polskim i/lub angielskim, z krótkimi streszczeniami odpowiednio dla języka polskiego – po angielsku, a dla języka angielskiego – po polsku. Każdy tom obejmuje części stałe: przemówienie rektora na inaugurację roku akademickiego, oryginalne prace naukowe o objętości 1–1,5 arkusza wydawniczego, w tym skondensowane rozprawy doktorskie, doniesienia naukowe itp. W suplemencie publikowana jest kronika PAM za poprzedni rok wraz ze spisem jednostek naukowo-dydaktycznych oraz bibliografią dorobku piśmienniczego uczelni.

REGULAMIN PUBLIKOWANIA PRAC*

w *Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej*

Redakcja *Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej* przyjmuje oryginalne prace naukowe, w trybie ciągłym. Można publikować materiały ze wszystkich dziedzin nauk medycznych, również te, które są zbyt obszerne na zamieszczenie w czasopismach specjalistycznych.

Materiał powinien mieć nie więcej niż 20–25 stron maszynopisu formatu A-4, łącznie z rycinami, tabelami, podpisami i piśmiennictwem tylko cytowanym w tym dziele (ograniczonymi do minimum) oraz streszczeniami.

Manuskrypt napisany w języku polskim i angielskim, na białym papierze, bez wyróżnień. Zadrukowana może być tylko pierwsza strona kartki, druga pozostaje niezadrukowana (czysta). Używać należy 12-punktowej czcionki, z zachowaniem podwójnego odstępu między wierszami. Strony numerować kolejno, zaczynając od tytułowej. Numery stron umieszczać w dolnym, prawym rogu każdej strony. Zachować kolejność układu: strona tytułowa, tekst podstawowy, materiał ilustracyjny, piśmiennictwo.

Strona tytułowa

Imię i nazwisko autora (autorów); tytuł pracy w dwóch językach; miejsce uzyskania stopnia naukowego (dotyczy doktoratów) lub pracy autora (nazwa i adres placówki naukowej, tytuł i stopień naukowy jej kierownika); słowa kluczowe w dwóch językach wymienianych w katalogu MeSH; miejsce i nazwa instytucji, gdzie wykonano pracę; szczegółowe dane dotyczące dysertacji (dotyczy prac doktorskich – promotor, liczba: stron, rycin, tabel i piśmiennictwa).

Tekst podstawowy

S u m m a r y: streszczenie pracy w języku angielskim i/lub innym. Powinno się w nim znaleźć: cel badania lub próby, podstawowe procedury (wybór badanych w doświadczeniu, metody obserwacji lub analizy), główne wyniki (istotne dane i ich statystyczne znaczenie) oraz wnioski. Należy podkreślić nowe i istotne aspekty pracy. **W s t ę p:** podać cel artykułu i podsumować uzasadnienie wykonanego badania lub obserwacji z możliwością przywołania piśmiennictwa. **M e t o d y:** opisać w sposób łatwo zrozumiały dobór materiału badawczego oraz zastosowanych metod i statystyki. **W y n i k i:** przedstawić w tekście w logicznej kolejności. Nie powtarzać danych z tabel i rycin, podkreślić i podsumować tylko ważne obserwacje. **D y s k u s j a:** podkreślić należy nowe oraz ważne aspekty badania i wynikające z nich wnioski, nie powtarzać szczegółowo danych przedstawionych w rozdziałach Wstęp i Wyniki. Porównać własne obserwacje z innymi autorami, którzy wykonali zbliżone badania. **W n i o s k i:** powiązać z celami badania i przedstawić w sposób zwięzły. **S t r e s z c z e n i e s t r u k t u r a l n e** (wstęp, materiał i metody, wyniki, konkluzje): w języku podstawowym pracy, zawierające kwintesencję tego, co jest w tekście, od 200 do 250 słów. **S k r ó t y** użyte w tekście po raz pierwszy należy podać w pełnym brzmieniu. Nie należy rozpoczynać zdania od skrótu. **L i c z b o w e w a r t o ś c i i s y m b o l e** wszystkich wielkości winny być podane wg międzynarodowego układu jednostek SI. **S ł o w a k l u c z o w e:** 3–6 terminów, nie powinny powtarzać słów zawartych w tytule pracy, wymienianych w katalogu MeSH.

Materiał ilustracyjny

Obejmuje ryciny (kreski – wykresy, diagramy oraz siatki – zdjęcia), tabele, tablice, opatrzone tytułami (pod rycinami, nad tabelami). Powinny być dostarczone na oddzielnych kartkach, z oznaczeniem góra–dół i kolejności numeracji wg cytowania w tekście. Osobną numerację posiadają ryciny i osobną tabele. Fotografie mikroskopowe powinny posiadać wewnętrzną skalę, a stosowane symbole, strzałki lub litery – wyraźnie uwidocznione na tle. Kolorów używać tylko wtedy, jeśli barwa czarno-biała nie odda istotny przekaz. Tytuły oraz inne informacje wewnętrzne na rycinach i w tabelach należy podać w języku polskim i angielskim. Na marginesie maszynopisu zaznaczyć numery tabel i rycin w miejscu, gdzie mają być wstawione.

Piśmiennictwo

Numerując, należy podawać w kolejności cytowania. Każdy numer piśmiennictwa należy zapisywać od nowej linii. Pozycji nie należy dublować. Cytowane w tekście piśmiennictwo podać w nawiasach kwadratowych, ze spacją między numerami. Podajemy nazwisko autora/-ów z pierwszymi literami imion. Przytaczamy wszystkich autorów, jeśli jest ich sześciu. Powyżej tej liczby – sześciu z dopiskiem *et al.* Tytuły periodyków powinny być skracane zgodnie ze sposobem przyjętym w Index Medicus (Medline).

Redakcja wymaga przedłożenia pracy w dwóch egzemplarzach wraz z wersją elektroniczną (dyskietka lub CD-ROM) z zaznaczeniem programu zapisu. Tekst powinien być zapisany w programie Word.

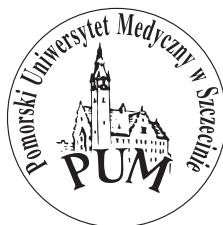
* Opracowany na podstawie wytycznych Międzynarodowego Komitetu Wydawców Czasopism Medycznych, opublikowanych w *Problemach Medycyny Nuklearnej* 1997, 11 (21), 67–87.

ANNALES

ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS

ROCZNIKI

POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE



POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W SZCZECINIE

SZCZECIN

2011, 57, 1

Redaktor naczelny
Editor-in-Chief
prof. dr hab. n. med. IRENEUSZ KOJDER

Międzynarodowa Rada Naukowa
International Scientific Council
Prof. Dr. *Raymond Ardaillou* (Paryż, F), prof. dr hab. n. med. *Andrzej Cretti*,
Prof. Dr. *Antonio J.G. Ferreira* (Lizbona, P), prof. dr hab. n. med. *Janusz Fydryk*,
Prof. Dr. *Yücel Kanpolat* (Ankara, TR), prof. dr hab. n. med. *Irena Karłowska*,
Prof. Dr. *Koichi Kono* (Osaka, J), prof. dr hab. n. med. *Ireneusz Kojder*,
prof. dr hab. n. med. *Tadeusz Marcinkowski*, Prof. Dr. *Falk Oppel* (Bielefeld, D),
Prof. Dr. *Mary Osborn* (Getynga, D), prof. dr hab. n. med. *Andrzej Paradowski*,
Prof. Dr. *Wolfgang Straube* (Rostok, D), prof. dr hab. n. med. *Eugeniusz Szmatoch*

Komitet redakcyjny
Editorial committee
prof. dr hab. n. med. *Dariusz Chlubek*, prof. dr hab. n. med. *Maria Jastrzębska*,
prof. dr hab. n. med. *Anhelli Syrenicz*, prof. dr hab. n. med. *Andrzej Żyłuk*,
dr hab. n. med., prof. PAM *Mariusz Lipski*, dr hab. n. med. *Anna Machoy-Mokrzyńska*,
dr hab. n. med. *Alicja Walczak*, dr hab. n. hum. *Aleksandra Żukrowska*,
mgr *Dagmara Budek*, mgr *Bożena Opiela*

Tłumacz redakcji
Editorial translator
dr n. med. *Tomasz Dutkiewicz*

Redakcja i korekta
Editor and proofreader
Hubert Czekala
Wojciech Markowski
Bożena Opiela
Ryszard Sędkiewicz

Skład i łamanie
Publishing layout
Waldemar Jachimczak

© Copyright by Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, 2011

Adres redakcji
Editorial office address
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
70-204 Szczecin, ul. Rybacka 1
www.pum.edu.pl/uczelnia/wydawnictwo
wydawnictwo@pum.edu.pl

Wydanie publikacji dofinansowane przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego
This publication was partly financed by the Ministry of Science and Higher Education

SPIS TREŚCI

	Przedmowa	5
	<i>Przemysław Nowacki</i> Przemówienie rektora Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie podczas inauguracji roku akademickiego 2010/2011	7
1.	<i>Monika Gołąb-Janowska, Anna Budzianowska, Krystyna Honczarenko</i> Zaburzenia autonomiczne w chorobie Parkinsona	11
2.	<i>Monika Modrzejewska, Ewelina Lachowicz, Danuta Karczewicz</i> Wrodzone wady gałki ocznej u dzieci – obserwacje własne	17
3.	<i>Paweł Cichocki, Ewelina Żyźniewska-Banaszak, Hanna Mosiejczuk</i> Strategia fizjoterapii u chorych z dysfagią z powodu rdzeniowego zaniku mięśni typu Ib. Studium przypadku	26
4.	<i>Marek Trybus, Marcin Bednarek, Jacek Lorkowski, Iwona Teul</i> Psychologiczne aspekty choroby Dupuytrena: nowa skala oceny subiektywnego samopoczucia pacjentów	31
5.	<i>Magdalena Kiedrowicz, Anna Kacalak-Rzepka, Stanisława Bielecka-Grzela, Romuald Maleszka</i> Miejsce leków przeciwmalarycznych we współczesnej terapii dermatologicznej	38
6.	<i>Anna Hajduk, Maria Korzonek, Krzysztof Przybycień, Sławomir Ertmański, Jolanta Stolarek</i> Badanie depresyjności skalą depresji Becka u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca	45
7.	<i>Piotr Zorga, Bożena Birkenfeld, Maria H. Listewnik, Hanna Piwowska-Bilska</i> Efektywność paliatywnej terapii przeciwbólowej strontem-89 u pacjentów z przerzutami do kośćca	49
8.	<i>Maria H. Listewnik, Bożena Birkenfeld, Maria Chosia, Bogumiła Elbl, Hanna Piwowska-Bilska, Piotr Zorga, Krystyna Niedziałkowska</i> Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa tarczycy: które zmiany nakłuwać przed terapią ¹³¹ I?	54
9.	<i>Dariusz Jeżewski, Dominika Parafiniuk, Przemysław Nowacki, Ireneusz Kojder</i> Przerzut wewnątrzmożgowy glioblastoma multiforme. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa	59
10.	<i>Karolina Kłoda</i> Analiza związku polimorfizmu genu <i>ICAM1</i> i promotora genu <i>VCAM1</i> z funkcją nerki przeszczepionej	65
11.	<i>Maria H. Listewnik, Bożena Birkenfeld, Małgorzata Foszczyńska-Kłoda, Mariusz J. Listewnik, Hanna Piwowska-Bilska, Piotr Zorga</i> Ocena odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe guzów złośliwych sutka za pomocą TC- ^{99m} MIBI	73
12.	<i>Marcin Jabłoński</i> Genetyczne uwarunkowania zespołu zależności alkoholowej: poszukiwanie endofenotypu związanego z wrażliwością na smak słodki (<i>sweet liking</i>) w populacji rodzin obciążonych uzależnieniem od alkoholu	79
13.	<i>Rafał Rudziński, Jadwiga Banach</i> Wpływ dymu papierosowego na przebieg i stopień zaawansowania procesu zapalnego w tkankach przyzębia	88
14.	<i>Piotr Sienkiewicz</i> Alkohol etylowy i środki psychoaktywne u pacjentów z urazami głowy i tułowia leczonych na Oddziale Chirurgii Ogólnej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Siedlcach	96
15.	<i>Tadeusz Zajczkowski</i> Początki lecznictwa przeciwgruźliczego w Szczecinie. Hermann Braeuning (1880–1946) – pierwszy dyrektor Szpitala Przeciwgruźliczego w Szczecinie-Zdunowie (Hohenkrug).	105
16.	<i>Joanna Słowik, Anna Jurczak, Maciej Żarow</i> Zastosowanie wytycznych jakościowych Europejskiego Towarzystwa Endodontologii w praktyce stomatologicznej w Polsce	110
17.	<i>Wiesław Lorkiewicz, Iwona Teul, Patrycja Zasadzka, Andrzej Borucki</i> Przyczynki do historii medycyny w Polsce: szczątki kostne z cementaryzka przyszpitalnego z XIV–XVIII w. w Łęczycy (woj. łódzkie)	116
18.	<i>Andrzej Kierzek, Jadwiga Kuciel-Lewandowska, Małgorzata Paprocka-Borowicz, Andrzej Pozowski</i> Deontologiczne aspekty publikacji Bronisława Wilhelma Sawickiego (1860–1931).	124

CONTENTS

Preface	5
<i>Przemysław Nowacki</i>	
Address by rector of the Pomeranian Medical University in Szczecin inaugurating the academic year of 2010/2011	7
1. <i>Monika Gołąb-Janowska, Anna Budzianowska, Krystyna Honczarenko</i> Autonomic disorders in Parkinson's disease	11
2. <i>Monika Modrzejewska, Ewelina Lachowicz, Danuta Karczewicz</i> Cases of congenital eye malformations in children	17
3. <i>Paweł Cichoński, Ewelina Żyżniewska-Banaszak, Hanna Mosiejczuk</i> Strategy of physiotherapy in dysphagia associated with spinal muscular atrophy type Ib: case study	26
4. <i>Marek Trybus, Marcin Bednarek, Jacek Lorkowski, Iwona Teul</i> Psychologic aspects of Dupuytren's disease: a new scale of subjective well-being of patients	31
5. <i>Magdalena Kiedrowicz, Anna Kacalak-Rzepka, Stanisława Bielecka-Grzela, Romuald Maleszka</i> Antimalarial drugs in contemporary dermatologic therapy.	38
6. <i>Anna Hajduk, Maria Korzonek, Krzysztof Przybycień, Sławomir Ertmański, Jolanta Stolarek</i> Study of depressiveness with Beck Depression Inventory in patients with cardiac arrhythmias	45
7. <i>Piotr Zorga, Bożena Birkenfeld, Maria H. Listewnik, Hanna Piwowarska-Bilska</i> Effectiveness of strontium-89 palliative therapy in patients with painful bone metastases	49
8. <i>Maria H. Listewnik, Bożena Birkenfeld, Maria Chosia, Bogumiła Elbl, Hanna Piwowarska-Bilska, Piotr Zorga, Krystyna Niedziałkowska</i> Thyroid fine-needle aspiration biopsy: which lesions should be biopsied before ¹³¹ I therapy?.	54
9. <i>Dariusz Jeżewski, Dominika Parafiniuk, Przemysław Nowacki, Ireneusz Kojder</i> Intracerebral metastasis of glioblastoma multiforme. Case report and literature review	59
10. <i>Karolina Kłoda</i> Associations of <i>ICAM1</i> gene and <i>VCAM1</i> promoter polymorphisms with transplanted kidney function	65
11. <i>Maria H. Listewnik, Bożena Birkenfeld, Małgorzata Foszczyńska-Kłoda, Mariusz J. Listewnik, Hanna Piwowarska-Bilska, Piotr Zorga</i> Response of malignant breast tumours to neoadjuvant chemotherapy evaluated with Tc- ^{99m} MIBI	73
12. <i>Marcin Jabłoński</i> Genetic determinants of the alcohol dependence syndrome: searching for an endophenotype associated with sweet liking in families with alcohol addiction	79
13. <i>Rafał Rudziński, Jadwiga Banach</i> The effect of tobacco smoke on the course and severity of inflammation in periodontal tissues	88
14. <i>Piotr Sienkiewicz</i> Ethyl alcohol and psychoactive drugs in patients with head and trunk injuries treated at the Department of General Surgery, Provincial Hospital in Siedlce	96
15. <i>Tadeusz Zajączkowski</i> The beginnings of antituberculosis service in Stettin. Hermann Braeuning – the first director of the Tuberculosis Hospital in Stettin-Hohenkrug (Szczecin-Zdunowo)	105
16. <i>Joanna Słowik, Anna Jurczak, Maciej Żarow</i> The application of quality guidelines of the European Society of Endodontology in dental practice in Poland.	110
17. <i>Wiesław Lorkiewicz, Iwona Teul, Patrycja Zasadzka, Andrzej Borucki</i> A contribution to the history of medicine in Poland: skeletal remains from a church hospital cemetery of the 14 th –18 th century in Łęczyca (province of Łódź)	116
18. <i>Andrzej Kierzek, Jadwiga Kuciel-Lewandowska, Małgorzata Paprocka-Borowicz, Andrzej Pozowski</i> Deontologic aspects in publications of Bronisław Wilhelm Sawicki (1860–1931)	124

PRZEDMOWA

Niniejszy tom „Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie” ukazuje się po kilkumiesięcznej przerwie związanej ze zmianami organizacyjnymi Wydawcy – Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie jako wyrazami aspiracji gminu akademickiego skupionego uprzednio w Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie – jednej z dwóch pierwszych uczelni akademickich w historii całej północno-zachodniej Polski.

Aspiracje te, jakże znaczne, wyrażają jednak, jak należy rozumieć, utożsamienie z duchem fenomenu, jakim jest uniwersytet. Nawet ten w tak zwanej nowej mowie „przymiotnikowy” (każda epoka ma swoją nowomowę i na swoją miarę) ma swoje zobowiązania. Konwencja uniwersalium, jako charakteru uczelni stanowiącej swoisty sympozjon, gdzie ucztą z antycznej proweniencji pozostaje duchowość, wymaga spotkań wszystkich nauk zdrowiu poświęconych i stanowi podstawę pozyskania tytułu uniwersytetu medycznego. Uniwersytet wymaga też kultywowania zainteresowań całego gremium akademickiego i opieki nad jego rozwojem, a nadto kompletowania wszystkich poczynąń jemu poświęconych.

Grzechem, z którego rodzą się wszystkie słabości uniwersytetów medycznych, jest niepamięć misji nie tylko

kształcenia, ale także formacji przyszłych lekarzy i pracowników medycznych na rzecz mirażu rywalizacji z innymi naukami niewyróżnionymi unikatem powiązania ze zdrowiem i życiem człowieka.

Tak też oficjalne czasopismo, jakim są „Annales AMS – Roczniki PAM”, ma ambicje bycia forum dialogu spotkaniowego dla wszystkich członków zespołu akademickiego. Nie pretendujemy przy tym do porównań w rankingach z tytułami o ogromnej poczytności i cytowalności nie tylko skromnie oraz adekwatnie do zasobów własnych, ale też świadomi ulotności renomy. To, co kiedyś okazywało się błędem naukowym, po 100 latach – nota bene jak to było z odkryciem Cajala niezwiększającej się w życiu człowieka liczby komórek nerwowych – teraz niejednokrotnie weryfikuje się blamażem jeszcze za życia odkrywczy, mimo iż jego *impact factor* pozostaje.

Władze Uniwersytetu prowadzą intensywne działania zmierzające do utworzenia nowego czasopisma aspirującego adekwatnie, o czym informowaliśmy w poprzednim wystąpieniu redakcyjnym. „Annales Academiae – Roczniki PAM” ze swą ponad półwieczną historią współtworzenia życia akademickiego na Pomorzu Zachodnim sekundują przedsięwzięciu.

prof. dr hab. n. med. *Ireneusz Kojder*

PRZEMYSŁAW NOWACKI

PRZEMÓWIENIE REKTORA POMORSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W SZCZECINIE PODCZAS INAUGURACJI ROKU AKADEMICKIEGO 2010/2011

ADDRESS BY RECTOR OF THE POMERANIAN MEDICAL UNIVERSITY IN SZCZECIN INAUGURATING THE ACADEMIC YEAR OF 2010/2011

W skupieniu odprowadziliśmy sztandar, pod którym służyliśmy przez dziesiątki lat. Niech pozostanie w naszych sercach i umysłach na zawsze. Zajmie godne miejsce, z którego będzie nadal spoglądał na nasze dzieło.

Doczekaliśmy momentu szczególnego w dotychczasowej historii naszej uczelni. Wchodzimy w kolejny rok akademicki po raz pierwszy jako uczelnia uniwersytecka – Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie.

Przed trzema laty, w podniosłej atmosferze, rozpoczęliśmy rok jubileuszowy. Wówczas życzyliśmy sobie, by jak najszybciej Pomorska Akademia Medyczna stała się Uniwersytetem. Spełniły się nasze oczekiwania i ambicje. W dniu tak dla nas wyjątkowym cieszymy się szczególnie. Pragniemy, by te uczucia podzielili wszyscy nasi dostojni goście. Witamy ich bardzo gorąco. Oto oni: Jego Ekscelencja, prof. Andrzej Dziega – ksiądz arcybiskup, metropolita szczecińsko-kamieński, Katarzyna Chmielewska – przedstawiciel Ministerstwa Zdrowia, Departamentu Nauki i Szkolnictwa Wyższego, Marcin Zydorowicz – wojewoda zachodniopomorski, Piotr Krzystek – prezydent Szczecina, Marek Hok – wicemarszałek, członek Zarządu Województwa Zachodniopomorskiego, Olgierd Gablewicz – przewodniczący Sejmiku Województwa Zachodniopomorskiego, dr Bazyli Baran – przewodniczący Rady Miasta Szczecin; parlamentarzyści: senatorowie RP Andrzej Misiółek i Jan Olech oraz posłowie na Sejm: dr Bartosz Arłukowicz, Stanisław Gawłowski, dr Czesław Hoc, Arkadiusz Litwiński, Grzegorz Napieralski, Sławomir Preiss, Cezary Urban; Paweł Bartnik – dyrektor Biura Stowarzyszenia Gmin Polskich Euroregionu Pomerania, gen. broni Rainer Korff – dowódca Wielonarodowego Korpusu Północ-Wschód, gen. dyw. Marek Tomaszycycki – dowódca 12. Szczecińskiej Dywizji Zmechanizowanej, któremu osobiście serdecznie dziękuję za udział w naszych uroczystościach Orkiestry Wojskowej

Garnizonu Szczecin, nadinspektor Wojciech Olbryś – komendant wojewódzki Policji, Dominik Górski – Konsul Honorowy Królestwa Szwecji, Jak Kubiak – Konsul Honorowy Królestwa Norwegii, mec. Andrzej Preiss – Konsul Honorowy Królestwa Danii, mec. Bartłomiej Sochański – Konsul Honorowy Republiki Federalnej Niemiec, Julita Jaśkiewicz – dyrektor Zachodniopomorskiego Oddziału Wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia, dr Mariusz Pietrzak – przewodniczący Okręgowej Izby Lekarskiej, mgr Maria Matusiak – przewodnicząca Szczecińskiej Izby Pielęgniarek i Położnych, przedstawiciele władz szczecińskich uczelni: prof. Mirosława Gazińska z US, prof. Witold Biedunkiewicz z ZUT, prof. Stanisław Mitura z Politechniki Koszalińskiej, prof. Krzysztof Chwesiuk z Akademii Morskiej; dziennikarze prasy, radia i telewizji.

Na dzisiejszy nasz sukces złożyło się kilka niezbędnych etapów. Pierwszym z nich była ustawa przyjęta w 2005 r., która otwierała drogę do zmiany nazwy uczelni na uniwersytet przymiotnikowy szkołom wyższym spełniającym określone kryteria, mówiąc inaczej, otworzyła drogę tym, którzy na zmianę zasłużą. Podstawowym wymogiem upoważniającym do podjęcia starań o uniwersytecki charakter szkoły są uprawnienia, w liczbie sześciu, do nadawania stopni naukowych doktora i doktora habilitowanego. Rozpocznaliśmy naszą drogę z trzema uprawnieniami. Obecnie mamy siedem. Uzyskanie każdego uprawnienia wymagało wytężonej pracy grona ludzi, bowiem uprawnienia zależą od liczby samodzielnych pracowników nauki, a więc doktorów habilitowanych i z tytułem profesora. Nie bez znaczenia było również bardzo dobre przygotowanie dokumentów aplikacyjnych do każdego uprawnienia, a wreszcie końcowego wniosku o zmianę nazwy uczelni. Doceniając zaangażowanie wielu osób, szczególnie dziękuję pani prof. dr hab. Barbarze Gawrońskiej-Szklarz, wieloletniej

prorektor do spraw nauki, której wiedza i umiejętność przygotowywania właściwych dokumentów pozostanie nie do przecenienia.

Kolejnym, niezbędnym etapem na drodze do zmiany nazwy Akademii na Uniwersytet było włączenie się grona parlamentarzystów, również spoza naszego regionu: początkowo posłów RP: Bartosza Arłukowicza, Czesława Hoca, Arkadiusza Litwińskiego, Sławomira Preissa, Cezarego Urbana, a następnie senatorów: Grażyny Sztark, Jana Olecha i Andrzeja Misiółka. Gorąco dziękuję wszystkim państwu, ale w szczególności panom Cezaremu Urbanowi i Andrzejowi Misiółkowi za podjęcie się odpowiedzialnej roli posła i senatora sprawozdawcy naszej sprawy. Moje kontakty z państwem napawały mnie nadzieją, że Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie to sprawa nieodległej przyszłości. Przyjemnie było wysłuchać w Sejmie mów czterech posłów wypowiadających się w superlatywach o naszej uczelni, z których dwóch podkreśliło, że są jej absolwentami. Na ręce państwa parlamentarzystów składam podziękowania dla wszystkich posłów i senatorów RP za tak życzliwe głosowanie w naszej sprawie. W tym miejscu chcę też podkreślić bardzo pozytywny stosunek przedstawicieli Ministerstwa Zdrowia: Romana Danielewicza, dyrektora Departamentu Nauki i Szkolnictwa Wyższego, i ministra Adama Fronczaka, którzy z ramienia Ministerstwa poparli nasz wniosek zarówno w Sejmie, jak i w Senacie.

Ostatnim etapem wieńczącym nasze starania było podpisanie przez Grzegorza Schetynę, marszałka Sejmu wykonującego obowiązki prezydenta Rzeczypospolitej Polskiej, ustawy o nadaniu Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie nazwy „Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie”. Ustawa weszła w życie 21 sierpnia 2010 r.

W imieniu społeczności akademickiej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego wszystkim jeszcze raz gorąco dziękuję.

W 1948 r. w Akademii Lekarskiej w Szczecinie rozpoczęła studia 59 osób, z którymi zajęcia poprowadziło ośmiu profesorów i 29 adiunktów. Dzisiaj w murach Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego rozpoczyna naukę 1555 studentów, w tym 90 w ramach programu anglojęzycznego na Wydziale Lekarskim i Wydziale Lekarsko-Stomatologicznym. Oferujemy 12 kierunków studiów stacjonarnych i niestacjonarnych na czterech wydziałach. Uczelnia zatrudnia ponad 1050 osób, w tym 620 nauczycieli akademickich: 62 z tytułem profesora, 83 ze stopniem doktora habilitowanego. Uczeń i stworzone przez nich szkoły znane są daleko poza granicami kraju. W ostatnim rankingu szkół wyższych „Rzeczpospolitej” i magazynu „Perspektywy” wówczas jeszcze Pomorska Akademia Medyczna zajęła bardzo wysokie, 12. miejsce wśród wszystkich publicznych uczelni akademickich w Polsce i miejsce trzecie wśród uczelni medycznych. W kategorii Kuźnia Kadr zdobyliśmy pierwsze miejsce, wyprzedzając wszystkie uczelnie w kraju, w tym Uniwersytet Jagielloński i Warszawski. Godnie reprezentujemy świat nauki i edukacji akademickiej w województwie zachodniopomorskim.

Na jakość uczelni ustawicznie pracują wszystkie grupy zawodowe, bez wyjątku. Pomnażają dorobek poprzednich pokoleń. Liderzy obdarzeni silną osobowością, otoczeni zespołami utalentowanych ludzi, często stworzonymi przez siebie, stanowią sól tej szkoły. Wchodzi ona w nowy etap swojego życia jako uczelnia stabilna, o sprawdzonej jakości. Przed nami bardzo odpowiedzialne zadanie: utrzymać tę jakość, ugruntować i pomnożyć. Jesteśmy to winni tym, którzy odeszli, i tym, którzy nastaną po nas. W ubiegłym roku akademickim odeszli: prof. Irena Kościukiewicz-Michiewicz, dr Aldona Mahaczek-Kordowska, profesorowie: Tadeusz Brzeziński, Kazimierz Niezabitowski i Stanisław Woyke. Uczcijmy Ich pamięć chwilą skupienia.

Do najważniejszych zadań Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego należy utrzymanie lub poprawienie jakości dydaktyki. Nie jest to zadanie łatwe, uwzględniając mocno zwiększoną liczbę studentów, ale niezbędne, biorąc pod uwagę rosnącą konkurencję i nadchodzący niż demograficzny. Zadaniem nie mniej ważnym jest utrzymanie dobrej kondycji finansowej uczelni, a to zależy od wielu czynników: własnej gospodarności, stabilizacji gospodarczej kraju, ale też przychylności Ministerstwa Zdrowia, które, jak na to wskazują fakty, ma w Pomorskim Uniwersytecie Medycznym w Szczecinie odpowiedzialnego partnera, w którego warto zainwestować. Prestiż uczelni to także wysokiej jakości badania naukowe i uznanie ich wyników przez najlepszych na świecie.

W misji Pomorskiej Akademii Medycznej zawarte są między innymi słowa o prowadzeniu działalności dydaktycznej, badań naukowych, rozwoju kadry naukowej oraz działalności w zakresie ochrony zdrowia, a ponadto o tym, że „wszystkie te zadania są traktowane jako jednako ważne i realizowane w poszanowaniu idei prawdy, odpowiedzialności, szacunku do wiedzy i rzetelności w jej upowszechnianiu”. Misja Pomorskiej Akademii Medycznej to misja Uniwersytetu, bo to ta sama uczelnia.

Istotą dzisiejszej uroczystości inauguracyjnej rok akademicki jest immatrykulacja. Młode, bardzo zdolne koleżanki i koledzy, reprezentujący wszystkie kierunki studiów, złożą ślubowanie w akcie immatrykulacji. Serdecznie im gratuluję. Życzę wytrwałości w zdobywaniu wiedzy, ale też i trochę szczęścia w przekonywaniu egzaminatorów, że naprawdę jesteście przygotowani.

Drogie koleżanki i koledzy studenci. Studia to jeden z najbardziej fascynujących okresów w życiu. Umiejętnie połączcie obowiązki z radością czerpania z życia tego co przyjemne, fascynujące i niepowtarzalne. To bardzo ważny wybór. Zdobywana przez was wiedza i umiejętności okażą się korzyściami nie do przecenienia w zawodzie, który będziecie wykonywali, zasługującym na najwyższy szacunek, jeśli sami ten zawód uszanujecie. Celem waszego działania będzie ochrona ludzkiego zdrowia i życia, wartości niepowtarzalnych.

Our dear English speaking students! Thank you for your choice. I believe that Pomeranian Medical University will live up your expectations. On the other hand the

University expects you to be the good representatives of our School. Be happy, fulfill your goals, both in study and private life. But first of all, please be responsible, worthy of diploma and confidence, you will achieve. The human health and live, unique values will be the target of your profession.

Niech rozpoczynający się rok akademicki spełni nasze oczekiwania, przyniesie satysfakcję z wykonanych obowiązków zawodowych oraz pomyślność i szczęście osobiste.

Rok akademicki 2010/2011 ogłaszam za otwarty.
Quod felix, faustum fortunatumque sit!

MONIKA GOŁĄB-JANOWSKA, ANNA BUDZIANOWSKA, KRYSZYNA HONCZARENKO

ZABURZENIA AUTONOMICZNE W CHOROBY PARKINSONA

AUTONOMIC DISORDERS IN PARKINSON'S DISEASE

Katedra i Klinika Neurologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Przemysław Nowacki*

Summary

Introduction: Autonomic disorders (AD) are one of non-motor symptoms in Parkinson's disease (PD).

The aim of this study was to assess the frequency of AD in PD patients and their relationship with age, gender, disease duration, treatment duration, L-dopa dose, and disease severity.

Material and methods: 101 patients with PD were recruited. Anamnesis was recorded with a focus on orthostatic hypotension, sialorrhea, dysphagia, nausea/vomiting, loss of appetite, weight loss, constipation, nycturia, urgency, pollakiuria, difficulties in starting miction, urinary incontinence, erectile dysfunction, sweating, heat/cold intolerance, and seborrhea. Mann–Whitney test and Pearson's χ^2 test were used for statistical analysis.

Results: The study group comprised 53 men and 48 women, aged 42–84 years, mean age 67.69 years. The disease duration was 1–25 years, mean 6.5 years, L-dopa treatment duration was 1–20 years, mean 6.04 years, L-dopa dose was 300–2000 mg/24 h, mean 636 mg/24 h, UPDRS score was 8–103 pts, mean 36.38 pts. Orthostatic hypotension was found in approximately 16% of the patients. As regards gastrointestinal disorders, more than 40% of patients suffered from constipation, more than 32% from dysphagia, almost 28% from sialorrhea, approximately 11% from loss of appetite, 6.93% from weight loss, 2% from nausea/vomiting. The distribution of urogenital disorders was as follows: almost 85% of patients had erectile dysfunction, almost 57% nycturia, 24.78% urinary incontinence, approximately 22% pollakiuria, and almost 12% urgency and difficulties with erection. One-third of PD patients suffered from seborrhea, 16.83% from sweating, and almost 9% from heat/cold intolerance.

Conclusions: The most frequent AD in PD were: erectile dysfunction, nycturia, constipation, dysphagia, and seborrhea. Age correlated with orthostatic hypotension,

constipation, and urinary incontinence, and with erectile dysfunction in men. Women were predisposed to weight loss and sweating. Men were predisposed to difficulties in starting miction. Disease duration correlated with constipation, nycturia, and urinary incontinence; L-dopa treatment duration correlated with nausea/vomiting and constipation; L-dopa dose correlated with nausea/vomiting, constipation, urgency, and heat/cold intolerance; disease stage correlated with sialorrhea, constipation, sweating, and heat/cold intolerance.

Key words: Parkinson's disease – autonomic disorders – autonomic neuron degeneration.

Streszczenie

Wstęp: Zaburzenia autonomiczne (ZA) są jednym z pozaruchowych objawów występujących w chorobie Parkinsona (ChP).

Celem pracy była ocena częstości występowania ZA u chorych z ChP oraz ocena zależności ZA od: wieku, płci, czasu trwania choroby, czasu leczenia, dawki L-dopy oraz zaawansowania choroby.

Materiał i metody: Zbadano 101 chorych z ChP. Każdorazowo zebrano wywiad, odnotowując obecność: niedociśnienia ortostatycznego, ślinotoku, dysfagii, nudności i wymiotów, braku apetytu, chudnięcia, zaparć, nykturii, uczucia nagłego parcia na mocz, częstomoczu, trudności w zapoczątkowaniu mikcji, nietrzymania moczu, trudności w osiągnięciu i utrzymaniu wzwodu, nadmiernego pocenie się, zaburzeń czucia ciepła i zimna, a także obecność łojotoku. Do analizy statystycznej użyto testy U Manna–Whitney'a i χ^2 Pearsona.

Wyniki: Badaną grupę stanowiło 53 mężczyzn i 48 kobiet, w wieku 42–84 lat, średnio 67,69 lat. Czas trwania

choroby 1–25 lat, średnio 6,5 roku. Czas leczenia preparatami L-dopy 1–20 lat, średnio 6,04 roku. Dawka L-dopy 300–2000 mg/dobę, średnio 636 mg/dobę. W skali UPDRS chorzy uzyskali 8–103 pkt, średnio 36,38 pkt. Niedociśnienie ortostatyczne odnotowano u ok. 16% chorych. Spośród zaburzeń ze strony układu pokarmowego, zaparcia dotyczyły > 40%, dysfagia > 32%, ślinotok prawie 28%, brak apetytu ok. 11%, chudnięcie 6,93%, a nudności/wymioty 2% badanych. Ze strony układu moczowo-płciowego zaburzenia erekcji zgłaszało ok. 85% badanych, nykturię prawie 57%, nietrzymanie moczu 24,78%, częstomocz ok. 22%, a nagle parcie na mocz i trudności w zapoczątkowaniu mikcji blisko 12%. Łojotok występował u co trzeciego chorego z ChP. Pocenie się zgłaszało 16,83%, a zaburzenia czucia ciepła i zimna niecałe 9% badanych.

Wnioski: Najczęstszymi ZA u pacjentów z ChP były zaburzenia erekcji, nykturia, zaparcia, dysfagia i łojotok. Stwierdzono zależność pomiędzy: wiekiem a niedociśnieniem ortostatycznym, zaparciami, nietrzymaniem moczu, a u mężczyzn dodatkowo zaburzeniami erekcji; płcią żeńską a chudnięciem i poceniem się; płcią męską a trudnościami z zapoczątkowaniem mikcji; czasem trwania choroby a zaparciami, nykturią i nietrzymaniem moczu; czasem leczenia L-dopą a nudnościami/wymiotami, zaparciami; dawką L-dopy a nudnościami/wymiotami, zaparciami, nagłym parciem na mocz oraz zaburzeniami czucia ciepła i zimna; zaawansowaniem choroby a ślinotokiem, zaparciami, poceniem się oraz zaburzeniami czucia ciepła i zimna.

H a s ł a: choroba Parkinsona – zaburzenia autonomiczne – zwyrodnienie neuronów autonomicznych.

Wstęp

Zaburzenia autonomiczne (ZA), zaliczane do objawów pozaruchowych idiopatycznej choroby Parkinsona (ChP), zostały opisane po raz pierwszy w monografii opublikowanej przez *Parkinsona* w 1817 r. [1].

Najczęściej występującymi ZA w ChP są zaburzenia sercowo-naczyniowe, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego i moczowo-płciowego [2, 3, 4]. Uważa się, że niedociśnienie ortostatyczne, nadmierne wydzielanie śliny, zaburzenia połykania, zaparcia, zmniejszenie masy ciała i zaburzenia funkcji seksualnych występują u większości chorych z ChP [3, 4, 5].

Etiologia ZA nie jest jasna, wiąże się prawdopodobnie ze zwyrodnieniem autonomicznych neuronów ośrodkowego (jądra autonomiczne podwzgórza i pnia mózgu) i obwodowego układu nerwowego (zwoje współczulne, sploty nerwowe serca i błony śluzowej jelita), co potwierdza obecność w tych strukturach ciał Lewy'ego charakterystycznych dla neurodegeneracji w ChP [3, 4, 5, 6].

U większości chorych ZA są łagodne i nie stanowią istotnego problemu (zwłaszcza w porównaniu ze znaczenie bardziej nasilonymi i upośledzającymi codzienne

funkcjonowanie zaburzeniami ruchowymi). Jednak u części chorych mogą być nasilone, pogarszać przebieg choroby oraz jakość życia [2, 4].

Celem pracy była: 1) ocena częstości występowania ZA u chorych z ChP; 2) ocena zależności ZA od wieku, płci, czasu trwania choroby, czasu leczenia, dawki L-dopy oraz zaawansowania choroby.

Material i metody

Do badania włączono 101 chorych z ChP, leczonych w Przyklinicznej Poradni Chorób Pozapiramidowych i Zaburzeń Pamięci przy Klinice Neurologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Rozpoznanie choroby postawiono zgodnie z obowiązującymi kryteriami United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank [7].

Każdorazowo zebrano wywiad, posługując się autorskim formularzem, który zawierał dane dotyczące: wieku chorych, wieku zachorowania, czasu trwania choroby, stosowanego leczenia oraz współistniejących chorób. U wszystkich chorych przeprowadzono badanie neurologiczne i internistyczne. Chorzy mieli wykonywane badania biochemiczne i neuroobrazowe (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny). Zaawansowanie choroby i obecność ubocznych objawów leczenia oceniano za pomocą Ujednoliconej Skali Oceny Choroby (UPDRS) [8].

Analizowano obecność: zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego (niedociśnienie ortostatyczne), układu pokarmowego (ślinotok, dysfagia, nudności/wymioty, brak apetytu, chudnięcie, zaparcia), układu moczowego (nykturia, uczucie nagłego parcia na mocz, częstomocz, trudności w zapoczątkowaniu mikcji, nietrzymanie moczu), zaburzeń osiągnięcia i utrzymania wzrodu, zaburzeń termoregulacji (nadmierne pocenie się, zaburzenia czucia ciepła i zimna); a także obecność łojotoku. W rozpoznawaniu niedociśnienia ortostatycznego wykorzystywano kryteria American Academy of Neurology [9], uznając za diagnostyczny spadek ciśnienia skurczowego o co najmniej 20 mmHg lub ciśnienia rozkurczowego o co najmniej 10 mmHg w czasie trzech pierwszych minut po pionozacji. Pacjenci, którzy zgłaszali dolegliwości ze strony układu moczowo-płciowego, byli konsultowani urologicznie (celem wykluczenia przerostu prostaty) oraz ginekologicznie (kobiety) celem różnicowania zgłaszanych dolegliwości z ginekologicznymi ich przyczynami.

Do analizy statystycznej użyto testy U Manna-Whitneya oraz χ^2 Pearsona. Za istotny statystycznie przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

W badanej grupie było 53 mężczyzn i 48 kobiet w wieku 42–84 lat, średnio 67,69 lat. Czas trwania choroby wynosił – 25 lat, średnio 6,5 roku. Czas leczenia preparatami L-dopy – 20 lat, średnio 6,04 roku. Dawka L-dopy wynosiła

300–2000 mg/dobę, średnio 636 mg/dobę. W skali UPDRS chorzy uzyskali 8–103 pkt, średnio 36,38 pkt. Częstość występowania poszczególnych ZA u chorych z ChP przedstawiono w tabeli 1.

Istotne statystycznie zależności pomiędzy poszczególnymi ZA i wiekiem przedstawiono w tabeli 2. Zaburzenia autonomiczne pozostające w związku z płcią zaprezentowano

Tabela 1. Zaburzenia autonomiczne w chorobie Parkinsona

Table 1. Autonomic disorders in Parkinson's disease

Zaburzenia autonomiczne / Autonomic disorders	n
Zaburzenia erekcji* / Erectile dysfunction*	45 (84,91%)
Nykturia / Nycturia	57 (56,44%)
Zaparcia / Constipation	41 (40,59%)
Dysfagia / Dysphagia	32 (31,68%)
Łojotok / Seborrhea	32 (31,68%)
Ślinotok / Sialorrhea	28 (27,72%)
Nietrzymanie moczu / Urinary incontinence	25 (24,75%)
Częstomocz / Pollakiuria	22 (21,78%)
Pocenie / Sweating	17 (16,83%)
Niedociśnienie ortostatyczne / Orthostatic hypotension	16 (15,84%)
Nagłe parcie na mocz / Urgency	13 (12,87%)
Trudności w zapoczątkowaniu mikcji / Difficulties in starting miction	12 (11,88%)
Brak apetytu / Loss of appetite	11 (10,89%)
Zaburzenia czucia ciepła i zimna / Heat/cold intolerance	9 (8,91%)
Chudnięcie / Weight loss	7 (6,93%)
Nudności/wymioty / Nausea/vomiting	2 (1,98%)

* dotyczy mężczyzn z ChP / male PD patients only

Tabela 2. Zaburzenia autonomiczne korelujące z wiekiem chorych

Table 2. Autonomic disorders correlating with age of patients

Zaburzenia Disorders	Wiek / Age		p
	tak / yes śr. / mean ± SD	nie / no śr. / mean ± SD	
Niedociśnienie ortostatyczne / Orthostatic hypotension	71,63 ± 9,81	66,95 ± 8,84	0,037
Zaparcia / Constipation	71,29 ± 8,06	65,23 ± 9,02	0,001
Nietrzymanie moczu / Urinary incontinence	70,92 ± 9,01	66,63 ± 8,94	0,029
Zaburzenia erekcji* / Erectile dysfunction*	67,96 ± 9,08	54,50 ± 9,33	0,017

* dotyczy mężczyzn z ChP / male PD patients only

Tabela 3. Zaburzenia autonomiczne występujące istotnie częściej u jednej z płci

Table 3. Autonomic disorders correlating with gender

Zaburzenia Disorders	Płeć / Gender		p
	K / F n	M n	
Trudności w zapoczątkowaniu mikcji / Difficulties in starting miction	2 (4,44%)	10 (20,41%)	0,020
Chudnięcie / Weight loss	6 (13,33%)	1 (2,04%)	0,037
Pocenie / Sweating	12 (25%)	5 (9,43%)	0,037

w tabeli 3, a z czasem trwania choroby w tabeli 4. W tabeli 5 przedstawiono związek ZA z czasem leczenia, a w tabeli 6 z dawką L-dopy. Istotny statystycznie związek ZA z zaawansowaniem choroby przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 4. Zaburzenia autonomiczne korelujące z czasem trwania choroby

Table 4. Autonomic disorders correlating with disease duration

Zaburzenia Disorders	Czas trwania choroby / Disease duration		p
	tak / yes śr. / mean ± SD	nie / no śr. / mean ± SD	
Zaparcia / Constipation	9,44 ± 5,13	5,78 ± 4,54	0,001
Nykturia / Nycturia	8,21 ± 5,28	5,89 ± 4,28	0,033
Nietrzymanie moczu / Urinary incontinence	8,88 ± 4,53	6,74 ± 5,19	0,029

Tabela 5. Związki zaburzeń autonomicznych i czasu leczenia L-dopą

Table 5. Correlations between autonomic disorders and L-dopa treatment duration

Zaburzenia Disorders	Czas leczenia / Treatment duration		p
	tak / yes śr. / mean ± SD	nie / no śr. / mean ± SD	
Nudności/wymioty / Nausea/vomiting	12,50 ± 3,54	5,77 ± 4,07	0,048
Zaparcia / Constipation	7,76 ± 4,14	4,87 ± 4,23	0,0001

Tabela 6. Korelacje zaburzeń autonomicznych i dawki L-dopy

Table 6. Correlations between autonomic disorders and L-dopa dose

Zaburzenia Disorders	Dawka L-dopy / L-dopa dose		p
	tak / yes śr. / mean ± SD	nie / no śr. / mean ± SD	
Nudności/wymioty / Nausea/vomiting	1425,00 ± 813,17	617,58 ± 332,45	0,049
Zaparcia / Constipation	700,00 ± 339,12	591,67 ± 356,20	0,042
Nagłe parcie na mocz / Urgency	969,23 ± 600,68	583,33 ± 270,53	0,045
Zaburzenia czucia ciepła i zimna / Heat/cold intolerance	1177,78 ± 484,19	579,41 ± 291,17	0,0001

Tabela 7. Korelacje zaburzeń autonomicznych i zaawansowania choroby

Table 7. Correlations between autonomic disorders and disease severity

Zaburzenia Disorders	Zaawansowanie choroby / Disease severity		p
	tak / yes śr. / mean ± SD	nie / no śr. / mean ± SD	
Ślinotok / Sialorrhea	41,29 ± 15,67	34,49 ± 18,73	0,034
Zaparcia / Constipation	41,54 ± 17,67	32,85 ± 17,71	0,004
Pocenie / Sweating	46,29 ± 20,10	34,37 ± 17,13	0,015
Zaburzenia czucia ciepła i zimna / Heat/cold intolerance	62,78 ± 24,03	34,02 ± 15,64	0,0004

Dyskusja

Niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia i arytmia, są zaburzeniami funkcji układu sercowo-naczyniowego opisywanymi u chorych z ChP [10]. Niedociśnienie ortostatyczne, będące najczęściej występującym zaburzeniem (dotyczy 20–50% pacjentów), a jednocześnie jednym z najbardziej uciążliwych [11, 12], jest rozpoznawane, jeśli w czasie pionizacji dojdzie do spadku ciśnienia skurczowego o co najmniej 20 mmHg. U jego podłoża leży wynikająca ze zmniejszonej aktywności układu współczulnego zaburzona czynność skurczowa naczyń obwodowych, jak również zmniejszona objętość płynów i elementów morfotycznych wypełniających łożysko naczyniowe w następstwie nadmiernej nerkowej utraty sodu i/lub niedokrwistość [4, 5]. Według *Oka i wsp.* [12] występowanie niedociśnienia ortostatycznego jest częstsze u mężczyzn, osób starszych, chorujących dłużej, a także u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą, u chorych doznających halucynacji wzrokowych i tych, u których w fenotypie choroby dominują zaburzenia posturalne oraz zaburzenia chodu. Jednocześnie autorzy nie znajdują związku pomiędzy obecnością niedociśnienia ortostatycznego a dawką L-dopy [12], co pozostaje w sprzeczności z badaniami *Jankovica i Kapadia* [13].

W materiale własnym niedociśnienie ortostatyczne występowało tylko u ok. 15% badanych. Istotnie częściej dotyczyło chorych starszych.

Zaburzeniami gastroenterologicznymi, które mogą pojawić się w przebiegu ChP, są ślinotok, zaburzenia połykania, opóźnione opróżnianie żołądka, nudności i wymioty, zaparcia oraz chudnięcie. Zaparcia są konsekwencją upośledzonej motoryki przewodu pokarmowego, potęgowanej zmniejszoną siłą tłoczni brzusznej, a także zmniejszeniem ilości spożywanych płynów i pokarmów [5, 14]. Uważa się, że występują u przynajmniej 59% pacjentów z ChP [9]. Ślinotok związany jest ze wzmożoną stymulacją cholinergiczną, jak również dysfagią i obniżoną aktywnością mięśni przełyku [15]. Na podstawie wyników badań ocena wideofluoroskopowa pozwala wykazać, że akt połykania jest zaburzony u nawet 100% chorych z ChP [15], przy czym zaburzenia objawowe obserwuje się u ok. 40% z nich. Zaburzenia połykania dotyczą wszystkich faz tego procesu, powodując w konsekwencji nudności, uczucie wczesnej sytości po posiłku, brak apetytu czy zgagę [16, 17, 18]. Subkliniczna dysfagia może być objawem prodromalnym ChP [16]. *Clark i wsp.* [19] uważają, że nasilenie dysfagii koreluje ze stadiem choroby, natomiast pozostaje bez związku z czasem jej trwania. Podobnie o braku związku pomiędzy szybkością przełykania a czasem trwania ChP donosili *Miller i wsp.* [20]. Znajdują oni zależność pomiędzy stopniem trudności przełykania (określonym poprzez szybkość wypicia 150 mL wody wyrażonym w mL/s) a zaawansowaniem choroby i obecnością depresji.

W materiale własnym objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak zaparcia, dysfagia i ślinotok były obecne

u ponad 30% badanych, co jest zbliżone do wyników uzyskanych przez *Edwardsa i wsp.* [18]. Ślinotok istotnie częściej odnotowano u osób z większym zaawansowaniem choroby, chudnięcie częściej dotyczyło kobiet, natomiast nudności/wymioty częściej zaobserwowano u pacjentów dłużej leczonych preparatami L-dopy. Zaparcia występowały częściej u osób starszych, chorujących dłużej i dłużej leczonych wysokimi dawkami L-dopy, jak również u tych, u których zaawansowanie choroby było większe. Nie znaleziono zależności pomiędzy zaburzeniami połykania a analizowanymi zmiennymi.

Zaburzenia układu moczowo-płciowego można podzielić na wynikające z podrażnienia i nadreaktywności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego (częstomocz, nagłe parcie na mocz, nykturia) oraz mniej powszechne, wynikające z zatrzymania moczu (trudności w zapoczątkowaniu mikcji, niepełne opróżnianie pęcherza moczowego, oddawanie moczu przerywanym i/lub wąskim strumieniem) [5, 21].

W materiale własnym najczęściej występującymi ZA z tej grupy okazała się nykturia obecna u ponad połowy chorych z ChP oraz częstomocz i nietrzymanie moczu zgłaszane przez ponad 20% badanych. Dodatkowo nykturia występowała częściej u pacjentów chorujących dłużej, uczucie nagłego parcia na mocz sygnalizowali chorzy leczeni większymi dawkami L-dopy, a trudności z zapoczątkowaniem mikcji częściej występowały u mężczyzn. Nietrzymanie moczu występowało częściej u osób starszych i dłużej chorujących.

Uważa się, że zaburzenia czynności seksualnych mogą być pierwszymi pojawiającymi się ZA [22]. Dotyczą one zaburzeń libido, na które uskarża się ok. 40% mężczyzn i aż 70% kobiet z ChP. U kobiet występują trudności w osiągnięciu orgazmu – 75%, brak satysfakcji seksualnej – 38%, u mężczyzn zaburzenia erekcji – 68%, przedwczesny wytrysk – 41% oraz brak satysfakcji – 65% [23]. Według niektórych autorów zaburzenia w sferze seksualnej mogą być pogłębiane przez współistniejącą depresję, stosowane leczenie (beta adrenolityki, diuretyki, aksjolietyki) czy zaburzenia funkcji ośrodków autonomicznych [22]. *Hand i wsp.* [24] nie znajdują związku pomiędzy występowaniem zaburzeń seksualnych i depresją ani czasem trwania choroby, a jedynie większym jej zaawansowaniem i płcią męską.

W materiale własnym zaburzenia funkcji seksualnych były najczęściej występującymi ZA. Zaburzenia erekcji odnotowano u prawie 85% mężczyzn z ChP. Występowały one istotnie częściej u mężczyzn starszych.

Neurochemiczne i anatomiczne podstawy regulacji temperatury ciała oraz pocenia się są złożone i słabo poznane. U ich podłoża leży uszkodzenie podwzgórza, zwojów podstawy i jądra pośrednio-bocznego współczulnego. U chorych na ChP mogą występować: nadmierna potliwość, zaburzenia czucia ciepła i zimna, nietolerancja niskich temperatur oraz towarzysząca jej hipotermia, łojotok [5]. *LeDoux* [25] uważa, że ryzyko pojawienia się zaburzeń termoregulacji

wzrasta wraz ze wzrostem zaawansowania i stadium choroby, pozostając bez związku z czasem terapii i dawką L-dopy [25].

Wśród badanych chorych w pracy własnej zaburzenia termoregulacji nie występowały zbyt często. Dotyczyły < 9% badanych, za wyjątkiem wzmożonego pocenia się, na które skarżyło się > 15% chorych. Podobnie jak *LeDoux* [25], stwierdzono zależność pomiędzy obecnością zaburzeń odczuwania ciepła i zimna a zaawansowaniem choroby oraz dawką L-dopy.

U chorych z ChP częstym problemem, dotyczącym nawet 30% chorych, może być łojotok skóry głowy, twarzy i szyi [3, 4].

W badaniach własnych łojotok obecny był u ponad 30% chorych, co jest zgodne z wynikami innych autorów.

Uwzględniając patomechanizm powstawania ZA, można przypuszczać, że jako konsekwencja zwyrodnieniem autonomicznych neuronów ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego będą one częstsze u chorych z dłuższym czasem trwania choroby i większym jej zaawansowaniem, gdy tymczasem statystyczny związek stwierdzono jedynie pomiędzy czasem trwania choroby a obecnością zaparc, nykturią i nietrzymaniem moczu oraz zaawansowaniem choroby a obecnością ślinotoku, zaparc i zaburzeniami termoregulacji.

Podobnie można oczekiwać, że dawka L-dopy będzie ujemnie korelowała z częstością występowania poszczególnych ZA (za wyjątkiem niedociśnienia ortostatycznego). Natomiast w materiale własnym wykazano statystyczny, dodatni związek dawki L-dopy z nudnościami/wymiotami, zaparciami, nagłym parciem na mocz i zaburzeniami czucia ciepła i zimna.

Wnioski

1. Najczęściej występującymi ZA u pacjentów z ChP są zaburzenia czynności seksualnych, nykturia, zaparcia, dysfagia i łojotok.

2. Niedociśnienie ortostatyczne, zaparcia i nietrzymanie moczu, a u mężczyzn dodatkowo zaburzenia erekcji, są częstsze u chorych starszych.

3. Chudnięcie i pocenie się dotyczy częściej kobiet, natomiast trudności z zapoczątkowaniem mikcji mężczyzn.

4. Zaparcia, nykturia i nietrzymanie moczu są częstsze u chorujących dłużej.

5. Dłuższe leczenie L-dopą zwiększa ryzyko nudności/wymiotów i zaparc, a wyższa dawka dodatkowo do nagłego parcia na mocz oraz zaburzeń czucia ciepła i zimna.

6. Ślinotok, zaparcia, pocenie się, zaburzenia czucia ciepła i zimna są częstsze u chorych z większym zaawansowaniem choroby.

7. Biorąc pod uwagę metodologię oceny ZA, opieranie się w dużej mierze na wywiadzie, obiektywna ocena problemu wśród chorych z ChP wydaje się bardzo trudna.

Piśmiennictwo

1. *Parkinson J.*: An essay on the shaking palsy. Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely and Jones, London 1817.
2. *Micieli G., Tosi P., Marcheselli S., Cavallini A.*: Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003, 24 (1), 32–34.
3. *Koike Y., Takahashi A.*: Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 1997, 38 (2), 8–12.
4. *Poewe W.*: Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2008, 15 (1), 14–20.
5. *Friedman A.*: Choroba Parkinsona – mechanizmy, rozpoznawanie i leczenie. Wyd. Czelej, Lublin 2005.
6. *Wakabayashi K., Takahashi H.*: Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 1997, 38 (2), 2–7.
7. *Daniel S.E., Lees A.J.*: Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research. *J Neural Transm Suppl*. 1993, 39, 165–172.
8. *Fahn S., Elton R.L.*: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Recent Development in Parkinson's Disease. Eds: S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne, M. Goldstein. Macmillan Health Care, Florham Park, New York 1987, 153–164.
9. American Academy of Neurology. Assessment: Clinical autonomic testing. Report of Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1996, 46, 873–880.
10. *Hou J.G., Lai E.C.*: Non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Int J Gerontol*. 2007, 1 (2), 53–64.
11. *Martignoni E., Pacchetti C., Micieli G.*: Autonomic disturbances in Parkinson's disease and Shy Drager syndrome. In: Handbook of autonomic nervous system dysfunction. Ed. A.D. Korczyn. Dekker, New York 1995, 293–305.
12. *Oka H., Yoshioka M., Onouchi K., Morita M., Suzuki M., Hirai T. et al.*: Characteristics of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Brain*. 2007, 130, 2425–2432.
13. *Jankovic J., Kapadia A.S.*: Functional decline in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 2001, 58, 1611–1615.
14. *Edwards L.L., Pfeiffer R.F., Quigley E.M., Hofman R., Balluff M.*: Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1991, 6 (2), 151–156.
15. *Potulska A., Friedman A., Królicki L., Szychala A.*: Swallowing disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003, 9, 349–353.
16. *Gross R.D., Atwood C.W., Ross S.B., Eichhorn K.A., Olszewski J.W., Doyle P.J.*: The coordination of breathing and swallowing in Parkinson's disease. *Dysphagia*. 2008, 23, 136–145.
17. *Bushmann M., Dörmeyer S.M., Leeker L., Perimutter J.S.*: Swallowing abnormalities and their response to treatment in Parkinson's disease. *Neurology*. 1989, 39, 1309–1314.
18. *Edwards L.L., Quigley E.M., Harned R.K., Hofman R., Pfeiffer R.F.*: Characterization of swallowing and defecation in Parkinson's disease. *Am J Gastroenterol*. 1994, 89, 15–25.
19. *Clark C.E., Gullaksen E., Macdonald S., Lowe F.*: Referral criteria for speech and language therapy assessment of dysphagia caused by idiopathic Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 1998, 97, 27–35.
20. *Miller N., Allcock L., Hildreth A., Jones D., Noble E., Burn D.J.*: Swallowing problems in Parkinson's disease: frequency and clinical correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009, 80, 1047–1049.
21. *Stocchi F., Carbone A., Inghilleri M.*: Urodynamic and neurophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997, 62, 507–511.
22. *Zesiewicz T.A., Helal M., Hauser R.A.*: Sildenafil citrate (Viagra) for the treatment of erectile dysfunction in men with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000, 15, 305–308.
23. *Meco G., Rubino A., Caravona N., Valente N.*: Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008, 14, 451–456.
24. *Hand A., Gray W.K., Chandler B.J., Walker R.W.*: Sexual and relationship dysfunction in people with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010, 16, 172–176.
25. *LeDoux M.S.*: Thermoregulatory dysfunction. In: Parkinson's disease and nonmotor dysfunction. Eds: R.F. Pfeiffer, I. Bodis-Wollner. Humana Press, New Jersey 2005, 159–172.

Komentarz

Choroba Parkinsona (ChP) jest postępującym schorzeniem charakteryzującym się występowaniem różnych ruchowych i pozaruchowych objawów (zaburzenia węchu, neuropsychiatryczne oraz układu autonomicznego). Stosowane dotychczas kryteria rozpoznawania ChP nie zawierają konieczności stwierdzenia występowania zaburzeń autonomicznych u osoby diagnozowanej.

Zaburzenia autonomiczne mogą być obecne już we wczesnych okresach choroby, a nawet mogą być objawem prodromalnym ChP. Występują objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, stwierdza się zaburzenia odżywiania, nadmierne wydzielanie łju i termoregulacji. Objawy powyższe w ChP związane są z zaburzeniami czynności układu przywspółczulnego.

Komentowana praca poświęcona jest ocenie zaburzeń autonomicznych w ChP i wpisuje się w szeroki obecnie nurt badawczy dotyczący tego zagadnienia. Napisana jest rzeczowo, wyniki przedstawiono jasno. Wniosek z pracy to: w badanej populacji najczęstszymi zaburzeniami autonomicznymi są zaburzenia erekcji, nykturia, zaparcia, dysfagia i łojotok. W pracy analizowano i podano dokładnie określone zależności.

W piśmiennictwie prezentowane są różne poglądy co do występowania zaburzeń autonomicznych i ich zależności od stanu klinicznego osób z ChP.

Verbaan i wsp. stwierdzili więcej objawów autonomicznych u pacjentów z tym schorzeniem niż w grupie kontrolnej, a największe nasilenie objawów w zakresie objawów z przewodu pokarmowego i moczowego. Stwierdzono wpływ na nasilenie objawów autonomicznych następujących czynników: zaawansowanego wieku, ciężkości choroby oraz większych dawek leków dopaminergicznych. Ciężkość objawów autonomicznych korelowała z zaburzeniami czynności ruchowych, objawami depresyjnymi, zaburzeniami poznawczymi, psychiatrycznymi i snu.

W innej pracy opisano także zróżnicowanie nasilenia omawianych objawów w zależności od zaawansowania wieku chorego, a nie nasilenia objawów ruchowych.

Badanie objawów autonomicznych ma aspekt poznawczy, ale również praktyczny (decyzja dotycząca terapii objawów u danego chorego).

Występujące objawy w ChP są tradycyjnie dzielone na „dopa-oporne” ruchowe (zaburzenia mowy, postawy i balansu), „dopa-oporne” pozaruchowe (zaburzenia poznawcze, neuropsychiatryczne, autonomiczne, snu) oraz objawy niepożądane w trakcie leczenia lewodopą (psychozy, fluktuacje ruchowe, dyskinezy). Istnieje konieczność rozpoznawania u osób z ChP objawów niereagujących na leczenie lewodopą, które mogą być bardzo uciążliwe dla chorego.

W celu ułatwienia oceny ich występowania można stosować odpowiednie skale specjalnie opracowane do tego celu. Autorzy komentowanej pracy ich nie stosowali, prawdopodobnie z tego powodu, iż wcześniej rozpoczęli badania, niż zostały opracowane te skale.

Właściwe rozpoznanie zaburzeń pozaruchowych (także autonomicznych) u chorego jest bardzo ważne, gdyż czasami zwiększanie dawki lewodopy może mieć negatywny wpływ na stan pacjenta. W takich przypadkach istnieje konieczność rozważenia podawania leków o innym mechanizmie działania niż leki dopaminergiczne. Wydaje się, że powszechnie jest niedoceniana konieczność takiego postępowania terapeutycznego u osób z ChP.

Obecnie opracowany jest schemat postępowania diagnostycznego ułatwiający ocenę zaburzeń pozaruchowych u osób z tą chorobą i jednocześnie podejmowanie decyzji terapeutycznych.

Badania dotyczące zaburzeń autonomicznych, jakie przeprowadzili Autorzy komentowanej pracy, mogą przyczynić się do poznania omawianych zagadnień i do poprawy jakości życia osób z tą ciężką chorobą.

prof. dr hab. n. med. *Urszula Fiszer*

MONIKA MODRZEJEWSKA, EWELINA LACHOWICZ, DANUTA KARCZEWICZ

WRODZONE WADY GAŁKI OCZNEJ U DZIECI – OBSERWACJE WŁASNE

CASES OF CONGENITAL EYE MALFORMATIONS IN CHILDREN

Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PUM *Wojciech Lubiński*

Summary

Purpose: The aim of this work was to present a clinical picture of congenital defects in the anterior and posterior segment of the eye and coexisting systemic developmental anomalies in a group of children during the infantile period.

Material and methods: We performed a retrospective analysis in a group of 1507 infants seen at our outpatient ophthalmology clinic in 2006–2010. Attention was focused on case histories of nine children (0.6%) with congenital defects of the eye. A routine ophthalmologic examination was done and photographs of the anterior and posterior segment of the eye were archived with the Ret – Cam II apparatus. Maternal risk factors during pregnancy and the perinatal period were analyzed, as well as genetic, familial, infectious, traumatic, metabolic, and toxic factors, and drugs which could have contributed to the pathology of the organ of vision. Additionally, congenital polydysplasia was confirmed using ultrasonography, radiography, and imaging techniques (USG, X-ray, MRI).

Results: Congenital anomalies of the anterior and posterior segment of the eye were identified in the study group. Abnormalities of the anterior segment of the eye in four infants were in the form of congenital corneal anomalies (keratopathy, microcornea, sclerocornea, congenital mesenchymal dysgenesis), coloboma of the iris, and aniridia. Additionally, ectopic pupil, congenital cataract, aplasia of the lacrimal point, and palpebral coloboma were observed. Developmental anomalies of the posterior segment of the eye in the form of persistent hyperplastic primary vitreous body or primary fetal vasculature syndrome (PHVB or PFVS), choroid coloboma, coloboma of the optic nerve, and optic disc fovea were recognized in eight children. Anomalies of

the anterior and posterior segment of the eye were observed in three children and were associated with microphthalmia, nystagmus, and strabismus. Moreover, systemic anomalies coexisting with ophthalmologic defects were confirmed in 6 children. They were seen in the heart (patent ductus arteriosus (PDA), patent foramen ovale (Pfo), atrial septal defect (ASD), nervous system (aplasia of the corpus callosum, hydrocephalus), osteoarticular system (talipes equinovarus, bifurcate rib, butterfly vertebra, dysmorphic splanchnocranium, contracture of the fingers), genitourinary system (cryptorchism, Wilms' tumor, vesicoureteral reflux grade IV), auditory organ (microtia, aplasia of the external auditory meatus, tympanic cavity, and internal ear), and skin (telangiectasia, syndactyly, appendages, and vegetations). Genetic tests revealed one case of an abnormal karyotype (49, XXXXX). Infections, metabolic disorders, and intoxications were excluded as the background for the anomalies.

Conclusions: The finding of a congenital eye anomaly should be followed by a search for other systemic anomalies. Developmental anomalies of the eye and other organs will require a multidisciplinary approach to treatment and care.

Key words: congenital eye anomalies – multiorgan developmental defects – differential diagnosis – infantile period.

Streszczenie

Cel: Celem pracy było przedstawienie obrazu klinicznego wad wrodzonych przedniego i tylnego odcinka gałki ocznej, metod diagnostycznych oraz współistniejących układowych anomalii rozwojowych w grupie dzieci w okresie niemowlęcym.

Material i metody: Retrospektywnie przeanalizowano grupę 1507 niemowląt przebadanych okulistycznie w trybie ambulatoryjnym w latach 2006–2010. Szczególną uwagę zwrócono na historię chorób 9 dzieci (0,6%), u których wystąpiły wrodzone wady gałki ocznej. U pacjentów przeprowadzono podstawowe badania okulistyczne, a obrazy fotograficzne przedniego i tylnego odcinka oka archiwizowano za pomocą aparatu Ret Cam II. Przeanalizowano czynniki ryzyka ze strony matki dziecka z okresu przebiegu ciąży, okresu okołoporodowego, uwzględniono udział czynników genetycznych, rodzinnych, infekcyjnych, urazowych, metabolicznych, toksycznych, w tym również leków w rozwoju patologii narządu wzroku. Dodatkowo w badaniach ultrasonograficznych, radiologicznych i obrazowych (USG, RTG, RM) potwierdzono wrodzone anomalie rozwojowe wielonarządowe.

Wyniki: W badanej grupie niemowląt rozpoznano wady wrodzone przedniego i tylnego odcinka gałki ocznej. Anomalie odcinka przedniego występujące u 4 dzieci dotyczyły wad wrodzonych rogówki (keratopatia), małej rogówki (*microcornea*), zrogowacenia rogówki (*sclerocornea*, dysgenезja mesenchymalna), szczeliny tęczówki lub jej braku (aniridia). Ponadto stwierdzono ektopię źrenicy, zaćmę wrodzoną, brak punktu łzowego i szczelinę powieki. Zmiany rozwojowe tylnego odcinka oka w postaci zespołu przetrwałego unaczynienia płodowego (przetrwałe hiperplastyczne pierwotne ciało szkliste – PHPVB lub przetrwała tętnica płodowa ciała szklanego – PFVS), szczeliny naczyniówki oraz szczeliny lub dołka rozwojowego tarczy nerwu wzrokowego (II) stwierdzono u 8 dzieci. U 3 z pacjentów zmiany występowały zarówno w przednim, jak i tylnym odcinku gałki ocznej. W oczach dotkniętych chorobą zaobserwowano obecność małowocza, oczopląsu i zez. Ponadto u 6 dzieci rozpoznano anomalie rozwojowe innych narządów potwierdzone w badaniach obrazowych towarzyszące wadom okulistycznym. Obejmowały one wrodzone patologie serca (przetrwały przewód tętniczy Botalla – PDA, przetrwały otwór owalny – Pfo, ubytek w przegrodzie międzypredsiolkowej – ASD), układu nerwowego (aplazja ciała modzelowatego, wodogłowie), układu kostno-stawowego (stopy końsko-szpotaawe, rozszczep żebra, kręgi motyle, dysmorfia twarzoczaszki, przykurcz palców), układu moczowo-płciowego (wnętrostwo, guz Wilmsa, refluks pęcherzowo-moczowodowy IV°), narządu słuchu (szczątkowa małżowina uszna, brak struktur przewodu słuchowego zewnętrznego, jamy bębenkowej i ucha wewnętrznego) oraz wady skórne (malformacje telangietyczne, syndaktylia, przydatki i wyrośla). W badaniach genetycznych tylko w jednym przypadku potwierdzono nieprawidłowy kariotyp 49, XXXXX. Na podstawie przeprowadzonych badań laboratoryjnych wykluczono infekcje zapalne, zaburzenia metaboliczne i zatrucie toksynami jako przyczynę występowania tych nieprawidłowości.

Wnioski: Obecność wrodzonych wad rozwojowych gałki ocznej wymaga szczegółowej diagnostyki w kierunku występowania innych nieprawidłowości układowych.

Rozpoznanie anomalii rozwojowych gałki ocznej i wad wielonarządowych powoduje konieczność zabezpieczenia dziecka wielospecjalistycznej opieki medycznej.

H a s ł a: wrodzone anomalie gałki ocznej – wady rozwojowe wielonarządowe – diagnostyka różnicowa – okres niemowlęcy.

Wstęp

Wrodzone wady gałki ocznej występują u 2–3% żywo urodzonych noworodków. Anomalie rozwojowe oka mogą być wynikiem nieprawidłowego różnicowania struktur gałki ocznej zarówno w okresie embrionalnym, jak i płodowym, a czynniki genetyczne, sporadyczne lub rodzinne, mogą być podłożem występowania tych patologii, przy jedno- lub obustronnej lokalizacji zmian chorobowych. Najwyższe ryzyko uszkodzenia struktur oka w okresie organogenezy pojawia się już od 18. i trwa do 60. dnia życia płodowego, a w patogenezie tych zmian wymieniane są nieprawidłowości różnicowania kielicha ocznego po zamknięciu szczeliny płodowej lub grzebienia nerwowego [1]. Obok wymienionych czynników istotną rolę w powstaniu wad wrodzonych odgrywają również czynniki środowiskowe i teratogenne, a wśród nich substancje zakaźne, farmakologiczne, chemiczne lub fizyczne. Potwierdzonymi czynnikami infekcyjnymi są wirusy różyczki, cytomegalii, opryszczki zwykłej oraz krętek kiły [2]. Promieniowanie elektromagnetyczne, toksyny, alkohol oraz cukrzyca u matki są kolejnymi czynnikami mogącymi indukować rozwój wad wrodzonych gałki ocznej u dzieci. Wśród leków najczęściej wymienianymi są talidomid, leki przeciwpadaczkowe, pochodne kumaryny, amidaron, kokaina, dietyloamid kwasu D-lizergowego – LSD oraz retinoidy [3]. W 50% przypadków czynnik etiologiczny jest nieznany [4].

Z uwagi na bardzo rzadkie występowanie wrodzonych wad rozwojowych narządu wzroku oraz nieliczne dane w piśmiennictwie dotyczące tego zagadnienia, na podstawie własnych obserwacji autorzy doniesienia przedstawili grupę dzieci z anomaliami rozwojowymi przedniego i tylnego odcinka gałki ocznej, omawiając jednocześnie przyczyny, stan kliniczny i diagnostykę różnicową rozpoznanych wad wrodzonych.

Material i metody

W grupie 1507 przebadanych okulistycznie dzieci, analizą objęto 9 (0,6%) dzieci w wieku od miesiąca do 7. r.ż. (średnia wieku 12 miesięcy), u których wystąpiły wady wrodzone gałek ocznych. Wśród badanych średni wiek urodzeniowy wynosił 37,5 Hbd (34–40 Hbd), a średnia waga urodzeniowa 2355,5 g (1550–2850 g). W grupie 9 analizowanych dzieci (tab. 1–4) 5 z nich zostało urodzonych o czasie, a 4 przedwcześnie, przy czym dzieci oznaczone

nr 1, 2, 3, 5, 7 urodzone zostały za pomocą cięcia cesarskiego, natomiast nr 4, 6, 8 – siłami natury. Okresy ciąży i okołoporodowy w omawianych przypadkach przebiegały bez powikłań, natomiast u jednego z dzieci stwierdzono obciążony wywiad genetyczny ze strony ojca, a u drugiego obecne było zakażenie wewnątrzmaciczne u matki. Charakterystykę analizowanej grupy przedstawiono w tabeli 1.

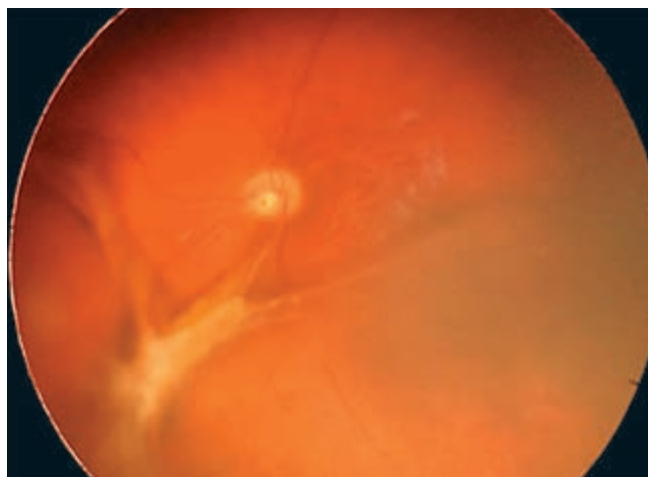
Badanie okulistyczne przedniego i tylnego odcinka oka przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi standardami. Dno oczu oceniano po mydriazie (Tropikamidum 0,5% i Neosynephrinum 2,5%) z zastosowaniem archiwizacji systemem kamery siatkówkowej Ret Cam II. Wykonano badanie USG-B oraz biometryczny pomiar aksjalnej długości gałek ocznych. Jednocześnie wykonano diagnostykę różnicową w kierunku obecności schorzeń zapalnych, metabolicznych, toksycznych, pourazowych oraz uwarunkowanych genetycznie, w przebiegu których mogłyby występować anomalie rozwojowe gałki ocznej. Ze względu na współistniejące wady układowe każde dziecko objęte zostało wielospecjalistyczną opieką lekarską.

Wyniki

W grupie analizowanych 9 dzieci badanie okulistyczne wykazało zróżnicowane zmiany chorobowe przedniego i tylnego odcinka gałki ocznej (tab. 2).

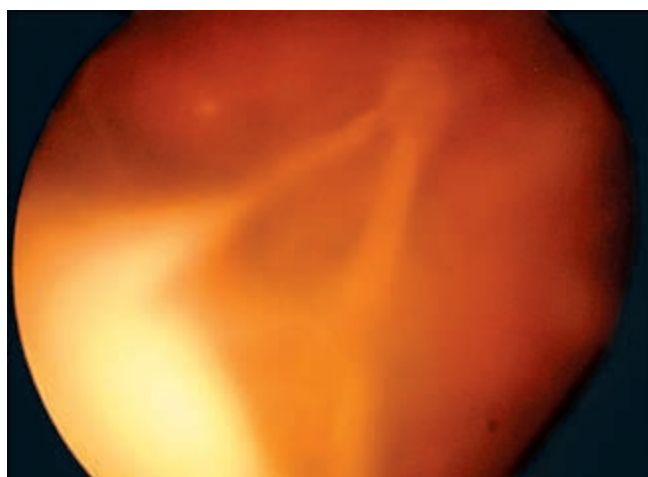
U 4 z nich (0,3%) występował zespół przetrwałego unaczynienia płodowego obejmujący tylny odcinek oka. W tej grupie dzieci obserwowano obecność białej pozasoczewkowej błony lub biało-szarych ciągów włóknistych przebiegających od tarczy nerwu wzrokowego w kierunku do rąbka zębatego (ryc. 1, 2).

W jednym przypadku (0,1%) ciąg włóknisty obejmował tarczę nerwu wzrokowego (II) i tylną powierzchnię soczewki, a w jego przebiegu potwierdzono obecność przepływu naczyniowego w obrazie USG kolor Doppler, co pozwoliło rozpoznać przetrwałą tętnicę ciała szklistego (ryc. 3).



Ryc. 1. Tylna postać pierwotnego hiperplastycznego przetrwałego ciała szklistego z towarzyszącym rozległym rozwarstwieniem siatkówki

Fig. 1. The posterior form of primary hyperplastic persistent vitreous body with wide region of retinoschisis



Ryc. 2. Włókniste ciągi obejmujące tarczę nerwu wzrokowego w kierunku obwodu siatkówki z obszarem białych, uniesionych mas pozasoczewkowych zlokalizowanych obwodowo do rąbka siatkówki

Fig. 2. Fibrous tissue stretched from optic disc to ora serrata with white, elevated retrolental mass located in a peripheral area of the retina

Tabela 1. Charakterystyka okołoporodowa grupy wcześniaków i dzieci donoszonych z wadami wrodzonymi gałek ocznych

Table 1. Perinatal characteristics of preterm and term newborns with congenital anomalies of the eyes

Cecha / Feature	Dziecko 1 Children 1	Dziecko 2 Children 2	Dziecko 3 Children 3	Dziecko 4 Children 4	Dziecko 5 Children 5	Dziecko 6 Children 6	Dziecko 7 Children 7	Dziecko 8 Children 8	Dziecko 9 Children 9
Poród / Delivery	cięcie cesarskie	cięcie cesarskie	cięcie cesarskie	naturalny	cięcie cesarskie	naturalny	cięcie cesarskie	naturalny	naturalny
Wiek w okresie ustalenia rozpoznania (lata) Age in moment of identify of disease (year)	3. miesiąc życia	3. miesiąc życia	1. miesiąc życia	1. miesiąc życia	5. miesiąc życia	7 lat	6 miesięcy	3. miesiąc życia	2. miesiąc życia
Wiek urodzeniowy (tydz.) Gestational age (Hbd)	34	35	36	36	39	39	39	40	40
Średnia waga urodzeniowa (g) Average weight of birth (g)	2100	1900	1550	2300	2700	2800	2300	2850	2700
Wywiad okołoporodowy Perinatal anamnesis	nie-obciążony	nie-obciążony	nie-obciążony	nie-obciążony	obciążony wadami ze strony ojca	nie-obciążony	nie-obciążony	nie-obciążony	u matki infekcja CMV, Toxo, Rubella (+)

Tabela 2. Stan okulistyczny w grupie dzieci z wadami wrodzonymi gałek ocznych

Table 2. Ophthalmologic status of children with congenital anomalies of the eyes

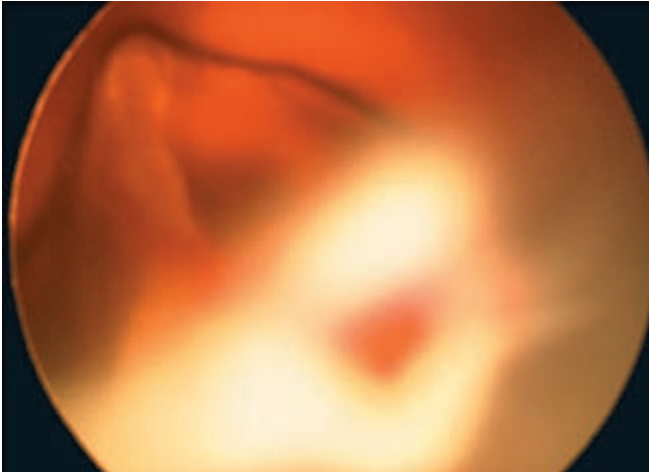
Cecha / Feature	Dziecko 1 Children 1	Dziecko 2 Children 2	Dziecko 3 Children 3	Dziecko 4 Children 4	Dziecko 5 Children 5	Dziecko 6 Children 6	Dziecko 7 Children 7	Dziecko 8 Children 8	Dziecko 9 Children 9
Rozpoznanie Diagnosis	dolek rozwojowy tarczy n. II OP.	przetrwałe hiperplastyczne pierwotne ciało szkliste OL; szczelina tęczęwki i naczyńki OP/OL; zaćma wrodzona OP/OL	szczelina naczyńki OL; szczelina powieki; brak otworu łzowego OL	wrodzona mezenchymalna dysgenезja przedniego odcinka gałki ocznej OP/OL	dolek rozwojowy tarczy n. II OL	przetrwałe hiperplastyczne pierwotne ciało szkliste OL	przetrwałe hiperplastyczne pierwotne ciało szkliste OL	zespół przetrwałego unaczynienia płodowego OL	szczelina tęczęwki; szczelina naczyńki; zaćma; szczelina tarczy n. II OP/OL
Ostrość wzroku w czasie rozpoznania Visual acuity	wodzi za światłem	wodzi słabo za światłem	wodzi za światłem	wodzi za przedmiotem	wodzi za światłem	oko chore – brak poczucia światła	okiem chorym nie wodzi za przedmiotem	okiem chorym nie wodzi za przedmiotem	wodzi za światłem
Ostrość wzroku i refrakcja w okresie kolejnej obserwacji Visual acuity and refraction	2. r.ż. nadwzroczność OP 0,1 OL 0,1	3 lata OP cc 0,1 OL cc 0,1	4. r.ż. astygmatyzm mieszany OP 0,33 OL 0,33	4. r.ż. nadwzroczność OP cc 1/50 OL cc p. św.	1. r.ż. nadwzroczność visus nie do oceny	7. r.ż. OP 1,0 oko chore (OL) – bpś	4. r.ż. OP 1,0 oko chore (OL) – bpś	3. r.ż. OP 1,0 oko chore (OL) – bpś	astygmatyzm, krótkowzroczność OP 0,33 OL 0,33
Przedni odcinek Anterior segment	fizjologia	OP/OL – hipoplazja zrębu tęczęwki, szczelina tęczęwki, ektopia źrenicy, zaćma wrodzona biegunowa przednia	OL – ubytek powieki górnej, nabłoniak rogówki, brak załamka dolnego, brak otworu łzowego	OP – szczątkowa przymglona rogówka, resztkowa tęczęwka, OL – mała nieregularna przymglona rogówka, brak rąbka, płytkie sklepienia worka spojówkowego i zrosty	asymetria oczodołów OP niżej niż OL	OL – poszerzona reaktywna źrenica	fizjologia	fizjologia	OP/OL – ubytek tęczęwki od dołu, keratopatia, soczewki mętnej
Dno oka Fundus of the eye	OP – dołek tarczy n. II	OL – białe masy pozasoczewkowe, szczelina tarczy n. II, zmiany zwyrodnieniowe siatkówkowo-naczyńkowe	OL – ubytek naczyńki 4dd	OL – różowy odbłask z dna oka	OL – szarobłada, zagłębiona tarcza n. II	OL – ciąg tkanki włóknistej i białe masy zasoczewkowe	OP – rozwarstwienie siatkówki, wybroczyny krwotoczne OL – ciąg szklistkowo-siatkówkowy od tarczy n. II do rąbka zębatego, białe masy zasoczewkowe, rozwarstwienie siatkówki	OL – białe masy zasoczewkowe przesłaniające wgląd na dno oka, przetrwała tętnica ciała szklistego	OP/OL – ubytek siatkówki i naczyńki, szczelina tarczy n. II
Schorzenia współistniejące u dziecka Coexisting diseases	zez	małoocze	brak	małoocze	zez, małoocze	małoocze, zez, oczopląs	małoocze, zez, oczopląs	małoocze, zez, oczopląs	małoocze, oczopląs, nadciśnienie oczne
USG – A Długość gałek ocznych (mm) Axial length (mm)	OP – 16,5 mm OL – 16,6 mm	OP – 17,5 mm OL – 14,0 mm	OP – 17,5 mm OL – 17,3 mm	OP – 14,41 mm OL – 16,7 mm	OP – 17,3 mm OL – 17,4 mm	OP – nie badano OL – 18 mm	OP – 17,8 mm OL – 18,0 mm	OP – 18,1 mm OL – 16,3 mm	OP – 16,91 mm OL – 16,82 mm
USG – B oko chore	granice normy	hiperechogeniczne, nieregularne masy zasoczewkowe	granice normy	granice normy	zagłębienie w rzucie tarczy n. II	hiperechogeniczne nieregularne masy zasoczewkowe, ciąg włóknisty biegnący do tarczy nerwu wzrokowego	hiperechogeniczne, nieregularne masy zasoczewkowe, ciąg włóknisty biegnący do tarczy nerwu wzrokowego	hiperechogeniczne, nieregularne masy zasoczewkowe, ciąg hiperechogeniczny od tarczy n. II do tylnej powierzchni soczewki	OP/OL – ubytek w rzucie tarczy n. II
USG Doppler color oko chore	nie wykonywano	nie wykonywano	nie wykonywano	nie wykonywano	nie wykonywano	nie wykonywano	nie wykonywano	obecność przepływu w tkance hiperechogenicznej pozasoczewkowej	nie wykonywano

Ponadto współistniejącymi okulistycznymi objawami klinicznymi obserwowanymi w badanej grupie były: rozwarstwienie i płaskie odwarstwienie siatkówki, zaćma wrodzona biegunowa przednia oraz jaskra wtórna, wylewy doszkliskowe, szczelina tęczęwki z ektropią źrenicy (ryc. 4)

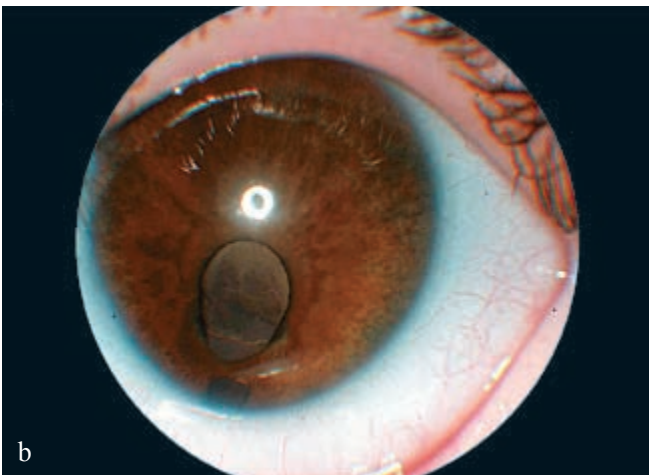
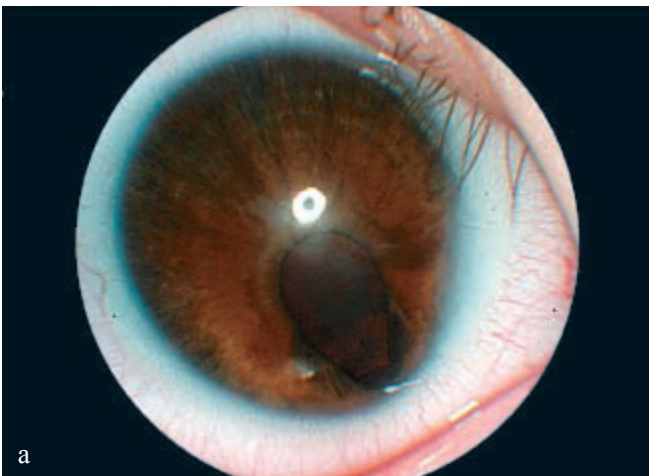
i niedorozwój gałki ocznej ze zmianami degeneracyjnymi siatkówki i ciała szklistego.

Ostrość wzroku w oczach dotkniętych schorzeniem aż w 3 przypadkach wynosiła brak poczucia światła, u jednego z dzieci po dobraniu najkorzystniejszej korekcji

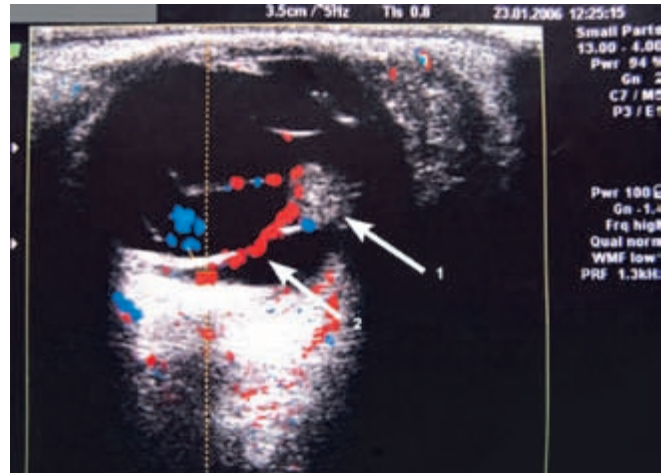
okularowej w obu oczach ok. 0,1 (tablice Snellena). Badania USG wykazywały obecność wewnątrzgałkowych, hiperechogenicznych nieregularnych, uniesionych ponad poziom siatkówki ognisk imitujących guz lub pasmowatych ciągów proliferacyjnych o zwiększonej echogeniczności,



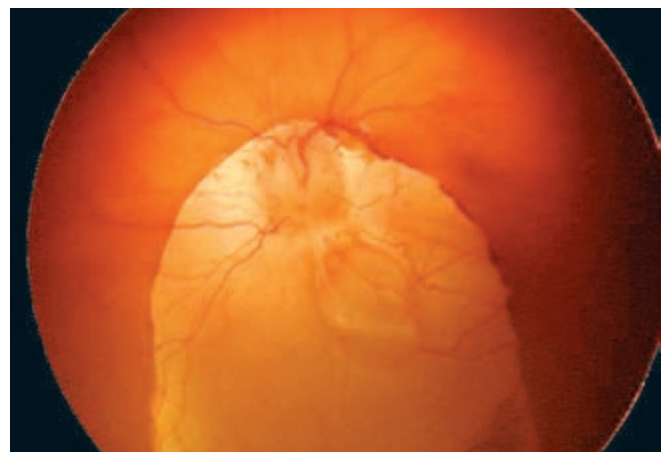
Ryc. 3. Tylna postać przetrwałego hiperplastycznego ciała szklistego z typowym włóknistym tworem rozciągającym się od tarczy n. II do rąbka zębatego
Fig. 3. Posterior form of persistent hyperplastic vitreous body with typical fibrous tissue stretched from optic disc region to ora serrata



Ryc. 4. Szczelina tęczęwki z ektopiczną źrenicą (a – oko prawe; b – oko lewe)
Fig. 4. Iris coloboma and ectopic pupil (a – right eye; b – left eye)



Ryc. 5. Hiperplastyczne ciało szkliste (strzałka 1) i przetrwała tętnica ciała szklistego (strzałka 2) w badaniu USG Doppler kolor
Fig. 5. Persistent hyperplastic vitreous body (arrow 1) and persistent hyaloid artery (arrow 2) in color Doppler USG examination



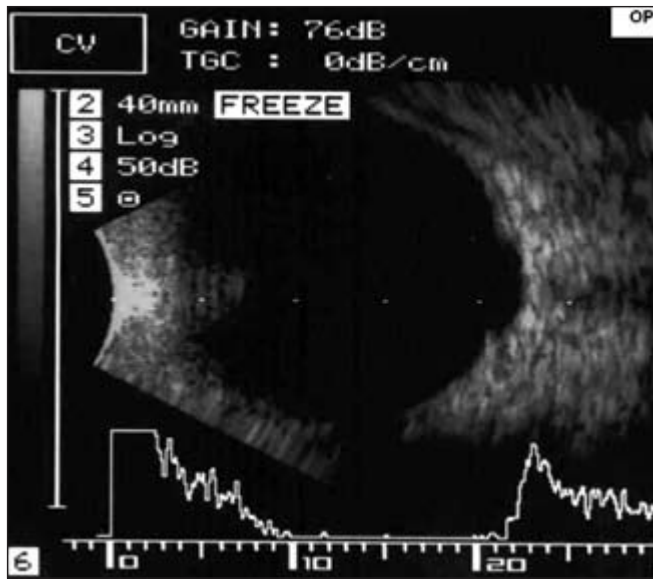
Ryc. 6. Szczelina naczyńiówki w postaci ubytku struktur w dolnym sektorze dna oka
Fig. 6. Choroidal coloboma in the form of structural loss in the inferior sector of the eye fundus

przebiegających od tarczy nerwu wzrokowego w kierunku tylnej powierzchni soczewki (ryc. 5).

W 2 przypadkach (0,13%) zaobserwowano rozległy ubytek struktur dna oka zlokalizowanego w dolnonosowej części w postaci szczeliny naczyńiówki (ryc. 6), u 3 (0,2%) dzieci rozpoznano szczelinę tarczy nerwu wzrokowego (II). Badaniem USG potwierdzono zagłębienie w rzucie tarczy nerwu wzrokowego (ryc. 7).

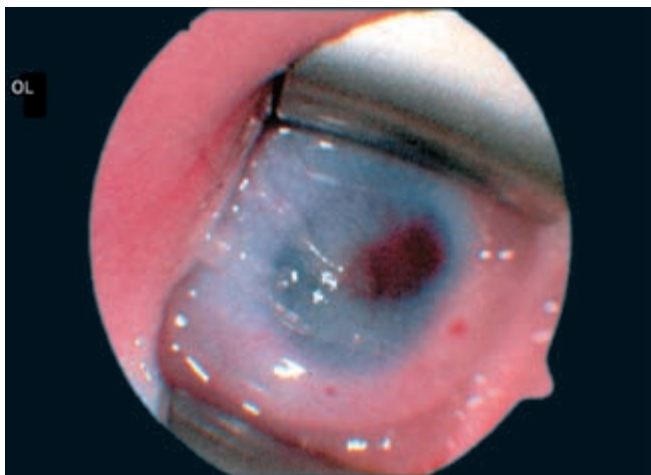
U jednego dziecka (0,1%) stwierdzono wrodzoną mezenchymalną dysgenezję przedniego odcinka gałki ocznej (ryc. 8).

Charakterystycznymi cechami tej anomalii były: wąskie szpary powiekowe z obecnością zrostów spojówkowo-gałkowych, częściowe opadnięcie powiek w obu oczach, mała rogówka, garbiak przedni rogówki, *sclerocornea*, hipoplazja tęczęwki z jej częściowym ubytkiem. Pomimo obecności cech keratopatii dziecko wodziło wzrokiem za przedmiotami, a badanie ultrabiomikroskopowe przedniego odcinka oka/oczu (UBM) potwierdziło scieżnienie rogówki



Ryc. 7. Zagłębienie w rzucie tarczy nerwu wzrokowego odpowiadające szczelinie w badaniu USG B

Fig. 7. Excavation of the optic disc area corresponding with coloboma in USG B examination



Ryc. 8. Gałka oczna noworodka z dysgenezą mezodermalną rogówkowo-twardówkową w pierwszym miesiącu życia dziecka

Fig. 8. Eyeball of newborn with mesodermal iridocorneal dysgenesis in the first month of life

w jej części centralnej, szczątkową strukturę tęczówki i pogłębienie komory przedniej w oku prawym. U jednego dziecka obserwowano dodatkowo asymetrię oczodołów, ubytek powieki i brak punktu łzowego. U większości dzieci występowało małoocze, zez lub oczopląs. Wymiar osiowy oczu dotkniętych schorzeniem w grupie badanych dzieci był zdecydowanie mniejszy i różnił się od oczu zdrowych ocenianych w tym samym wieku metodą USG-A (tab. 2). Zmianom okulistycznym towarzyszyły inne rozwojowe wady układowe (tab. 3), takie jak: anomalie serca w postaci Pfo, PDA, ASD oraz przetrwałego otworu międzykomorowego (VSD). Wady układu nerwowego obejmowały niedorozwój ciała modzelowatego w postaci przetrwałej przegrrody przezroczystej, nieprawidłowego kształtu komory IV lub wodogłowia. W 2 (0,03%) przypadkach stwierdzono

anomalie układu kostno-stawowego obejmujące zmiany dymorficzne twarzoczaszki: powiększoną mózgowicę z uwypukleniem guzów czołowych, hiperteloryzm, płaską szeroką nasadę nosa, rozszczep wargi i podniebienia, brak wykształconego wyrostka jarzmowego kości skroniowej, anomalie zębów (*hypodontia*, *microdontia*), hipoplazję szczęki, cofniętą żuchwę, twarz trójkątną. Dodatkowo potwierdzono nieprawidłowości w kręgach piersiowych kręgosłupa (kręgi motyle i półkręgi oraz żebro rozszczepione), długie smukłe palce rąk, przykurcz palca środkowego i wskazującego dłoni, dużą przerwę między I a II palcem obu stóp. W 3 przypadkach wykazano również obecność wad układu moczowo-płciowego w postaci wnetrostwa, refluksu pęcherzowo-moczowodowego IV^o lub guza Wilmsa.

W celu ustalenia ostatecznego rozpoznania wykonano badania molekularne i cytogenetyczne oraz immunoenzymatyczne w 8 przypadkach (tab. 4).

W badaniu molekularnym metodą sekwencjonowania genu *RBI* z DNA genomu wyizolowanego z krwi obwodowej wykluczono wewnątrzgałkowy guz o charakterze retinoblastoma u 2 dzieci. Badanie genetyczne tylko w jednym przypadku potwierdziło występowanie nieprawidłowego kariotypu 49, XXXXX jako przyczynę obserwowanych wad wrodzonych. Odczyny immunoenzymatyczne wykonane u 8 dzieci nie wykazały obecności znaczącego miana przeciwciał w klasie IgM i IgG przeciwko *Toxoplasma gondii* i *Toxocara canis*, anty-Rubella i anty-CMV.

Dyskusja

Wady wrodzone przedniego odcinka gałki ocznej mogą współwystępować z nieprawidłowościami czaszkowymi dotyczącymi twarzy lub zmianami układowymi. Anomaliom okulistycznym obejmującym małoocze, aplazję skórną i sklerotyzację rogówki (*microphthalmia*, *dermal aplasia*, *sclerocornea* – MIDAS) często towarzyszą zmiany wielonarządowe obejmujące wady serca, patologie narządu słuchu, nieprawidłowości centralnego układu nerwowego (CUN), układu kostno-stawowego, przewodu pokarmowego i układu moczowo-płciowego [5, 6, 7, 8, 9]. Zmiany okulistyczne w przednim odcinku oka obserwowane u omawianych dzieci miały charakter wrodzonej keratopatii, z ubytkiem częściowym tęczówki oraz nieprawidłowościami w obrębie powiek, dróg łzowych i soczewki. Defekt CUN, serca, układu kostno-stawowego oraz moczowo-płciowego i zmiany skórne były objawami towarzyszącymi zaburzeniom gałek ocznych. Biorąc pod uwagę charakter obserwowanych zmian, w diagnostyce różnicowej uwzględniono schorzenia wrodzone przebiegające głównie ze zmianami rogówkowo-tęczówkowymi, takie jak: wrodzony brak tęczówki (aniridia), anomalie Petersa i Reigera [5, 7, 8, 9]. W przebiegu tych schorzeń obserwowane są: małoocze, płaska i mała rogówka, sclerocornea, przemieszczenie źrenicy, hipoplazja tęczówki oraz zaćma. Dodatkowymi cechami w tych patologich mogą być podwichnięcie soczewki lub jej wrodzony brak

Tabela 3. Choroby systemowe współistniejące z objawami okulistycznymi w grupie dzieci z wadami wrodzonymi gałek ocznych

Table 3. Systemic diseases coexisting with ophthalmologic symptoms in children with congenital anomalies of the eyes

Liczba dzieci Number of children	Cecha / Feature					
	wady serca heart disease	wady układu nerwowego nervous system anomaly	wady układu kostno-stawowego osteoarticular system abnormality	wady układu moczowo-płciowego genitourinary system defect	wady skóry disease of the skin	wada układu słuchowego auditory system defect
Dziecko 1 Children 1	brak	aplazja ciała modzelowatego, brak przegrody przezroczystej; wodogłowie trójkomorowe, hipoplazja płatów czołowych i skroniowych, szczątkowe płaty ciemieniowe i potyliczne	stopy końsko-szpotawe, rozszczep podniebienia	przepuklina pępowinowa	brak	brak
Dziecko 2 Children 2	PDA, Pfo	brak	brak	wnętrostwo prawostronne	brak	brak
Dziecko 3 Children 3	Pfo, ASD II	poszerzenie bruzd płatów czołowych oraz ciemieniowych; obniżenie gęstości istoty białej obu półkul mózgowych; w sierpie mózgu oraz podnamiotowo zwapnienia oraz ogniska o gęstości tłuszczu (-60 j.H.); przetrwała jama przegrody przezroczystej	hiperteloryzm, płaska szeroka nasada nosa, rozszczep wargi i podniebienia, brak wykształconego wyrostka jarzmowego kości skroniowej; nieprawidłowości w kręgach piersiowych kręgosłupa (kręgi motyle i półkręgi; żebro lewe rozszczepione)	brak	wyrośla skórno-chrzęstne w okolicy szyi, przedusznej, szczycie skrzydła lewego nosa	szczątkowa małżowina uszna prawa, brak przewodu zewnętrznego oraz struktur jamy bębenkowej i ucha wewnętrznego prawego
Dziecko 4 Children 4	Pfo	aplazja ciała modzelowatego i jego częściowa agenezja, brak rogów czołowych, komór bocznych i przegrody przezroczystej, poszerzenie rogów potylicznych i skroniowych komór bocznych	anomalia zębów – hypodontia, microdontia, hipoplazja szczęki, szeroki i płaski grzbiet nosa i hiperteloryzm	brak	malformacje teleangiektywiczne	brak
Dziecko 5 Children 5	brak	nieprawidłowy rozwój struktury linii środkowej – niedorozwój ciała modzelowatego, przetrwała przegroda przezroczysta, nieprawidłowy kształt komory IV	długie smukłe palce rąk, przykurcz palca środkowego i wskazującego lewej dłoni, duża przerwa między I a II palcem obu stóp, powiększona mózgowcjaszka z uwypukleniem guzów czołowych, cofnięta żuchwa, twarz trójkątna	guz Wilmsa nerki prawej	syndaktylia palców II i III obu stóp	brak
Dziecko 6 Children 6	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Dziecko 7 Children 7	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Dziecko 8 Children 8	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Dziecko 9 Children 9	ASD II, VSD i Pfo	brak	brak	reflaks p-m IV° (RVU IV), obecne białko Tamma-Horsfalla	zmarszczka nakątna, przydatki skórne przy obu małżowinach usznych; syndaktylia II, III, IV palców stóp	zarośnięty przewód słuchowy zewnętrzny lewy

oraz zmiany w tylnym odcinku oka w postaci hipoplazji dołka, niedorozwoju tarczy i szczeliny naczyńki. Jaskra spowodowana anomalią kąta rogówkowo-twardówkowego lub zrostami rogówkowo-tęczęwkowymi opisywana jest w 50% przypadków [5, 7, 8, 9]. Znany jest również rzadko występujący zespół WAGR (*Wilms tumor* – guz Wilmsa, *aniridia* – beztęczęwkowość, *genitourinary malformations* – nieprawidłowości układu moczowo-płciowego, *mental retardation* – upośledzenie umysłowe) [10]. Anomalie zębów i dysmorfia twarzy (*hypodontia*, *microdontia*), hipoplazja szczęki, rozszczep podniebienia, szeroki płaski grzbiet nosa, boczne przemieszczenie przyśrodkowego kąta powiek (*telecanthus*) i zwiększenie odległości pomiędzy kośćmi oczodołu (*hypertelorismus*) mogą towarzyszyć anomalii Reigera

i pojedyncze z tych cech postrzegane były u badanych dzieci [7, 8, 9]. U pacjentów wykluczono etiologię zapalną jako przyczynę obserwowanych objawów. Wyniki badań serologicznych w kierunku różyczki, toksoplazmozy, cytomegalii i zakażenia wirusem Herpes były negatywne. W przebiegu klinicznym tych schorzeń charakterystycznymi cechami są zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej z zanikiem tęczęwki oraz retinopatia ze zmianami zwyrodnieniowymi, którym mogą towarzyszyć zmiany degeneracyjne rogówki, małowocze, zaćma, jaskra i wady refrakcji [11, 12]. Kolejne badania wykluczyły również schorzenia metaboliczne, w tym mukopolisacharydozy, lipidozę i cystynozę jako przyczyny zmian rogówkowo-tęczęwkowych [13]. Keratopatia metaboliczna, nacieki krystaliczne lub lipidowe zrębu

Tabela 4. Diagnostyczne badania dodatkowe wykonane w grupie dzieci z wadami wrodzonymi galek ocznych i schorzeniami układowymi

Table 4. Additional diagnostic tests performed in children with congenital anomalies of the eyes and systemic pathologies

Cecha / Feature	Dziecko 1 Children 1	Dziecko 2 Children 2	Dziecko 3 Children 3	Dziecko 4 Children 4	Dziecko 5 Children 5	Dziecko 6 Children 6	Dziecko 7 Children 7	Dziecko 8 Children 8	Dziecko 9 Children 9
Badania genetyczne Genetic tests	nie wykonano	kariotyp prawidłowy, 46 XY, w kierunku Rb(-)	kariotyp prawidłowy 46, XY	kariotyp prawidłowy, 46, XX	nie wykonano	nie wykonano	nie wykonano	w kierunku Rb(-)	kariotyp nieprawidłowy 49, XXXXX
Przeciwciała anty <i>Toxoplasma gondi</i> Anti Toxo antibodies	nie wykonano	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgM(-), IgG(+) 17-15 IU/mL avidność wysoka
Przeciwciała anty Rubella Anti Rubella antibodies	nie wykonano	IgG(+) IgM(-)	IgM(-) IgG(+) 27,8 IU/mL	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgM(-), IgG(+) 47,9 IU/mL
Przeciwciała anty CMV Anti CMV antibodies	nie wykonano	IgG(-) IgM(-)	IgM(-) IgG(+) 28 uA/mL	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgM(-), IgG(+) 111,0 UA/mL avidność wysoka
Przeciwciała anty <i>Borrelia burgdorferi</i> / Anti <i>Borrelia</i> antibodies	nie wykonano	IgG(-) IgM(-) wątpliwy	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)
Przeciwciała anty <i>Toxocara canis</i> Anti toxocara antibodies	nie wykonano	IgG (-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)	IgG(-) IgM(-)

rogówki połączone z anomaliami kostnymi, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, zanik nerwu wzrokowego i jaskra są zaburzeniami obserwowanymi już w pierwszych dniach życia dziecka [14, 15, 16]. Wśród objawów ocznych dominujących w tych schorzeniach są: światłowstręt, skurcz powiek, erozje rogówki i obniżenie ostrości wzroku w następstwie magazynowania kryształów w rogówce, spojówce, tęczęwce, przedniej powierzchni soczewki i w siatkówce. Upośledzenie wzrostu, niewydolność nerek, powiększenie wątroby i śledziony oraz niedoczynność tarczycy mogą współistnieć z objawami ocznymi [15].

W przypadku anomalii tylnego odcinka gałki ocznej w badanej grupie dzieci dominował zespół przetrwałego unaczynienia płodowego (*persistent fetal vasculature syndrome* – PFVS) określane również mianem przetrwałego hiperplastycznego pierwotnego ciała szklistego (*persistent hyperplastic primary vitreous body* – PHPVB). Jest to rzadkie schorzenie powstające w wyniku zaburzonego zaniku pierwotnego ciała szklistego, któremu towarzyszyć może nieprawidłowy rozwój soczewki oraz wtórne zmiany chorobowe w siatkówce lub w innych strukturach gałki ocznej [17, 18, 19]. Zespół przetrwałego unaczynienia płodowego w odcinku przednim, nazywany także przetrwałą błoną naczyniową soczewki lub przetrwałą tylną płodową włóknisto-naczyniową pochewką soczewki, spotykany jest z częstością ok. 25%. Zmiany chorobowe ograniczone tylko do odcinka tylnego gałki ocznej, przy braku zmian wtórnych w soczewce, występują w ok. 12% przypadków [17, 18, 19]. Wczesnymi okulistycznymi objawami klinicznymi stwierdzanymi u pacjentów są: biały odbłask ze źrenicy, zez lub oczopląs. Objawem późnym jest występowanie spoistej białej błony nadsiatkówkowej lub wrodzonego sierpowatego fałdu siatkówki (70%), który rozciąga się od tarczy nerwu wzrokowego (n. II), aż do rąbka zębatego, z towarzyszącym odwarstwieniem lub rozwarstwieniem siatkówki [17, 18, 19].

Jednostronne występowanie tej patologii spotykane jest w ok. 90% przypadków, wówczas w oku towarzyszącym obecne są tzw. plamki Mittendorfa [17]. Obuoczne występowanie tej patologii jest szacowane na ok. 10% wszystkich opisywanych przypadków przy współistnieniu innych ocznych lub układowych wrodzonych zmian rozwojowych, które mogą obejmować anomalie kąta przesączania, sklerowacenie rogówki, hipoplazję zrębu tęczęwki, hipoplazję lub dysplazję nerwu wzrokowego z garbiakiem okołotarczowym, zmiany barwnikowe w okolicy plamkowej, a także hipopigmentację plamki i makulopatię barwnikową. Dodatkowymi zmianami rozwojowymi mogą być małoocze, szczelina warg i podniebienia, torbiel arachnoidalna, syndaktylia, mikrocefalia, anomalie serca, atrezja płuc oraz asplenia [17, 18, 19]. W badanej grupie dzieci stwierdzono występowanie: zaćmy biegunowej przedniej wrodzonej, hipoplazji zrębu tęczęwki, szczeliny tęczęwki, ektopii źrenicy, zmian degeneracyjnych siatkówkowo-naczyniówkowych. Dodatkowymi patologiami rozwojowymi zaobserwowanymi u dzieci z PHPVB były wnętrostwo, wady serca w postaci przetrwałego przewodu tętniczego Botalla i obecność otworu owalnego. Objawy chorobowe w ciele szklistym oraz na dnie oka są dość charakterystyczne dla zespołu przetrwałego unaczynienia płodowego, niemniej jednak dla procesu diagnozy, a także leczenia konieczne jest wykonanie badań laboratoryjnych i obrazowych niezbędnych do diagnostyki różnicowej innych schorzeń okulistycznych o podobnym obrazie klinicznym, takich jak: dysplazja szklistkowo-siatkówkowa towarzysząca zespołom Norriego, Blocha–Sulzbergera i Walkera–Warburga, wrodzone torbiele ciała szklistego, retinoblastoma, choroba Coatsa, retinopatia wcześniacza, toksokaroza oczna oraz wrodzona wysiękowa witreoretinopatia rodzinna [17, 18, 19, 20, 21]. Wśród anomalii tylnego odcinka gałki ocznej obserwowano również szczelinę naczyniówki i tarczy n. II. Szczelina siatkówki i naczyniówki najczęściej

występuje w środkowo-dolnej części dna oka. Głównym powikłaniem może być odwarstwienie siatkówki [22]. Wrodzona szczelina tarczy n. II może towarzyszyć nieprawidłowościom innych narządów (CHARGE: *coloboma* – ubytek, *heart disease* – wady serca, *choanal atresia* – zarośnięcie nozdrzy tylnych, *mental retardation* – późnienie rozwoju, *genitourinary abnormalities* – anomalie układu moczowo-płciowego, *ear abnormalities* – zaburzenia słuchu). Nie stwierdzono zależności między wyglądem tarczy a ostrością wzroku. Dzieci, u których występuje postać jednostronna w wieku przedszkolnym prezentują esotropię. Jako powikłanie może występować surowicze odwarstwienie siatkówki, rozwarstwienie siatkówki, obrzęk plamki, neowaskularyzacja i wysięki twarde. Podobny obraz kliniczny występuje w zespole kwiatu powoju, przy tarczy olbrzymiej lub dołku rozwojowym tarczy oraz zespole Aicardiego [4].

Postępowanie w wadach wrodzonych narządu wzroku wymaga zawsze rozważnego podejścia terapeutycznego, którego zadaniem byłoby dążenie do zapobieganiu możliwym powikłaniom anatomicznym i czynnościowym. W omawianych przypadkach, pomimo wykonania dość szczegółowej diagnostyki w kierunku współistnienia schorzeń zapalnych, metabolicznych i pourazowych okresu okołoporodowego w większości przypadków nie znaleziono czynnika patogennego mogącego być bezpośrednią przyczyną obecności wad rozwojowych gałki ocznej, jak i współistniejących patologii systemowych. Dzieci pozostają pod stałą opieką okulistyczną i poradni wielospecjalistycznych.

Wnioski

Obecność wrodzonych wad przedniego i tylnego odcinka gałki ocznej wymaga diagnostyki w kierunku obecności innych wielonarządowych patologii rozwojowych. Dzieci z układowymi patologiami rozwojowymi wymagają stałej wielospecjalistycznej opieki lekarskiej.

Piśmiennictwo

1. Ghose S., Singh N.P., Kaur D., Verma I.C.: Microphthalmos and anterior segment dysgenesis in a family. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1991, 12 (4), 177–182.
2. Koizumi N., Suzuki T., Uno T., Chihara H., Shirashi A., Hara Y. et al.: Cytomegalovirus as an etiologic factor in corneal endotheliitis. *Ophthalmology.* 2008, 115 (2), 292–297.
3. De Rosa A.J.: Toxic keratopathy. *Int Ophthalmol Clin.* 1998, 38 (4), 15–22.
4. Cekić S., Stanković-Babić G., Visnjić Z., Jovanović I., Risimić D.: Optic disc abnormalities – diagnosis, evolution and influence on visual acuity. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010, 10 (2), 125–132.
5. Eberwein P., Reinhard T., Agostini H., Poloschek C.M., Guthoff R., Auw-Haedrich C.: Intensive intracorneal keloid formation in a case of Peters plus syndrome and in Peters anomaly with maximum manifestation. *Ophthalmology.* 2010, 107 (2), 178–181.
6. Cape C.J., Zaidman G.W., Beck A.D., Kaufman A.H.: Phenotypic variation in ophthalmic manifestations of MIDAS syndrome (microphthalmia, dermal aplasia, and sclerocornea). *Arch Ophthalmol.* 2004, 122 (7), 1070–1074.
7. Stefaniu I., Chiotoroiu S., Epure C., Frasia M.: Irido-corneal dysgenesis, Axenfeld Rieger syndrome. *Oftalmologia.* 2007, 51 (2), 34–36.
8. Amendt B.A., Semina E.V., Alward W.L.: Rieger syndrome: a clinical, molecular, and biochemical analysis. *Cell Mol Life Sci.* 2000, 57 (11), 1652–1666.
9. Megighian D., Savastano M., Poli P.: Rieger syndrome: case report. *Int Tinnitus J.* 2003, 9 (2), 134–137.
10. Kokotas H., Petersen M.B.: Clinical and molecular aspects of aniridia. *Clin Genet.* 2010, 77 (5), 409–420.
11. Pérez de Arcelus M., Salinas A., García Layana A.: Retinal manifestations of infectious diseases. *An Sist Sanit Navar.* 2008, 31 (Suppl. 3), 57–68.
12. Mets M.B.: Eye manifestations of intrauterine infections. *Ophthalmol Clin North Am.* 2001, 14 (3), 521–531.
13. François J.: Metabolic disorders and corneal changes. *Dev Ophthalmol.* 1981, 4, 1–69.
14. Ashworth J.L., Biswas S., Wraith E., Lloyd I.C.: The ocular features of the mucopolysaccharidoses. *Eye (Lond).* 2006, 20 (5), 553–563.
15. Okami T., Nakajima M., Higashino H., Aoki T.: Ocular manifestations in a case of infantile cystinosis. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1992, 96 (10), 1341–1346.
16. Castro-Rebollo M., Montes-Mollón M.A., Pérez-Rico C.: Primary bilateral lipid keratopathy. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2009, 84 (5), 263–265.
17. Kanigowska K., Gralek M., Klimczak-Slaczka D., Seroczyńska M.: Persistent hyperplastic primary vitreous-developmental anomaly of the eye in children. *Klin Oczna.* 2006, 108 (4–6), 225–227.
18. Pollard Z.F.: Persistent hyperplastic primary vitreous: diagnosis, treatment and results. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1997, 95, 487–549.
19. Silbert M., Gurwood A.S.: Persistent hyperplastic primary vitreous. *Clin Eye Vis Care.* 2000, 12 (3–4), 131–137.
20. Dass A.B., Trese M.T.: Surgical results of persistent hyperplastic primary vitreous. *Ophthalmology.* 1999, 106, 280–284.
21. Balmer A., Munier F.: Leukokoria in a child: emergency and challenge. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1999, 214 (5), 332–335.
22. Schubert H.D.: Choroidal coloboma. *Ophthalmology.* 2007, 114 (12), 23–69.

PAWEŁ CICHOCKI, EWELINA ŻYŻNIEWSKA-BANASZAK, HANNA MOSIEJCZUK

STRATEGIA FIZJOTERAPII U CHORYCH Z DYSFAGIĄ Z POWODU RDZENIOWEGO ZANIKU MIĘŚNI TYPU IB. STUDIUM PRZYPADKU

STRATEGY OF PHYSIOTHERAPY IN DYSPHAGIA ASSOCIATED WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY TYPE IB: CASE STUDY

Samodzielna Pracownia Fizjoterapii i Odnowy Biologicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Grudziądzka 31, 70-204 Szczecin

Kierownik: dr n. med. *Ewelina Żyżniewska-Banaszak*

Summary

Introduction: Neuromuscular diseases progress to pathologic conditions which reveal structural or functional lesions of the elements forming the motor unit of the body. Typical clinical symptoms include muscle weakness, muscle flaccidity, pareses, and partial or total loss of reflexes. Excessive intensity of these symptoms leads i.a. to motor dysfunctions and ultimately to problems with physical development of children and youth. Treatment of such conditions is based on physiotherapy.

The aim of this article is to expose the growing problem of dysphagia in patients with neuromuscular diseases and to systematize therapeutic activities during the process of rehabilitation.

Material and methods: We present the case of a 25-year-old male with SMA Ib diagnosed at birth, with full-blown symptoms of mechanical and oropharyngeal dysphagia. The patient complained of jaw rigidity, reduced oral aperture, difficulties in moving food in the oral cavity, loss of masticatory force, weakness and quickly progressing fatigue of jaw muscles during chewing, and problems with swallowing.

Prior to the physiotherapeutic test, we performed a qualitative and quantitative assessment of temporomandibular joint (TMJ) mobility. Quantitative assessment of movement range was done in accordance with principles for functional examination of the masticatory organ in dentistry with the use of a millimeter ruler. We also recorded the subjective assessment by the patient of eating and swallowing. Assessment was done at the start and end of therapy (after 8 weeks).

The patient underwent an 8-week course of therapy which consisted of stretching of cervical muscles according to Anderson, massage of soft tissues in the TMJ region, acupressure of the attachment of the masseter muscle (on the zygomatic bone), postisometric relaxation of masseter muscles (in the direction of abduction), active TMJ movements, active tongue exercises, and swallowing maneuvers. Rehabilitation was performed according to the sequence above during 20-minute sessions three times per week.

Results: We observed objective and subjective improvement after our physiotherapy of the patient. TMJ mobility increased and the patient reported subjective improvement in the quality of life manifested with greater comfort during eating, moving, chewing, and swallowing food.

Conclusions: Therapy of dysphagia in SMA Ib patients should be included as early as possible in the rehabilitation program in anticipation of problems with food ingestion. Therapy of dysphagia should be comprehensive, i.e. should not be limited to exercises stimulating TMJ mobility but should also address tongue movements and therapy of soft tissues. Therapy needs to be continuous and systematic regardless of the severity of dysphagia. It is particularly important to start dysphagia prevention measures in children with neuromuscular disorders by including exercises of the masticatory organ in the rehabilitation program.

Key words: physiotherapy – dysphagia – neuromuscular diseases – spinal muscular atrophy type Ib.

Streszczenie

Wstęp: W grupach chorób nerwowo-mięśniowych dochodzi do takich stanów patologicznych, w których zachodzi uszkodzenie strukturalne lub czynnościowe elementów składających się na jednostkę ruchową. Charakterystycznymi objawami klinicznymi są osłabienia mięśni, wiotkość mięśni, niedowłady, osłabienia lub zniesienia odruchów. Jeżeli objawy te są dostatecznie silne, to konsekwencją ich są m.in. zaburzenia funkcji ruchowych, a nawet problemy z prawidłowym rozwojem fizycznym u dzieci i młodzieży. Podstawą ich leczenia jest fizjoterapia.

Celem niniejszego artykułu było zwrócenie uwagi na narastający problem zaburzenia połykania u osób z chorobami nerwowo-mięśniowymi oraz usystematyzowanie działań terapeutycznych w procesie rehabilitacji.

Material i metody: Opisany przypadek dotyczy 25-letniego mężczyzny od urodzenia chorującego na SMA Ib, który ma pełne objawy dysfagii mechanicznej i ustno-gardłowej. Chory skarży się na sztywność żuchwy, małe rozwarcie ust, trudności w przesuwaniu pokarmu w ustach, siłę zgryzu, osłabienie i szybko narastające zmęczenie mięśni żuchwy podczas rozdrabniania pokarmu oraz na trudności w połykaniu kęsów.

Przed przystąpieniem do próby fizjoterapeutycznej, przeprowadzono badanie oceniające jakościowo i ilościowo ruchomości stawów skroniowo-żuchwowych (stt. s-ż). Ilościowa ocena zakresu ruchu została dokonana zgodnie z obowiązującymi zasadami badania czynnościowego narządu żucia w stomatologii, za pomocą linijki z podziałką milimetrową. Zbadano również subiektywną ocenę aktu przyjmowania i połykania posiłków przez pacjenta. Badania zostały przeprowadzone na początku terapii oraz na końcu leczenia (po 8 tygodniach).

Pacjent poddany był 8-tygodniowej terapii obejmującej: stretching mięśni szyi wg Andersona, masaż tkanek miękkich okolicy stt. s-ż, masaż punktowy przyczepu początkowego (na kości jarzmowej) mięśni żwaczy, poizometryczną relaksacją mięśni żwaczy (w kierunku ruchu odwodzenia), czynne ruchy w stt. s-ż, czynne ćwiczenia języka, manewry aktu połykania. Rehabilitacja odbywała się w przedstawionej kolejności 3 razy w tygodniu po 20 minut.

Wyniki: W przedstawionym przypadku po zastosowaniu fizjoterapii stwierdzono obiektywne i subiektywne korzystne efekty terapii. Wyniki wskazują na poprawę ruchomości stt. s-ż. Jednocześnie w subiektywnej ocenie dokonanej przez pacjenta wskazano na zmianę jakości życia manifestującą się poprawą komfortu w przyjmowaniu, przesuwaniu, rozdrabnianiu i połykaniu kęsów pokarmu.

Wnioski: W planowaniu rehabilitacji chorych z SMA Ib należy uwzględnić terapię dysfagii jak najwcześniej, jeszcze przed pojawieniem się objawów związanych ze spożywaniem pokarmów. Terapia dysfagii musi mieć charakter kompleksowy, tzn. nie tylko obejmować ćwiczenia zwiększające ruchomość stt. s-ż, ale też ruchomość języka, ćwiczenie manewrów połykania oraz elementy terapii tkanek

miękkich. Ponadto terapia powinna mieć charakter ciągły i systematyczny, bez względu na stopień zaawansowania dysfagii. Szczególnie ważne jest wdrożenie profilaktyki dysfagii u dzieci ze schorzeniami nerwowo-mięśniowymi poprzez włączenie do programu rehabilitacji ćwiczeń narządu żucia.

H a s ł a: fizjoterapia – dysfagia – choroby nerwowo-mięśniowe – rdzeniowy zanik mięśni Ib.

Wstęp

W grupach chorób nerwowo-mięśniowych dochodzi do takich stanów patologicznych, w których zachodzi uszkodzenie strukturalne lub czynnościowe elementów składających się na jednostkę ruchową. W zależności od poziomu uszkodzenia jednostki ruchowej, rozróżnia się następujące grupy chorób: tzw. pierwotnie mięśniowe (procesy patologiczne toczą się w samym mięśniu), procesy neurogenne (toczące się wtórnie w mięśniu na skutek uszkodzenia obwodowego neuronu ruchowego), procesy uszkadzające płytkę nerwowo-mięśniową [1]. Wspólnymi cechami łączącymi te 3 grupy chorób są: procesy patologiczne o podłożu genetycznym dotyczące jednostki ruchowej, metody badawcze i diagnostyczne oraz objawy kliniczne. Charakterystycznymi objawami klinicznymi większości tych chorób są osłabienia mięśni, wiotkość mięśni, niedowłady, osłabienia lub zniesienia odruchów [2]. Jeżeli objawy te są dostatecznie silne, to konsekwencją ich są m.in. zaburzenia funkcji ruchowych, a nawet problemy z prawidłowym rozwojem fizycznym u dzieci i młodzieży. Biorąc pod uwagę, że najczęściej występujące z tych chorób to stany patologiczne o charakterze postępującym (dystrofia mięśniowa Duchenne'a i rdzeniowy zanik mięśni), podstawą ich leczenia jest fizjoterapia.

Proces rehabilitacji medycznej jest wielopłaszczyznowy, a jednym z głównych jego celów jest opóźnianie konsekwencji zaniku, osłabienia mięśni, np.: przedłużanie funkcji lokomocji, profilaktyka przykurczy i skrzywień kręgosłupa, utrzymywanie sprawności układu oddechowego. Analizując stan funkcjonalny układu nerwowo-mięśniowego, terapeuci często dzielą pacjentów na 4 grupy: dobrze chodzących (objawy kliniczne są trudne do zauważenia, widoczne np. przy próbie biegu czy wstawania z podłogi – objaw Gowersa), słabo chodzących (funkcja chodu wyraźnie zaburzona – objaw Duchenne'a, duże problemy z samodzielnym wstaniem z podłogi), siedzących (brak możliwości lokomocji i utrata możliwości stania, liczne ograniczenia ruchomości, zaburzenia oddychania) oraz wymagających wspomaganie oddechowego (pacjenci z poważnymi problemami oddechowymi wymagającymi sztucznego wspomaganie) [3]. Podział ten głównie odnosi się do funkcji lokomocji i stanu układu oddechowego pacjentów, powodując skupienie uwagi działań terapeutycznych na tych problemach. Jednocześnie pacjenci ci mają wiele innych problemów związanych z osłabieniem siły mięśniowej, m.in. jest to narastający problem z zaburzeniem połykania pokarmu [4].

Celem niniejszego artykułu było zwrócenie uwagi na narastający problem zaburzenia połykania u osób z chorobami nerwowo-mięśniowymi oraz usystematyzowanie działań terapeutycznych w procesie rehabilitacji.

Dysfagia jest zaburzeniem, które dotyczy przyjmowania i przechodzenia pokarmów z jamy ustnej do gardła oraz przeliku i związana jest z dyskomfortem w połykaniu [5]. Występuje w wielu schorzeniach onkologicznych (np. nowotwory języka, krtani), w niektórych schorzeniach dermatologicznych, w stanach po operacjach gardła i krtani, w stanach zapalnych gardła i krtani oraz w schorzeniach nerwowo-mięśniowych. Zaburzenia połykania można podzielić na: dysfagię ustno-gardłową, dysfagię mechaniczną, dysfagię czynnościową oraz odynofagię [6]. W chorobach nerwowo-mięśniowych najczęściej spotyka się dysfagię mechaniczną i ustno-gardłową [5]. Pacjenci ci najczęściej narzekają na zaburzenia połykania bez względu na konsystencję pokarmu, trudności w przesuwaniu pokarmu w ustach. Odczuwają osłabienie i narastające zmęczenie mięśni żuchwy. Narzekają na zmniejszenie siły zgryzu, ograniczenie ruchomości żuchwy i uczucie sztywności w obrębie stawów skroniowo-żuchwowych [7]. W konsekwencji spożywanie posiłków zajmuje im więcej czasu, pojawia się zniecierpliwienie i rozdrażnienie. Pacjenci odbierają taki stan jako pogorszenie ich jakości życia. Problem ten szczególnie jest uciążliwy u pacjentów, którzy pierwsze objawy zaburzenia połykania mają dość wcześnie, jak to się dzieje w rdzeniowym zaniku mięśni typu Ib (SMA Ib) [4, 7].

Rdzeniowy zanik mięśni jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Choroba ta występuje w znacznej różnorodności klinicznej od SMA Ia do SMA IIIb, gdzie SMA Ia jest postacią najcięższą, a SMA IIIb najłagodniejszą [8]. Pierwsze objawy kliniczne SMA Ib zauważa się po ok. 6. miesiącu życia pacjenta. Biernie posadzone dziecko z dużą trudnością utrzymuje taką pozycję, mimo stabilizacji tułowia [1]. W dalszym czasie rozwój fizyczny takiego dziecka jest determinowany słabością mięśni i brakiem wielu funkcji fizycznych. W wieku dorastania (gdy nie zostanie przeprowadzona operacja usztywnienia kręgosłupa) często dochodzi do skrzywień kręgosłupa i deformacji klatki piersiowej, co ma negatywny wpływ na funkcjonowanie narządów wewnętrznych, w szczególności płuc. Rozwój aktywności fizycznej ogranicza się do biernego siadu i ograniczonej sprawności kończyn górnych. U osób tych dosyć wcześnie rozwija się dysfagia typowa dla schorzeń nerwowo-mięśniowych. Pierwsze zauważalne symptomy przez pacjenta i jego opiekunów pojawiają się ok. 6. r.ż. [4]. Zauważana jest wtedy męczliwość podczas spożywania pokarmów konsystencji stałej oraz wydłuża się czas poświęcony na posiłki.

Opis przypadku

Opisywany przypadek dotyczy 25-letniego mężczyzny od urodzenia chorującego na SMA Ib, który ma pełne

objawy dysfagii mechanicznej i ustno-gardłowej. Chory skarży się na sztywność żuchwy, małe rozwarście ust, trudności w przesuwaniu pokarmu w ustach, siłę zgryzu, osłabienie i szybko narastające zmęczenie mięśni żuchwy podczas rozdrabniania pokarmu oraz na trudności w połykaniu kęsów. Pomimo iż każdy posiłek ma odpowiednio przygotowany (małe kawałki pokarmu stałego, znaczna część posiłków w konsystencji półpłynnej), to czas, jaki mu zajmuje jedzenie, jest dla niego o wiele za długi. Podczas spożywania często się też irytuje, gdyż czasami ma uczucie dławienia w gardle. Ogólnie mężczyzna ten problem swój określa jako poważny i znacznie utrudniający życie.

Pierwsze problemy związane z przyjmowaniem i połykaniem posiłków zauważono u chorego w 10. r.ż. Nie były to wówczas tak dokuczliwe objawy, jak obecnie, ale już wtedy zwrócono uwagę na to, iż jedzenie posiłków zajmuje mu coraz więcej czasu i wymaga większego wysiłku. Wraz z wiekiem problemy te narastały, aż do obecnego kształtu. Pomimo systematycznej rehabilitacji z powodu choroby, nigdy wcześniej zaburzenia połykania nie były rozpatrywane w aspekcie fizjoterapii.

Metody pomiarowe i ich ocena

Przed przystąpieniem do próby fizjoterapeutycznej, przeprowadzono badanie oceniające jakościowo i ilościowo ruchomości stawów skroniowo-żuchwowych (stt. s-ż). Ilościowa ocena zakresu ruchu została dokonana zgodnie z obowiązującymi zasadami badania czynnościowego narządu żucia w stomatologii [9], za pomocą linijki z podziałką milimetrową. Zbadano również subiektywną ocenę aktu przyjmowania i połykania posiłków przez pacjenta.

Jakościowa ocena ruchomości, ze względu na znaczne ograniczenia ruchomości stt. s-ż., została przeprowadzona tylko w jednej fazie od rozpoczęcia ruchu do oporu końcowego podczas ruchu biernego i czynnego. Oceniane były 3 ruchy w stt. s-ż: odwodzenie żuchwy, ruch doprzeczny żuchwy oraz ruchy boczne żuchwy w lewo i w prawo. Pierwszy był wykonywany ruch bierny, następnie w tym samym kierunku był wykonywany ruch czynny. Podczas tego badania oceniano bolesność, opór (kiedy wystąpił, jaki miał charakter), rozpoczęcie ruchu, tor ruchu oraz wrażeń akustyczne z okolicy stt. s-ż (np. trzaski). Ze względu na planowaną ręczną terapię, badaniu palpacyjnemu podlegała również tkliwość tkanek miękkich okolicy stt. s-ż oraz mięsień żwacz.

Pozycja wyjściowa to głowa ustabilizowana przez oparcie w pozycji siedzącej, tak aby ustawienie głowy było w linii pośrodkowej ciała, równoległe do podłoża w płaszczyźnie poprzecznej; kąt zawarty między tułowiem a płaszczyzną poprzeczną powinien wynosić 60–70°. Pierwszy zakres ruchu stt. s-ż jaki się ocenia, to odwodzenie żuchwy. Pomiaru dokonuje się między brzegami siecznymi przyśrodkowych zębów siecznych górnych i dolnych w linii środkowej, przy maksymalnym rozwarciu żuchwy – jest

to pomiar względny. Pomiar bezwzględny uzyskuje się poprzez dodanie do wartości względnej wysokość nagryzu pionowego zębów siecznych. Przy braku zębów siecznych górnych zakres odwodzenia żuchwy jest mierzony od brodawki przysiecznej lub wędzidełka wargi górnej. Drugi oceniany zakres ruchu stt. s-ż to ruchy dobowe. Mierzy się je linijką, określając odległość między linią środkową szczęki i żuchwy, przy maksymalnym dobowym przemieszczeniu żuchwy, bez kontaktów zębów. Trzeci oceniany zakres ruchu to wysuwanie żuchwy. Odległość ta mierzona była od wargowej powierzchni zębów siecznych górnych do językowej powierzchni zębów siecznych dolnych, przy maksymalnym ruchu wysunięcia żuchwy i minimalnej odległości między zębami górnymi i dolnymi.

Badania zostały przeprowadzone na początku terapii i na końcu leczenia (po 8 tygodniach). Wyniki przedstawione w tabeli 1 obejmują zakres ruchów czynnych 3 podstawowych ruchów stt. s-ż w porównaniu z dorosłymi mężczyznami bez zmian patologicznych. Każdy pomiar był powtórzony 5-krotnie, a dane poniżej przedstawiają wartości uśrednione. Zostały one porównane statystycznie (początek leczenia vs koniec leczenia) za pomocą pakietu Statistica PL wersja 9.0 (StatSoft, USA). Istotność różnic przyjęto dla $p < 0,05$.

Metoda terapii

Pacjent poddany był 8-tygodniowej terapii obejmującej:

- stretching mięśni szyi wg Andersona;
- masaż tkanek miękkich okolicy stt. s-ż;
- masaż punktowy przyczepu początkowego (na kości jarzmowej) mięśni żwaczy;
- poizometryczną relaksacją mięśni żwaczy (w kierunku ruchu odwodzenia);
- czynne ruchy w stt. s-ż;
- czynne ćwiczenia języka;
- manewry aktu połykania.

Rehabilitacja odbywała się w przedstawionej kolejności 3 razy w tygodniu po 20 minut. Przez pierwsze 2 tygodnie terapia skupiona była na rozluźnianiu sztywności w obrębie szyi i stt. s-ż oraz na nauce współpracy z terapeutą. Większość czasu poświęcono na stretching i masaż. W 3.–6. tygodniu coraz więcej czasu przeznaczano na ćwiczenia poizometryczne i ćwiczenia czynne. Ostatnie 2 tygodnie rehabilitacji to głównie doskonalenie manewrów połykania i umiejętności relaksu podczas ćwiczeń zwiększających zakres ruchomości stt. s-ż.

Wyniki

W przedstawionym przypadku po zastosowaniu fizjoterapii stwierdzono obiektywne i subiektywne korzystne efekty terapii. Wyniki pomiarów odwodzenia, ruchu dobowego prawego, dobowego lewego oraz przedniego przedstawiono w tabeli 1. Wskazują one na poprawę ruchomości stt s-ż. Jednocześnie subiektywna ocena dokonana przez pacjenta wskazuje na zmianę jakości życia manifestującą się poprawą komfortu w przyjmowaniu, przesuwaniu, rozdrabnianiu i połykaniu kęsów pokarmu. Subiektywnej ocenie podlegało również uczucie sztywności żuchwy, które po 8 tygodniach terapii zmniejszyło się. Nie zmieniła się natomiast siła zgryzu i narastające zmęczenie mięśni żuchwy podczas rozdrabniania pokarmu. Podczas prowadzenia ćwiczeń zauważono u chorego postawę pełną entuzjazmu oraz zaangażowania. Pacjent nie opuścił żadnego seansu terapii, uczestnicząc aktywnie i dokładnie wykonując polecenia.

Wnioski

Dysfagia jest narastającym problemem wśród osób chorujących na SMA Ib. Problem ten jest często pomijany w przyjmowaniu strategii fizjoterapii pacjentów z SMA Ib. Stosując zaproponowany program terapii dysfagii u chorych z SMA Ib, problem ten można w znaczny sposób

Tabela 1. Porównanie średniej wartości ruchomości czynnej stawów skroniowo-żuchwowych u dorosłego mężczyzny według Cornu i Dechoux [9] do ruchomości opisywanego przypadku na początku i na końcu rehabilitacji

Table 1. Comparison of active mobility of the temporomandibular joint in an adult male according to Cornu and Dechoux [9] and of the patient at the start and end of therapy

Rodzaj ruchu Movement	Norma dla mężczyzn Norm for adult male (mm)	Początek leczenia At start of therapy (mm)	Koniec leczenia At end of therapy (mm)	p*
Odwodzenie Abduction	50,2	9,2	18,0	< 0,001
Ruch dobowy prawy Right laterotrusion	9,1	3,1	4,2	0,120
Ruch dobowy lewy Left laterotrusion	9,9	3,8	5,3	0,058
Ruch przedni Protrusion	7,3	2,0	4,1	0,011

* porównanie między początkiem a końcem leczenia; porównanie do wartości normowych zawsze dawało wynik wysoce znamieny statystycznie / comparison of findings at start and end of therapy; comparison to normal values always produced statistically highly significant differences

zmniejszyć. W planowaniu rehabilitacji chorych z SMA Ib należy uwzględnić terapię dysfagii jak najwcześniej, jeszcze przed pojawieniem się problemów związanych ze spożyciem pokarmów. Terapia dysfagii musi mieć charakter kompleksowy, tzn. nie tylko obejmować ćwiczenia zwiększające ruchomość stt. s-ż, ale też ruchomość języka, ćwiczenie manewrów połykania oraz elementy terapii tkanek miękkich. Ponadto terapia powinna mieć charakter ciągły i systematyczny, bez względu na stopień zaawansowania dysfagii. Szczególnie ważne jest wdrożenie profilaktyki dysfagii u dzieci ze schorzeniami nerwowo-mięśniowymi poprzez włączenie do programu rehabilitacji ćwiczeń narządu żucia.

Piśmiennictwo

1. Choroby nerwowo-mięśniowe. Ed. I. Hausmanowi-Petrusewicz et al. Wyd. Czelej, Lublin 2005.
2. *Madej-Pilarczyk A.*: Zespoły nerwowo-mięśniowe w nukleopatiach. *Pol Prz Neurol.* 2010, 6, Suppl. A, 35–36.
3. *Gozal D.*: Pulmonary manifestations of neuromuscular disease with special reference to Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Pediatr Pulmonol.* 2000, 29, 2, 141–150.
4. *van den Engel-Hoek L., Erasmus C., van Bruggen H., de Swart B., Sie L., Steenks M. et al.*: Dysphagia in spinal muscular atrophy type II: more than a bulbar problem? *Neurology.* 2009, 73 (21), 87–91.
5. *Wiskirska-Woźnica B., Pruszewicz A., Walczak M.*: Zaburzenia połykania – postępowanie diagnostyczne i zasady rehabilitacji. *Przew Lek.* 2002, 5, 9, 102–104.
6. *Terlikiewicz J., Makarewicz R.*: Zaburzenia połykania dysphagia. *Pol Med Paliatywna.* 2003, 2, 1, 31–38.
7. *Tae-Hyun C., Duck-Won O., Jae-Hun S.*: Noninvasive treatment strategy for swallowing problems related to prolonged nonoral feeding in spinal muscular atrophy type II. *Dysphagia.* 2010, 25, 261–264.
8. *Jędrzejowska M.*: Próby terapeutyczne w dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a i rdzeniowym zaniku mięśni. *Pol Prz Neurol.* 2010, 6, Suppl. A, 34–35.
9. *Dominiak P., Kalecińska E., Dominiak M., Krawczykowska H.*: Obiektywna ocena zakresu ruchomości żuchwy na podstawie pomiarów liniowych – zasady pomiarów i interpretacja. *Dent Med Probl.* 2006, 43, 1, 121–125.

MAREK TRYBUS, MARCIN BEDNAREK, JACEK LORKOWSKI, IWONA TEUL¹

PSYCHOLOGIC ASPECTS OF DUPUYTREN'S DISEASE: A NEW SCALE OF SUBJECTIVE WELL-BEING OF PATIENTS

PSYCHOLOGICZNE ASPEKTY CHOROBY DUPUYTRENA: NOWA SKALA OCENY SUBIEKTYWNEGO SAMOPOCZUCIA PACJENTÓW

Oddział Kliniczny Kliniki Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
ul. Kopernika 21, 31-501 Kraków

Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Andrzej Wysocki*

¹Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej i Klinicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin

Kierownik: dr hab. n. med. *Zbigniew Ziętek*

Streszczenie

Wstęp: Choroba Dupuytrena to schorzenie, które pojawia się zwykle w średnim wieku, występuje 2–10-krotnie rzadziej u kobiet niż u mężczyzn. Choroba może być związana z cukrzycą, paleniem, alkoholizmem, HIV, a także występować u osób z padaczką. Nie ma lekarstwa na tę chorobę. Powoduje ona nadzwyczajne pogarszanie się jakości życia, głównie w dwóch aspektach: niższej wydajności i niesprawności fizycznej oraz oszpecenia fizycznego.

Materiał i metody: Zbadano 38 pacjentów cierpiących na chorobę Dupuytrena w latach 2007–2008, na 2. Oddziale Chirurgii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Użyto kwestionariusza skali oceny subiektywnego samopoczucia pacjentów z chorobą Dupuytrena (DDSP), który zawierał pytania oceniające 4 obszary jakości życia pacjentów.

Wyniki: Z przeprowadzonych badań wynika, że pracownicy fizyczni doświadczyli więcej problemów w ich zawodowym życiu niż pracownicy umysłowi.

Wniosek: Nie stwierdzono różnic pomiędzy prawymi i leworęcznym rozmieszczeniem choroby.

H a s ł a: choroba Dupuytrena – ręka – DDSP.

Summary

Introduction: Dupuytren's disease usually appears in middle-age patients and is more prevalent in men than

women (2–10 times less often than in men). Dupuytren's disease may accompany diabetes, smoking, alcoholism, HIV, and epilepsy. There is no cure for this disease. The disease causes a remarkable worsening of the quality of life resulting mainly from two factors: reduced physical performance or disability, and disfigurement.

Material and methods: We studied 38 patients suffering from Dupuytren's disease. The study was done in 2007–2008 at the Second Department of Surgery of the Jagiellonian University. We used the Dupuytren's disease scale of subjective well being of patients (DDSP) questionnaire covering four areas of the quality of life.

Results: Blue-collar workers experienced more severe problems at work than white-collar workers.

Conclusion: There were no differences between location of the disease in left- and right-handed patients.

K e y w o r d s: Dupuytren's disease – hand – DDSP.

Introduction

Dupuytren's disease is a condition in which excessive growth of fibres of the palmar fascia followed by their contraction causes progressive palmar contracture of the fingers in the metacarpophalangeal and interphalangeal joints of one or both hands [1, 2, 3]. The disease belongs to the fibromatosis group [1, 2]. Pathologic changes mostly affect the ulnar surface of the palm, i.e. fingers IV and V;

finger III is rarely involved and the thumb and index are nearly always spared [2, 3, 4, 5]. Usually, the disease develops over years and when untreated can lead to significant contracture of the finger/fingers limiting the function of the hand [2, 3, 5, 6].

The first records of finger contracture probably caused by excessive growth and contraction of fibres of the palmar fascia come from the 12th and 13th century from Iceland and the Orkney Islands and were passed down from generation to generation in old Scandinavian sagas [7]. In Scotland during the 16th century this disease was called "The Curse of the MacCrimmons". MacCrimmons were pipers who played for amusement of the chieftains of Clan MacLeod of Skye. Because of this contracture, it became impossible for them to play the bagpipes and this affected their position due to the fact that in those times musicians were ranked high in the social hierarchy, practically after the local chieftain [3, 7, 8].

The first written description of the disease comes from Felix Platter of Basel in the year 1614. However, he thought that the cause of the disease was a contracture of the flexor muscles of the fingers of unknown origin [7] and this error is still perpetuated in surgical referrals from general practitioners. Although this condition was later described by English surgeons (Henry Cline in 1777 and Astley Cooper in 1822), it was not until 1831 that a detailed description and suggestions for treatment were presented by baron Guillaume Dupuytren, personal surgeon of the French King Louis XVIII. Hence, the disease was named after the baron and this name is still in use today [3, 7, 8].

The aetiology of Dupuytren's disease is still unknown. The disease is most common in Scandinavia and in the north-eastern parts of Europe [2, 3, 7, 9], afflicting up to 5% of the population [7, 8]. Dupuytren's disease often has a strong hereditary association [3, 5, 7, 8, 9, 10]. Women develop Dupuytren's disease 2–10 times less often [7, 9] than men and it is considered that an autosomal dominant gene of various penetration plays a role in the aetiology [1, 3, 5, 7, 9]. Symptoms of the disease usually appear in the 5th or 6th decade of life [3, 5]. The relationship between Dupuytren's disease and diabetes [5, 7, 8], chronic alcoholism [1, 3, 5, 8, 10], and tobacco smoking [1, 3, 6, 7, 9, 10] has also been proven.

The radial part of the hand (fingers I, II, and III) is generally used for precise, manipulative functions, and the ulnar part (fingers IV and V) serves for a strong grip [11]. In Dupuytren's disease, contracture usually affects the fingers of the ulnar part of the hand (fingers IV and V). Manual workers, using their hands in a forcible way, are more likely to suffer from disability resulting from contracture and function limitation than office workers who use the fingers of the radius part of the hand (I–III) considerably more often than other fingers so contracture of fingers IV and V does not affect them that much. There are also surgeons suffering from Dupuytren's disease whose performance is not affected because of the fact that in most cases their

fingers I, II, and III are fully efficient. This particular issue looks totally different in the case of musicians because all their fingers must be fully functional. Because of the long course of the disease, patients usually adapt themselves to the gradually decreasing efficiency of their hands. However, growing contracture of the fingers may cause functional and aesthetic problems [3]. Except for difficulties in some types of work or simple everyday activities such as washing, patients usually complain that they are unable to straighten their fingers during greetings and hand shaking and experience difficulties when placing their hands in pockets or putting on gloves.

The one and only effective method of treatment of Dupuytren's contracture is surgical intervention in which the thickened fibres of palmar fascia are excised allowing the fingers to straighten [3, 5, 6]. Surgery is recommended if the contracture appears in metacarpophalangeal joint or joints making it impossible to place the hand on the table in a flat position (the so-called tabletop test). This relates particularly to the dominant hand (usually the right one) [12].

The literature concerning medical and pathophysiologic aspects of Dupuytren's disease is relatively large, but there is no research on the psychologic and social functioning of the patients. However, it is obvious that this disease produces a strong psychic stress and impairs normal everyday functioning. Dupuytren's disease causes a remarkable worsening of the quality of life resulting mainly from two factors: lower physical efficiency and the inability to hide the unpleasant view of the hand. Therefore, research into the psychologic and social aspects of Dupuytren's disease would seem to be necessary but until now such research is lacking. One reason for this situation may be the absence of appropriate tools addressing the psychologic and social areas of life of the patients. There are quite a lot of general questionnaires measuring the subjective quality of life, for example the 'Nottingham Health Profile' (NHP) [13] which is widely used in research on the quality of life and has demonstrated satisfactory internal reliability. However, it is a general purpose tool and is not designed for any specific kind of disease. What is lacking is a tool tailored specifically to Dupuytren's disease. From the clinical point of view, NHP has one important problem: it is quite extensive and consists of 38 items. This makes it difficult to apply NHP in a clinical context as it takes too much time for patients to answer all the questions. What is needed is a relevant, convenient, short tool.

Taking all this into account, we decided to design a new tool which we called the Dupuytren's disease scale of subjective well being of patients (DDSP), addressed specifically to patients with Dupuytren's disease. It should allow for both scientific research and practical applications such as quick assessment of the psycho-social functioning of the patient to determine, for example, whether psychologic support is needed. Considering the second area, we decided that the new tool has to be concise. Obviously, the shorter the scale, the lower the reliability and accuracy of measurements.

On the other hand, a concise tool can be widely used. The final version of DDSP includes 12 items.

Aim of the research

We decided to verify the psychometric properties of the questionnaire and to look at the relationship between the severity of the disease and age of respondents. In addition, we wanted to verify several hypotheses concerning possible correlations among the results of DDSP. First, we hypothesised about a negative correlation between the severity of the disease and psycho-social functioning measured by DDSP. Second, we compared the results of DDSP for blue- and white-collar workers. This seemed important since Dupuytren's disease which mainly affects physical labourers. Our last hypothesis was that psycho-social functioning would be different in the case of right- or left-handedness as the right hand, because of its dominance, is usually more important in everyday life than the left one. For exploratory reasons we also checked the correlation between DDSP and age.

Method

Participants and procedure

DDSP was administered to thirty-eight patients suffering from Dupuytren's disease. They were surgically treated in 2007 and 2008 at the 2nd Department of Surgery of the Jagiellonian University. The study group was not large because Dupuytren's disease is rather rare in the population and it is difficult to form larger groups.

Description of DDSP

The final version of the questionnaire included 12 items covering four areas (subscales) of the quality of life: self-esteem, family life, occupational life, and social life. Each subscale comprised three items. A seven-point Likert-like response format from "Definitely not" to "Definitely yes" was used. Therefore, higher scores indicated greater problems. All items are listed in Table 1.

Data analysis

For all subscales and for the general score, the following statistics were done:

1. Cronbach's alpha to verify the internal consistency of DDSP;
2. The discriminant power of each item measured as the corrected item-total correlation;
3. Cronbach's alpha for subscales and for the general scale after removal of each item;
4. Mean, standard deviation, minimum, and maximum for all items and scales.

Pearson's r s were computed to verify the relationships between the results of DDSP and the severity of the disease or age. Differences between white- and blue-collar workers, as well as between right-handed and left-handed persons with the disease located in the right or left hand were compared with Student's t -test. The level of statistical significance was taken as $p < 0.05$.

Results

Reliability of DDSP and descriptive analyses

Table 1 presents the descriptive statistics and the results of reliability analyses for DDSP. The internal consistency of the subscale 'Self-esteem' was very high. All items in this subscale had a good discriminant power reflected by the corrected item-total correlation. None of the items lowered the general Cronbach's alpha.

The reliability of the subscale 'Family life' was rather low but Cronbach's alpha of this magnitude is not surprising for a scale consisting of only three items. The item 'I become irritated at the fact that contracture of the fingers makes some everyday activities difficult', had a poor discriminant power and lowered the general internal consistency of this subscale.

The internal consistency of the subscale 'Occupational life' was very high and all items had a good discriminant power as indicated by the corrected item-total correlation. Finally, the subscale 'Social life' had a satisfactory internal consistency and discriminant power except for the item 'Due to the disability of my hand (hands) I have to restrict or change the way I spend my leisure time' which was not as good as the remaining ones. Given the small number of items in the subscales, their reliability can be considered satisfactory.

Table 2 presents the reliability coefficients for the total score of DDSP. Cronbach's alpha for the total score was 0.90 which obviously indicates very high internal reliability of DDSP, especially when the small number of items is considered. All items had a high discriminant power and none of them lowered the general alpha remarkably. Therefore, the reliability of the total score was very high.

Correlations and differences between groups

The next aim of our study was to determine correlations between the scores of DDSP and the severity of the disease and age, as well as differences between blue- and white-collar workers and left- or right-hand location of the disease. Table 3 presents correlations between severity and scores. It can be seen that the severity of the disease correlated positively with the severity of problems relating to self-esteem. Age correlated negatively with the general score and with the 'Social life' subscale (the older the subject, the less problems he/she had, especially as regards social life). The duration of the disease correlated negatively with the total score and the 'Family life' subscale. Given the

Table 1. Reliability statistics, means, and standard deviations for items of DDSP

Tabela 1. Statystyka wiarygodności, średnie i odchylenia standardowe dla elementów DDSP

Subscale Podskala	Item Element	Mean Średnia	SD	Corrected item-total correlation Poprawiona korelacja element- suma	Alpha without the item Alfa bez elementu
Self-esteem Samocena $\alpha = 0.85$	my disease makes me less valuable przez moją chorobę jestem gorszy	3.27	1.61	0.73	0.77
	due to my disease I feel less physically attractive, disfigured / przez moją chorobę czuję się mniej atrakcyjny fizycznie, oszpecony	3.56	1.61	0.76	0.75
	the look of my hand (hands) makes me feel ashamed and I try to hide it (them) from people's sight wygląd mojej (moich) dłoni zawstydzają mnie i usiłują ją (je) ukryć przed wzrokiem innych	4.00	1.92	0.67	0.84
Family life Życie rodzinne $\alpha = 0.50$	due to my progressive disease, daily contact with family has worsened moje codzienne kontakty z rodziną uległy pogorszeniu z powodu mojej postępującej choroby	2.22	0.96	0.44	0.33
	my disability (deformation of the hand) negatively influences my intimate life moje inwalidztwo (zniekształcenie ręki) ma negatywny wpływ na moje życie intymne	2.61	1.39	0.45	0.18
	I become irritated at the fact that contracture of the fingers makes some everyday activities difficult denerwuję się, ponieważ przykurcz palców utrudnia wykonywanie niektórych czynności codziennych	4.61	1.97	0.19	0.76
Occupational life Życie zawodowe $\alpha = 0.85$	my disease makes my occupational performance worse moja choroba pogarsza moją sprawność zawodową	4.97	1.55	0.63	0.88
	due to my disease I am a less valuable worker to my managers / jestem mniej ceniony przez przełożonych z powodu mojej choroby	3.79	1.66	0.79	0.73
	because of my disability I am treated leniently by my colleagues at work and sometimes even helped with more precise operations z powodu mojej choroby moi koledzy w pracy traktują mnie z pobłażaniem i czasami pomagają mi przy bardziej precyzyjnych zadaniach	3.05	1.56	0.76	0.76
Social life Życie społeczne $\alpha = 0.79$	people from my environment react in a negative way when seeing my hand (for example ridicule, distrust, are unwilling to shake hands) osoby z mojego otoczenia reagują negatywnie na widok mojej ręki (na przykład naśmiewają się, wykazują brak zaufania, niechęć do podania ręki)	2.73	1.38	0.78	0.55
	due to the disability (deformation) of my hand (hands) I avoid social occasions and feel worse in the presence of friends and colleagues z powodu niesprawności (zniekształcenia) mojej ręki (rąk) unikam spotkań towarzyskich i czuję się gorzej w obecności przyjaciół i kolegów	2.73	1.45	0.69	0.65
	due to the disability of my hand (hands), I have to restrict or change the way I spend my leisure time z powodu niesprawności (zniekształcenia) mojej ręki (rąk) muszę ograniczyć lub zmienić sposób spędzania wolnego czasu	2.95	1.38	0.45	0.89

Table 2. Reliability statistics for the total score of DDSP

Tabela 2. Statystyka wiarygodności dla wyniku ogólnego DDSP

Item Element	Corrected item-total correlation Poprawiona korelacja element-suma	Alpha without the item Alfa bez elementu
My disease makes me less valuable / Przez moją chorobę jestem gorszy	0.79	0.89
Due to my disease I feel less physically attractive, disfigured Przez moją chorobę czuję się mniej atrakcyjny fizycznie, oszpecony	0.71	0.89
The look of my hand (hands) makes me feel ashamed and I try to hide it (them) from people's sight Wygląd mojej (moich) dłoni zawstydzia mnie i usiłuję ją (je) ukryć przed wzrokiem innych	0.62	0.90
Due to my progressive disease, daily contact with family has worsened Moje codzienne kontakty z rodziną uległy pogorszeniu z powodu mojej postępującej choroby	0.73	0.89
My disability (deformation of the hand) negatively influences my intimate life Moje inwalidztwo (zniekształcenie ręki) ma negatywny wpływ na moje życie intymne	0.76	0.89
I become irritated at the fact that contracture of the fingers makes some everyday activities difficult Denerwuję się, ponieważ przykurcz palców utrudnia wykonywanie niektórych czynności codziennych	0.37	0.91
My disease makes my occupational performance worse Moja choroba pogarsza moją sprawność zawodową	0.59	0.90
Due to my disease I am a less valuable worker to my managers Jestem mniej ceniony przez przełożonych z powodu mojej choroby	0.66	0.89
Because of my disability I am treated leniently by my colleagues at work and sometimes even helped with more precise operations / Z powodu mojej choroby moi koledzy w pracy traktują mnie z pobłażaniem i czasami pomagają mi przy bardziej precyzyjnych zadaniach	0.61	0.90
People from my environment react in a negative way when seeing my hand (for example ridicule, distrust, are unwilling to shake hands) / Osoby z mojego otoczenia reagują negatywnie na widok mojej ręki (na przykład naśmiewają się, wykazują brak zaufania, niechęć do podania ręki)	0.70	0.89
Due to the disability (deformation) of my hand (hands) I avoid social occasions, and feel worse in the presence of friends and colleagues / Z powodu niesprawności (zniekształcenia) mojej ręki (rąk) unikam spotkań towarzyskich i czuję się gorzej w obecności przyjaciół i kolegów	0.80	0.89
Due to the disability of my hand (hands), I have to restrict or change the way I spend my leisure time / Z powodu niesprawności (zniekształcenia) mojej ręki (rąk) muszę ograniczyć lub zmienić sposób spędzania wolnego czasu	0.40	0.90

Table 3. Pearson's correlations between the severity of the disease and DDSP score

Tabela 3. Korelacje Pearsona pomiędzy nasileniem choroby a wynikiem DDSP

Item Element	General score Wynik ogólny	Self-esteem Samoocena	Family life Życie rodzinne	Occupational life Życie zawodowe	Social life Życie społeczne
Severity of disease / Nasilenie choroby	0.18	0.34	0.16	-0.11	0.23
Duration of disease / Czas trwania choroby	-0.32	-0.22	-0.32	-0.27	-0.28
Since when it has been a disturbance Od kiedy choroba stała się odczuwalna	-0.13	-0.04	-0.12	-0.13	-0.14
Age / Wiek	-0.34	-0.26	-0.24	-0.28	-0.35

Table 4. Differences between blue- and white-collar workers (Student's t-test)

Tabela 4. Różnice między pracownikami fizycznymi a umysłowymi (test t Studenta)

Dependent variable Zmienna zależna	Mean / Średnia		SD		N		t(38)	p
	blue fiz.	white umysł.	blue fiz.	white umysł.	blue fiz.	white umysł.		
General score / Wynik ogólny	41.76	34.45	12.94	13.43	29	11	1.58	0.123
Degree of psychology / Stopień psychologiczny	2.34	2.27	0.67	0.79	29	11	0.29	0.773
Self-esteem / Samoocena	10.66	10.73	4.29	5.24	29	11	-0.04	0.965
Family life / Życie rodzinne	9.83	8.27	3.32	2.72	29	11	1.38	0.174
Occupational life / Życie zawodowe	12.21	8.45	4.50	4.82	29	11	2.31	0.026
Social life / Życie społeczne	9.07	7.00	3.64	2.76	29	11	1.70	0.097

Table 5. Differences between left- and right-hand location of the disease (Student's t-test)

Tabela 5. Różnice między prawo- a leworęcznym umiejscowieniem choroby (test t Studenta)

Dependent variable Zmienna zależna	Mean / Średnia		SD		N		t(39)	p
	left lewa	right prawa	left lewa	right prawa	left lewa	right prawa		
general score / Wynik ogólny	40.26	39.33	15.01	10.76	23	18	0.22	0.826
Degree of psychology / Stopień psychologiczny	2.35	2.33	0.78	0.59	23	18	0.07	0.948
Self-esteem / Samoocena	10.70	10.94	4.86	4.18	23	18	-0.17	0.864
Family life / Życie rodzinne	9.65	9.11	3.50	2.76	23	18	0.54	0.594
Occupational life / Życie zawodowe	10.70	11.83	4.79	4.82	23	18	-0.75	0.456
Social life / Życie społeczne	9.22	7.44	4.09	2.28	23	18	1.65	0.108

small number of participants (N = 38), correlations seem interesting. However, for the time being, the hypothesis concerning the relationship between the severity of the disease, its duration, and DDSP score can be considered only partially confirmed.

Differences between groups are presented in Tables 4 and 5. It can be seen in the Tables that only one result was statistically significant: blue-collar workers experienced significantly more severe problems in their occupational life than white-collar workers. This is consistent with the hypothesis that Dupuytren's disease has a greater impact on occupational life of blue-collar labourers.

Discussion

Our analyses of the internal consistency of DDSP confirmed its good reliability. The lowest Cronbach's alpha was 0.50 for the 'Family life' subscale, which is not satisfactory. The reliability of all remaining subscales exceeded 0.79 and the Cronbach's alpha of the total score was 0.90. This result reflects the very high reliability of DDSP considering the small number of items (twelve). In conclusion, it can be stated that the effort to construct a short, yet reliable, scale concerning the psycho-social functioning of patients suffering from Dupuytren's disease was successful. However, the results for the 'Family life' subscale should be interpreted with caution.

The hypothesis postulating a negative relationship between DDSP score and the severity of the disease was confirmed only for the 'Self-esteem' scale. This may indicate that Dupuytren's disease indeed affects psychologic aspects. Even if the disease does not worsen actual life performance, the patient may still suffer, for example, from lower self-esteem. The difference between blue-collar and white-collar workers was significant only in the case of the 'Occupational life' subscale. This seems logical, as right-handed location of the disease affects mainly physical workers (assuming that all subjects were right-handed). It should be borne in mind that contractures occur mainly in fingers IV and V (eventually, finger III) which are responsible for a forced grip, such as used when holding axes, shovels, etc. Considerably less often and to a lesser degree do contractures

affect the thumb and index which are responsible for precise, manipulative movements.

On the other hand, no differences between left- and right-handed location of the disease were revealed. This may indicate that patients are able to adapt to the disease even if it occurs in their dominant hand.

Somewhat surprisingly, age correlated negatively with the results of DDSP. This means that the older the patient, the less pronounced were his/her psychologic and social problems. To be precise, the correlation was significant in the case of the general score and the 'Social life' subscale. This may indicate that the older the patient, the better he or she is able to adapt to the illness, at least as far as social life is concerned.

In summary, the new tool seems promising as regards its psychometric properties. It also seems promising as regards its usefulness in exploring the psychologic and social areas of Dupuytren's disease. Even with the relatively small number of patients, we found some interesting correlations.

References

1. Childs G.S.: Dupuytren's disease. *Orthopedic Nursing*. 2005, 24, 160–163.
2. Loos B., Puschkin V., Horch R.: 50 years experience with Dupuytren's contracture in the Erlangen University Hospital – A retrospective analysis of 2919 operated hands from 1956 to 2006. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007, 8, 60.
3. Townley W., Baker R., Sheppard N., Grobbelaar A.: Dupuytren's contracture unfolded. *BMJ*. 2006, 332, 397–400.
4. Abe Y., Rokkaku T., Ofuchi S., Tokunaga S., Takahashi K., Moriya H.: Surgery for Dupuytren's disease in Japanese patients and a new pre-operative classification. *J Hand Surg Br*. 2004, 29 (3), 235–239.
5. Gonzalez S., Gonzalez R.: Dupuytren's Disease. *West J Med*. 1990, 152, 430–433.
6. Rayan G.: Dupuytren Disease: anatomy, pathology, presentation, and treatment. *J Bone Joint Surg Am*. 2007, 89 (1), 189–198.
7. Thurston A.: Dupuytren's Disease. *J Bone Joint Surg*. 2003, 85-B, 469–477.
8. Flatt A.: The Vikings and Baron Dupuytren's disease. *Proc Bayl Univ Med Cent*. 2001, 14 (4), 378–384.
9. Gudmundsson K., Arngrimsson R., Sigfusson N., Bjornsson A., Jonsson T.: Epidemiology of Dupuytren's disease: clinical, serological, and social assessment. The Reykjavik Study. *J Clin Epidemiol*. 2000, 53 (30), 291–296.

10. *Burge P., Hoy G., Regan P., Milne R.*: Smoking, alcohol and the risk of Dupuytren's contracture. *J Bone Joint Surg Br.* 1997, 79 (2), 206–210.
11. *Chase R.*: Anatomy and kinesiology of the hand. In: Jupiter J. Ed. *Flynn's Hand Surgery*. Williams & Wilkins. Fourth Edition. Baltimore 1991, 10–26.
12. *Hueston J.*: Management of Dupuytren's Disease. In: *Current concepts in hand surgery*. Ed. J. Boswick Jr. Lea & Febiger. Philadelphia 1983, 51–57.
13. *Hunt S.M., McEwen J.*: The development of a subjective health indicator. *Sociol Health Ill.* 1980, 2, 231–246.

Komentarz

Dobrze, w sposób wyczerpujący i ciekawy opisana historia odkrycia i etiologia choroby. Autorzy artykułu opisują badanie jakości życia pacjentów z chorobą Dupuytrena przy użyciu kwestionariusza własnej konstrukcji, który postanowili stworzyć, gdyż nie znaleźli nigdzie w piśmiennictwie narzędzia do badania tego wymiaru życia pacjentów. Kwestionariusz nazwany przez nich DDSP składa się z 12 stwierdzeń odnoszących się kolejno

(po trzy) do różnych obszarów życia pacjentów z chorobą Dupuytrena: samoocena, życie rodzinne, praca, życie społeczne (znajomi).

Na plus należy zapisać również podejmowanie tematyki jakości życia u pacjentów. Ważne, aby dostrzegać, szczególnie jeśli robią to lekarze, że oprócz ciała i dokuczliwych objawów choroby, pacjent posiada inne obszary funkcjonowania, takie jak rodzina, przyjaciele, praca, samoocena.

Zagadnienie jakości życia jest obecnie tematem bardzo popularnym, nie ma jednak jasności co do dokładnej definicji tego zjawiska. W naukach medycznych, które dążą do uproszczenia i usprawnienia diagnostyki, występuje tendencja do tworzenia krótkich, „szybkich” testów, aby prawie natychmiast otrzymać oczekiwany wynik. Jedyny zarzut, jaki można wysunąć pod adresem autorów artykułu, dotyczy właśnie tego. Jest to jednak pytanie szersze i dotyczy w ogóle zasadności badań ilościowych, które usiłują zmierzyć niemierzalne, w tym przypadku jakościowe, subiektywne doświadczenie człowieka.

dr hab. n. hum., prof. PUM *Aleksandra Żukrowska*

MAGDALENA KIEDROWICZ, ANNA KACALAK-RZEPKA, STANISŁAWA BIELECKA-GRZELA¹, ROMUALD MALESZKA

MIEJSCE LEKÓW PRZECIWMALARYCZNYCH WE WSPÓŁCZESNEJ TERAPII DERMATOLOGICZNEJ

ANTIMALARIAL DRUGS IN CONTEMPORARY DERMATOLOGIC THERAPY

Katedra i Klinika Chorób Skórnych i Wenerycznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Romuald Maleszka*

¹Samodzielna Pracownia Dermatologii Estetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PUM *Stanisława Bielecka-Grzela*

Summary

Antimalarial drugs – chloroquine, hydroxychloroquine and quinacrine, initially devised for the treatment of malaria, have been used in the therapy of diverse skin diseases, including lupus erythematosus, dermatomyositis, porphyria cutanea tarda, and sarcoidosis. The mechanism of action of these drugs involves stabilization of lysosomal enzymes, inhibition of antigen-presenting cells and T lymphocyte stimulation, blocking of the pro-inflammatory cytokine cascade and endosomal toll-like receptor signaling. The understanding of potential mechanisms of action of antimalarials may extend their use to new areas in dermatology. This work describes the pharmacologic properties of antimalarial drugs and indications for their use in clinical practice. Moreover, the most important limitations of therapy with antimalarials and their adverse side effects are discussed.

Key words: antimalarial drugs – chloroquine – hydroxychloroquine – quinacrine – pharmacologic characteristics – clinical indications.

Streszczenie

Leki przeciwmalaryczne – chlorochina, hydroksychlorochina oraz chinakryna, początkowo stosowane w leczeniu malarii, znalazły zastosowanie w terapii różnorodnych

chorób skóry, m.in. toczenia rumieniowatego układowego, zapalenia skórno-mięśniowego, porfirii skórnej późnej i sarkoidozy. Mechanizm działania tych leków wiąże się przede wszystkim ze stabilizacją enzymów lizosomalnych, hamowaniem funkcji komórek prezentujących antygen i stymulacji limfocytów T, jak również z blokowaniem kaskady cytokin prozapalnych i funkcji endosomalnych receptorów *toll-like*. Zrozumienie potencjalnych mechanizmów działania leków przeciwmalarycznych stwarza możliwość wielokierunkowego ich wykorzystania w terapii dermatologicznej.

W artykule przedstawiono właściwości farmakologiczne tej grupy leków oraz wskazania do ich zastosowania w praktyce klinicznej. Ponadto, omówiono najważniejsze ograniczenia oraz możliwe działania niepożądane związane z ich stosowaniem.

Hasła: leki przeciwmalaryczne – chlorochina – hydroksychlorochina – chinakryna – charakterystyka farmakologiczna – wskazania kliniczne.

Wstęp

Leki przeciwmalaryczne – chlorochina, hydroksychlorochina oraz chinakryna były wykorzystywane pierwotnie do leczenia malarii. Od ponad 50 lat zajmują istotne miejsce w terapii wielu chorób skóry, stanowiąc niejednokrotnie leki z wyboru lub też alternatywę dla innych metod terapeutycznych [1].

Pierwszym lekiem przeciwmalarycznym stosowanym od 1894 r. w leczeniu tocznia rumieniowatego układuowego (*systemic lupus erythematosus* – SLE) była chinina, naturalny alkaloid uzyskiwany z kory południowo-afrykańskiego drzewa chinowego (*Cinchona officinalis*). Postęp nauk medycznych i przemysłu farmaceutycznego umożliwił produkcję syntetycznych preparatów przeciwmalarycznych, z których najwcześniej zsyntetyzowano chinakrynę, stosowaną w leczeniu i profilaktyce malarii w czasie II wojny światowej. W okresie powojennym preparat ten znalazł również zastosowanie w leczeniu skórnej postaci tocznia rumieniowatego (*discoïd lupus erythematosus* – DLE). Począwszy od lat 50. XX w., nowe, 4-aminochinolinowe pochodne chininy – chlorochina i hydroksychlorochina, znalazły stałe miejsce w terapii DLE, a następnie innych chorób dermatologicznych [2].

Charakterystyka farmakologiczna i mechanizm działania leków przeciwmalarycznych

Chlorochina to 4-aminochinolina, z podwójnym, podobnym do benzenu pierścieniem, z atomem chloru w pozycji 7 oraz bocznym łańcuchem alkilowym przy grupie 4-NH pierścienia izochinolinowy. Substancja czynna produkowana jest jako związek dwufosforanowy do podawania doustnego oraz jako chlorowodurek do iniekcji domięśniowych, stosowanych w terapii malarii.

Hydroksychlorochina różni się od chlorochiny obecnością grupy hydroksylowej na końcu łańcucha bocznego. Lek dostępny jest jako siarczan hydroksychlorochiny.

Chinakryna posiada dodatkowy łańcuch benzenowy, przez co centralną część cząsteczki tworzy pierścień akrydynowy. Boczny łańcuch alkilowy ma taką samą budowę jak w cząsteczce chlorochiny [2].

Mechanizm działania leków przeciwmalarycznych nie jest do końca poznany. Uważa się jednak, że do najważniejszych elementów ich działania leczniczego należą: zdolność stabilizacji enzymów lizosomalnych, supresja mechanizmów prezentacji antygenów, hamowanie stymulacji limfocytów T oraz blokowanie kaskady cytokin prozapalnych [3]. Wszystkie leki przeciwmalaryczne mają ponadto słabe właściwości filtrów chroniących przed promieniowaniem UV, choć to działanie nie tłumaczy ich skuteczności w omawianych schorzeniach [3].

Leki przeciwmalaryczne, jako lipofine związki o słabych właściwościach zasadowych, łatwo przenikają przez barierę błon komórkowych, a po znalezieniu się w cytoplazmie zostają zmagazynowane w pęcherzykach lizosomalnych. Powodują one zmianę pH środowiska lizosomów z kwaśnego na zasadowy, co prowadzi do zmniejszenia aktywności kwaśnych proteaz lizosomalnych oraz hamowania reakcji proteolitycznych i redukcji procesów glikozylacji i sekrecji białek [1, 4]. Omawiana grupa leków bierze również udział w hamowaniu procesów przetwarzania obcych antygenów w retikulum endoplazmatycznym wewnątrz monocytów,

makrofagów oraz komórek dendrytycznych, upośledzając tym samym zdolność ekspozycji peptydów w kontekście antygenów głównego układu zgodności tkankowej klasy II (MHC II). Ponadto wykazano, że chlorochina zapobiega odłączaniu polipeptydu, tzw. łańcucha niezmiennego z cząsteczki MHC II, reakcji koniecznej do przyłączenia i prezentacji obcego antygenowo peptydu na komórkach prezentujących antygen [4]. Leki przeciwmalaryczne wykazują także inny, niepowiązany z zaburzeniem funkcji lizosomów wpływ na makrofagi, polegający na zahamowaniu produkcji mediatorów prozapalnych, takich jak Il-1, Il-6 oraz TNF- α [5]. Wpływ inhibicyjny na syntezę cytokin zapalnych wyrażony zmniejszoną ekspresją mRNA oraz spadkiem ich stężeń w surowicy obserwowany był w trakcie monoterapii chlorochiną u pacjentów z SLE [6, 7].

Kolejny mechanizm mający wpływ na efekt terapeutyczny leków przeciwmalarycznych polega na zdolności hamowania przez nie rodziny receptorów *toll-like* (TLR) dla antygenów mikrobowych, indukujących odpowiedź zapalną. Opisywana grupa leków ogranicza aktywację wewnątrzkomórkowych receptorów TLR-3, TLR-7 oraz TLR-9. W SLE niektóre własne molekuly, w szczególności kwasy nukleinowe, mogą być przyłączane jako ligandy do mikrosomalnych TLR, aktywując następnie autoreaktywne limfocyty B. Leki przeciwmalaryczne deponowane w mikrosomach stabilizują błony organelli, przeciwdziałają prawidłowemu ich dojrzewaniu oraz podwyższają pH ich wnętrza, przez co blokują interakcję TLR z kwasami nukleinowymi [5].

Leki przeciwmalaryczne są również inhibitorami syntezy prostaglandyn oraz peroksydacji lipidów. Zmniejszenie produkcji prostaglandyn wiąże się z hamowaniem aktywności fosfolipazy A₂. Efekt przeciwzapalny tych leków może wiązać się także z hamowaniem metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej [2].

Wykazano także negatywny wpływ chlorochiny na neoangiogenezę, wywierany poprzez redukcję ekspresji naskórkowego naczyniowego endotelialnego czynnika wzrostu (*vascular endothelial growth factor*) oraz antygeny CD34 obecnego na powierzchni naczyniowych komórek endotelialnych i komórek hematopoetycznych, biorącego udział w tworzeniu nowych naczyń krwionośnych. W trakcie terapii DLE widoczna poprawa kliniczna pod postacią redukcji rumienia w obrębie wykwitów chorobowych oraz powstawania nowych teleangiektazji może być związana także z tym mechanizmem [8].

Jednym z działań leków przeciwmalarycznych jest również fotoprotekcja. Chlorochina, hydroksychlorochina oraz chinakryna absorbują promienie UV, przez co blokują indukowane przez nie niepożądane reakcje skórne. Właściwość ta w praktyce klinicznej przyczynia się do zwiększenia tolerancji na UV w chorobach przebiegających z nadwrażliwością na światło słoneczne, takich jak SLE, porfiria skórna późna (*porphyria cutanea tarda* – PCT) oraz wielopostaciowe osutki świetlne (*polymorphic light eruptions* – PLE) [2, 9, 10].

Zastosowanie kliniczne

Toczeń rumieniowaty układowy

Terapia lekami przeciwmalarycznymi u pacjentów z DLE oraz z podostrą postacią skórą tocznia rumieniowatego układowego (SCLE) ma na celu redukcję zmian skórnych oraz zapobieganie powstawaniu deformujących blizn, atrofii skóry oraz zaburzeń pigmentacyjnych poprzez wielokierunkowe działanie przeciwzapalne [11]. Reakcje z nadwrażliwości w wyniku ekspozycji na UV obserwowane są u 57–73% chorych z SLE, 70–90% z SCLE oraz u ok. 50% chorych z DLE, co dodatkowo uzasadnia stosowanie leków przeciwmalarycznych, wykazujących działanie fotoprotekcyjne [11].

W przypadku DLE, w sytuacjach niedostatecznej kontroli istniejących zmian chorobowych w wyniku miejscowej terapii glikokortykosteroidami (GKS) czy też progresji schorzenia, najlepszą formą terapeutyczną są leki przeciwmalaryczne. Siarczan hydroksychlorochiny oraz fosforan chlorochiny są obecnie lekami pierwszego rzutu w opisanych sytuacjach klinicznych. Rzadziej stosowana jest chinakryna (mepakryna), zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z chlorochiną lub hydroksychlorochiną. Preparat ten, w porównaniu z pozostałymi dwoma lekami z tej grupy, pozbawiony jest działań niepożądanych na narząd wzroku, posiada jednak wszystkie inne niekorzystne właściwości związane ze stosowaniem tych leków.

W SLE stosowanie leków przeciwmalarycznych przynosi również korzystny efekt, m.in. w postaci złagodzenia objawów zmęczenia i osłabienia, redukcji częstości odczynów zapalnych ze strony błon surowiczych oraz owrzodzeń w obrębie błon śluzowych, a także zmniejszenia nasilenia dolegliwości bólowych stawów i mięśni [12]. Dodatkowym korzystnym działaniem leków przeciwmalarycznych u pacjentów z SLE jest ich wpływ protekcyjny na układ sercowo-naczyniowy poprzez działanie hipoglikemizujące oraz hipolipemizujące [1]. Ponadto leki przeciwmalaryczne wykazują działanie przeciwzakrzepowe, m.in. poprzez hamowanie agregacji płytek krwi i ich aktywacji przez przeciwciała antyfosfolipidowe. Ma to szczególne znaczenie w leczeniu pacjentów z SLE i wtórnym zespołem antyfosfolipidowym [1].

W terapii pacjentów z typowymi dla SLE skórnymi zmianami chorobowymi początkowa dawka dobową hydroksychlorochiny powinna wynosić 400 mg przy przeciętnej dla dorosłego człowieka masie ciała. Maksymalna dawka terapeutyczna nie powinna przekraczać 6,5 mg/kg m.c./dobę. W przypadku braku poprawy po dwumiesięcznym okresie monoterapii można rozważyć dołączenie chinakryny w dobowej dawce 100 mg. Po osiągnięciu poprawy klinicznej pod wpływem skojarzonego leczenia przez okres miesiąca dawka hydroksychlorochiny powinna być obniżona do 200 mg/dobę. W celu ograniczenia możliwości wystąpienia działań niepożądanych należy również rozważyć zredukowanie dawki chinakryny. Alternatywą w przypadkach opornych na leczenie hydroksychlorochiną jest terapia

chlorochiną w dawce dobowej 250–500 mg (maksymalna dawka wynosi 4 mg/kg m.c./dobę). W leczeniu skojarzonym można stosować dodatkowo chinakrynę w omówionych wcześniej dawkach [2]. Należy unikać jednoczesnego podawania hydroksychlorochiny oraz chlorochiny z uwagi na wzrost ryzyka rozwoju retinopatii [2]. Skuteczność terapeutyczna leków przeciwmalarycznych w SLE może być mniejsza u osób palących papierosy [13].

Zapalenie tkanki podskórnej

Jedną z postaci zapalenia tkanki podskórnej, w której znalazły zastosowanie leki przeciwmalaryczne, jest rzadko występujący wariant kliniczny tocznia rumieniowatego – *lupus erythematosus panniculitis* (LEP). W przebiegu tego schorzenia obserwuje się proces zapalny obejmujący pierwotnie głębokie warstwy skóry właściwej i tkankę podskórną. W tej odmianie zapalenia tkanki podskórnej leki przeciwmalaryczne były stosowane z powodzeniem w monoterapii oraz terapii skojarzonej z użyciem dwóch preparatów z tej grupy [14, 15]. W jednym z badań w grupie 33 osób z rozpoznaniem LEP poddanych terapii lekami przeciwmalarycznymi pozytywną odpowiedź kliniczną uzyskano u 23 chorych, potwierdzając tym samym ich skuteczność [15]. Hydroksychlorochina znalazła również zastosowanie w leczeniu przewlekłej odmiany rumienia guzowatego [16]. Z kolei w zapaleniu tkanki podskórnej typu Christian–Weber hydroksychlorochina może być stosowana w leczeniu skojarzonym z GKS, co umożliwia redukcję ich dawki, zmniejszając ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przewlekłej systemowej steroidoterapii [17].

Zapalenie skórno-mięśniowe

Zapalenie skórno-mięśniowe jest kolejnym schorzeniem o podłożu autoimmunologicznym, w którym znalazły zastosowanie leki przeciwmalaryczne. Podstawą leczenia tej jednostki chorobowej są stosowane ogólnie GKS oraz inne leki o działaniu immunosupresyjnym [3]. Takie postępowanie zapewnia dobrą kontrolę terapeutyczną zapalenia mięśni, niemniej jednak może mieć niewielki wpływ na redukcję obecnych w tej chorobie zmian skórnych [2]. Skuteczność leków przeciwmalarycznych w terapii skórnych objawów tego schorzenia wiąże się z ich działaniem przeciwzapalnym i immunosupresyjnym, wykorzystywanym w terapii omówionych wcześniej chorób autoimmunologicznych [18]. Mechanizm działania obejmuje m.in. hamowanie aktywności fosfolipazy A₂, komórek NK, Il-2 oraz TNF- α , obniżenie aktywności fagocytarnej i chemotaktycznej komórek układu immunologicznego, hamowanie tworzenia kompleksów immunologicznych, stabilizację DNA oraz efekt antyoksydacyjny [18]. W zapaleniu skórno-mięśniowym rekomendowana jest monoterapia siarczanem hydroksychlorochiny w dawce 200 mg dwa razy dziennie jako standard terapeutyczny. Jednakże, w przypadku niezadowolających wyników leczenia hydroksychlorochiną, niektórzy autorzy zalecają terapię łączoną z chlorowodorkiem chinakryny w dawce dobowej 100 mg [18].

Porfiria skórna późna

Porfiria skórna późna jest najczęstszym typem porfirii – schorzenia o podłożu metabolicznym, wywołanym zaburzeniem syntezy porfiryn oraz hemu. Możliwościami terapeutycznymi, poza eliminacją czynników wyzwalających objawy chorobowe, obejmują stosowanie krwiopustów redukujących ustrojowe zasoby żelaza oraz terapię lekami przeciwmalarycznymi, które usprawniają wydalanie z organizmu produkowanych w nadmiarze porfiryn. Chlorochina i hydroksychlorochina stanowią alternatywę dla pacjentów posiadających przeciwwskazania do flebotomii lub też nie reagujących na ten sposób leczenia. Mechanizm ich działania polega na tworzeniu z porfirynami rozpuszczalnych w wodzie kompleksów, które usuwane są następnie z hepatocytów na drodze egzocytozy, co w efekcie końcowym wiąże się ze zmniejszeniem ilości żelaza w organizmie [19]. Terapia PCT lekami przeciwmalarycznymi charakteryzuje się wysokim profilem bezpieczeństwa, niemniej jednak posiada ograniczenia w przypadkach występowania mutacji genu hemochromatozy – C282Y oraz H63D [20]. Takie sytuacje kliniczne wymagają stosowania leczenia skojarzonego – łączenia krwiopustów i terapii chlorochiną lub hydroksychlorochiną. Jedynie w grupie pacjentów z porfirią skórną późną związaną z hemodializami leki przeciwmalaryczne są nieskuteczne [19]. Rekomendowanym lekiem przeciwmalarycznym w terapii PCT jest chlorochina, stosowana w dawce 125–250 mg dwa razy w tygodniu. Monitorowanie leczenia obejmuje kontrolę enzymów wątrobowych, morfologii krwi obwodowej, poziomu żelaza w surowicy oraz porfiryn w moczu. Terapia nie powinna być krótsza niż 6–12 miesięcy, a oczekiwanym jej efektem powinno być uzyskanie remisji klinicznej i biochemicznej [20]. Podczas planowania leczenia porfirii chlorochiną należy pamiętać, iż wysokie dawki tego leku mogą wiązać się ze stosunkowo częstym występowaniem niepożądanych reakcji polekowych w postaci objawów rzekomogrypowych, a w początkowym okresie ze wzrostem aktywności aminotransferaz i poziomu porfiryn w surowicy [20]. W terapii PCT wykorzystywana jest również hydroksychlorochina zalecana w dawce 200 mg dwa razy w tygodniu (III klasa wg Evidence Based Medicine). Wytyczne odnoszące się do bezpieczeństwa terapii są podobne jak w przypadku chlorochiny [20].

Sarkoidoza

Leki przeciwmalaryczne należą do leków drugiego rzutu w terapii sarkoidozy skórnej. Zalecane są w sytuacjach, w których nie uzyskuje się odpowiedzi klinicznej w wyniku stosowania miejscowych GKS w sarkoidozie skóry o łagodnym przebiegu lub też systemowej kortykosteroidoterapii w sarkoidozie skórnej rozsianej oraz w zmianach skórnych o przebiegu deformującym. Leki przeciwmalaryczne zalecane są jako element terapii złożonej w połączeniu z GKS lub też w monoterapii w sytuacjach występowania przeciwwskazań do leczenia ogólnego tymi ostatnimi [2]. Skuteczność działania chlorochiny i hydroksychlorochiny w sarkoidozie wynika prawdopodobnie ze zdolności hamowania

przez te leki funkcji komórek prezentujących antygen limfocytom CD4+. Zmniejszenie aktywności reakcji przetwarzania i prezentacji antygeny w kontekście układu MHC II wiąże się z redukcją zdolności indukowania zmian ziarniniakowych przez limfocyty T [21]. Leki przeciwmalaryczne wpływają nie tylko na ustępowanie istniejących zmian skórnych, ale także ograniczają powstawanie nowych ognisk. Oprócz redukcji zmian ziarniniakowych w przebiegu sarkoidozy skórnej leki przeciwmalaryczne mogą mieć również wpływ na involucję zmian w płucach [22]. Niestety, po przerwaniu terapii często dochodzi do nawrotów choroby, co wskazuje na przejściowy wpływ immunosupresyjny tych leków [23]. Kontrolę aktywności sarkoidozy skórnej zapewniają zazwyczaj niskie dawki chlorochiny i hydroksychlorochiny, wykazując porównywalną skuteczność z dawkami maksymalnymi [2].

Ziarniniak obrączkowy

Ziarniniak obrączkowy jest relatywnie często występującą dermatozą o nieznanym etiologii, związaną z występowaniem grudek o pierścieniowym układzie, a w badaniu histologicznym charakteryzującą się występowaniem ognisk martwicy kolagenu [3]. Pomimo dość typowego obrazu klinicznego oraz ściśle zdefiniowanych cech histopatologicznych, umożliwiających trafną diagnozę, ziarniniak obrączkowy nierzadko pozostaje chorobą oporną na wiele metod terapii. Leki przeciwmalaryczne mogą być rozważane jako jedna z opcji w przypadkach nieodpowiadających na standardowe leczenie miejscowe. Szczególnie skuteczna okazała się hydroksychlorochina w rozsianej odmianie ziarniniaka obrączkowego, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych [24, 25]. Potencjalny mechanizm działania leków przeciwmalarycznych w przypadku *granuloma annulare* może mieć związek z hamowaniem syntezy TNF- α , który obok metaloproteinaz odgrywa prawdopodobnie istotną rolę w indukowaniu degradacji macierzy pozakomórkowej [24].

Wielopostaciowe osutki świetlne

Wielopostaciowe osutki świetlne są najczęstszym schorzeniem z grupy idiopatycznych fotodermatoz. Etiopatogeneza zmian nie jest do końca poznana, niemniej jednak choroba ta wydaje się mieć związek z mediowanym immunologicznie opóźnionym mechanizmem nadwrażliwości [26]. Reakcja immunologiczna skierowana jest przeciwko skórnym antygenom modyfikowanym przez promieniowanie UV, prowadząc do powstania w skórze stanu zapalnego. Jakkolwiek najskuteczniejszą metodą terapii opisywanego schorzenia wydaje się być fototerapia, stosowana jako próba „odczulania” poprzez powtarzaną ekspozycję na UV [3], niektórzy pacjenci mogą wymagać innego podejścia terapeutycznego. Skuteczność hydroksychlorochiny i chlorochiny w leczeniu PLE została potwierdzona w randomizowanym badaniu, przeprowadzonym w grupie 117 osób. Autorzy pracy wykazali, iż oba leki były skuteczne, jednakże lepsza odpowiedź, polegająca na całkowitym ustąpieniu zmian skórnych, obserwowana była częściej wśród

pacjentów stosujących hydroksychlorochinę w porównaniu do osób, którym podawano chlorochinę (44,3% vs 27,8%) [27]. Ze względu na te wyniki oraz mniejsze ryzyko wystąpienia niepożądanych reakcji ze strony narządu wzroku w trakcie leczenia, hydroksychlorochina jest skuteczniejsza i bezpieczniejsza.

Liszaj płaski błon śluzowych

Częstość występowania zmian w jamie ustnej w przebiegu liszaja płaskiego szacowana jest na ok. 50% wszystkich przypadków schorzenia [3]. Zmiany o charakterze przewlekłe utrzymujących się bolesnych nadżerek mogą stwarzać poważne trudności terapeutyczne. Podstawą leczenia są miejscowe GKS, stosowane na podłożu adhezyjnym. W przypadkach nieodpowiadających na standardową terapię warto rozważyć zastosowanie leków przeciwmalarycznych. Skuteczność hydroksychlorochiny oceniano m.in. w badaniu przeprowadzonym w grupie 10 osób z liszajem płaskim błon śluzowych leczonych tym preparatem w monoterapii przez okres 6 miesięcy. U większości chorych uzyskano całkowite wygojenie zmian nadżerkowych, ustąpienie dolegliwości bólowych oraz zmniejszenie stanu zapalnego [26].

Inne schorzenia dermatologiczne

Leki przeciwmalaryczne wymieniane są jako jedna ze skutecznych form terapii takich schorzeń, jak przewlekłe wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, eozynofilowe zapalenie powięzi, twardzina układowa, pokrzywka naczyniowa oraz siatkowata rumieniowa mucynoza [12, 27].

Ograniczenia w stosowaniu leków przeciwmalarycznych

Bezwzględne przeciwwskazanie do zastosowania leków przeciwmalarycznych stanowi stwierdzona na podstawie wywiadu lub dokumentacji medycznej nadwrażliwość na te preparaty oraz zdiagnozowana retinopatia. Z uwagi na możliwość wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej u osób z niedoborem glukozy-6-fosfatazy leki przeciwmalaryczne nie powinny być stosowane w przypadku stwierdzenia tego typu defektu enzymatycznego. U pacjentów z porfirią późną skórną oraz defektem syntezy tego enzymu występuje zwiększone ryzyko wywołania przez te leki ostrego zapalenia wątroby. Dlatego też w rzadko występujących sytuacjach klinicznych stosowanie omawianej grupy leków jest przeciwwskazane [2].

W trakcie terapii szczególna ostrożność powinna być zachowana u pacjentów z udokumentowanymi schorzeniami układu nerwowo-mięśniowego, np. miastenią, oraz u chorych z zaburzeniami psychicznymi [1]. Szczególnie niebezpiecznym działaniem niepożądanym leków przeciwmalarycznych jest działanie toksyczne na narząd wzroku. Wśród objawów subiektywnych wymienia się m.in. światłowstręt, zaburzenia widzenia barwnego, upośledzenie akomodacji, mroczki centralne oraz zawężenie pola widzenia [28].

Działania niepożądane ze strony narządu wzroku w wyniku terapii chlorochiną i hydroksychlorochiną można podzielić na odwracalne i nieodwracalne. Odwracalne objawy wiążą się z odkładaniem złogów w obrębie rogówki oraz zaburzeniami akomodacji. Złogi rogówkowe są najczęściej obserwowanymi zmianami ocznymi w trakcie terapii, zależą od dawki podanego leku, zazwyczaj nie wywołują objawów subiektywnych. Nie stanowią one przeciwwskazania do kontynuacji terapii. Nieprawidłowości akomodacji dotyczą niewielkiej grupy pacjentów i są wskazaniem do okresowej redukcji dawki leków przeciwmalarycznych [29]. Potencjalnie najbardziej niekorzystnym i nieodwracalnym powikłaniem stosowania leków przeciwmalarycznych jest retinopatia, objawiająca się początkowo utratą zdolności widzenia koloru czerwonego, a w badaniu dna oka obecnością pierścieniowatych ognisk odbarwień, przebarwień i zniesieniem refleksu w obrębie plamki żółtej [2, 3, 28]. Z czasem u pacjentów leczonych chlorochiną i hydroksychlorochiną może rozwijać się widoczny w badaniu dna oka typowy obraz „bawolego oka” z towarzyszącym centralnym ubytkiem pola widzenia [29]. Dochodzi również do zmian zwyrodnieniowych na obwodzie siatkówki, zwężenia światła naczyń siatkówkowych, a nawet do zaniku nerwu wzrokowego [30]. Ryzyko występowania ocznych działań niepożądanych wzrasta w przypadku terapii wysokimi dawkami leków przeciwmalarycznych oraz z długością okresu leczenia. Większość doniesień opisujących reakcje toksyczne w stosunku do narządu wzroku dotyczy chlorochiny. Natomiast hydroksychlorochina, w przypadku stosowania dawek niższych niż 6,5 mg/kg m.c., wykazuje wysoki profil bezpieczeństwa, z niewielkim wskaźnikiem częstości występowania działań niepożądanych [2]. Przed rozpoczęciem terapii lekami przeciwmalarycznymi u każdego pacjenta obowiązuje przeprowadzenie badania okulistycznego, obejmującego ocenę ostrości wzroku, widzenia kolorów, pola widzenia, badanie rogówki w lampie szczelinowej oraz ocenę siatkówki w badaniu dna oka [29]. Podczas terapii lekami przeciwmalarycznymi pacjenci powinni być poddawani kontroli okulistycznej co 3–6 miesięcy [3]. Bezwzględnym wskazaniem do przerwania terapii jest stwierdzenie objawów retinopatii [2]. Jedynie chinakryna uważana jest za lek bezpieczny, niemający wpływu na występowanie ocznych działań niepożądanych, w związku z tym *screening* okulistyczny u pacjentów przyjmujących ten lek nie jest wymagany [29]. Niestety lek ten nie jest w Polsce zarejestrowany.

Kolejnym problemem podczas terapii lekami przeciwmalarycznymi mogą być zaburzenia ze strony układu nerwowo-mięśniowego. Leki z tej grupy, zwłaszcza chinakryna i chlorochina, mogą stymulować korę mózgową, prowadząc do powstania takich objawów niepożądanych, jak nieprzyjemne doznania senne oraz bóle głowy. Inne działania uboczne obejmują drażliwość, zaburzenia nastroju, objawy psychiczne oraz napady padaczkowe [2]. Hydroksychlorochina może z kolei wykazywać działanie neuromiotoksyczne, klinicznie manifestujące się w postaci miopatii mięśni proksymalnych kończyn z towarzyszącą obwodową

neuropatią oraz uszkodzeniem mięśnia sercowego, prowadzącym do kardiomiopatii [1]. Badania histopatologiczne z biopsji mięśni szkieletowych pacjentów leczonych tym preparatem wykazywały cechy atrofii włókien mięśniowych. Zaburzenia te mogą mieć charakter nieodwracalny, pomimo zaprzestania stosowania leków [31]. Terapia złożona z wykorzystaniem dwóch leków przeciwmalarycznych może prowadzić nawet do wystąpienia rabdomiolizy [32]. Kardiotoksyczne działanie częściej obserwowane jest u chorych leczonych lekami przeciwmalarycznymi z powodu SLE, aniżeli u pacjentów poddawanych terapii z powodu innych wskazań [2].

Stosunkowo często występującymi działaniami niepożądanymi w trakcie terapii lekami przeciwmalarycznymi są zaburzenia hematologiczne. Z uwagi na możliwość wystąpienia leukopenii, agranulocytozy oraz anemii aplastycznej lub hemolitycznej u osób poddawanych terapii powinno się rutynowo przeprowadzać badania morfologii krwi przed włączeniem leczenia oraz badania kontrolne co miesiąc przez 3 pierwsze miesiące, a następnie co 4–6 miesięcy [2].

Zakres niepożądanych reakcji polekowych w obrębie skóry i błon śluzowych związanych z terapią lekami przeciwmalarycznymi jest niezwykle szeroki. Jednym z najczęściej obserwowanych skutków jest hiperpigmentacja, występująca nawet u ok. 25% pacjentów. Plamy pigmentacyjne koloru od niebieskoszarego do ciemnofioletowego pojawiają się zazwyczaj po ok. 4 miesiącach leczenia. Najczęstszą lokalizacją zmian hiperpigmentacyjnych jest błona śluzowa podniebienia twardego [33]. Opisywano również występowanie pigmentacji błony śluzowej dziąseł po leczeniu hydroksychlorochiną [34]. Chinakryna z kolei może być odpowiedzialna za występowanie żółtocytrynowego zabarwienia obejmującego całą skórę, imitującego objawy żółtaczki. Mechanizm prowadzący do zaburzeń pigmentacji indukowanej przez leki przeciwmalaryczne pozostaje wciąż nieznanym. Badania histopatologiczne zmian hiperpigmentacyjnych wykazują obecność ziaren melaniny i depozytów hemosyderyny w skórze właściwej [2, 33]. Przebarwienia skóry ustępują po wielu miesiącach od zaprzestania terapii [2]. W piśmiennictwie opisywano ponadto przypadki występowania depigmentacji włosów, łysienia, ostrej uogólnionej osutki krostkowej i łuszczycy krostkowej. Obserwowano również reakcje nadwrażliwości o typie fototoksycznego i fotoalergicznego zapalenia skóry, toksycznej nekrolizy naskórka, pokrzywki oraz przewlekłego świądu skóry [1, 35]. Relatywnie często skórne odczyny były związane z terapią hydroksychlorochiną wśród pacjentów z zapaleniem skórno-mięśniowym; występowały one u 31% chorych [36].

Leki przeciwmalaryczne mogą również prowokować zaostrzenia łuszczycy. Ocenia się, że pogorszenie stanu klinicznego występuje u ok. 18% pacjentów z łuszczycą przyjmujących którykolwiek z tych leków. Uważa się, że leki te nie indukują łuszczycy *de novo*, a jedynie nasilają objawy u pacjentów z rozwiniętą chorobą, prawdopodobnie poprzez wpływ na aktywność enzymów zaangażowanych w proces proliferacji naskórka [37]. Drugim

sugerowanym mechanizmem, na drodze którego dochodzi do zaostrzenia łuszczycy, jest udział w hamowaniu syntezy cholesterolu przez keratynocyty, procesie istotnym z punktu widzenia utrzymywania integralności bariery naskórkowej [37]. Niekorzystny wpływ na przebieg łuszczycy powinien być uwzględniony przy podejmowaniu decyzji o wdrożeniu leków przeciwmalarycznych u pacjentów obciążonych tym schorzeniem.

Podczas terapii lekami przeciwmalarycznymi obserwuje się także różnorodne objawy uboczne ze strony przewodu pokarmowego. Reakcje te obejmują nudności, wymioty, biegunkę, utratę apetytu, pieczenie w okolicy zamostkowej, wzdęcia oraz zaburzenia czynności wątroby. Objawy te mają charakter przejściowy i ustępują samoistnie w trakcie terapii, bądź po zmniejszeniu dawki leku [1, 38]. Wśród rzadziej występujących niepożądanych skutków terapii wymienia się objawy ze strony narządu słuchu, takie jak szum uszny i upośledzenie słuchu [1].

Zalecenia dotyczące możliwości stosowania leków przeciwmalarycznych w ciąży nie zostały dotychczas jasno sprecyzowane. Stężenia wewnątrzmaciczne hydroksychlorochiny, na które narażony jest płód, są porównywalne do stężeń we krwi matki [39]. W przypadku siarczanu hydroksychlorochiny w charakterystyce leku wymienia się ciążę jako przeciwwskazanie do terapii. Z drugiej strony przeprowadzone badania kliniczne sugerują korzystny efekt terapeutyczny po stosowaniu hydroksychlorochiny w SLE u kobiet w ciąży. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań dotyczących występowania u płodów działań niepożądanych w trakcie terapii hydroksychlorochiną wykazano, iż lek ten nie jest związany ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych, samoistnych poronień, wewnątrzmacicznej śmierci płodu, porodów przedwczesnych oraz zmniejszonej liczby żywych urodzeń u pacjentek z chorobami autoimmunologicznymi [40]. W przypadku konieczności włączenia do terapii leków przeciwmalarycznych w trakcie ciąży, rekomendowanym preparatem jest hydroksychlorochina [41, 42]. W porównaniu z chlorochiną wykazuje ona słabszą zdolność wiązania się z tkankami płodu oraz mniejszą toksyczność w odniesieniu do narządu wzroku [2].

Podsumowanie

Leki przeciwmalaryczne są preparatami o dobrze poznanym profilu skuteczności i bezpieczeństwa, stosowanymi od wielu lat w dermatologii. Wielokierunkowy i złożony mechanizm działania czyni je lekami wykazującymi skuteczność w wielu chorobach skóry, zwłaszcza o podłożu immunologicznym. Dotychczasowe doświadczenia dotyczące ewentualnych działań niepożądanych, w powiązaniu z coraz lepszym zrozumieniem procesów warunkujących efektywność leków przeciwmalarycznych, pozwalają na wszechstronne wykorzystanie we współczesnej terapii dermatologicznej oraz poszukiwanie nowych kierunków ich zastosowań.

Piśmiennictwo

1. Ben-Zvi I., Kivity S., Langevitz P., Shoenfeld Y.: Hydroxychloroquine: From Malaria to Autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011. In press
2. Kalia S., Dutz J.P.: New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther.* 2007, 20 (4), 160–174.
3. Meurer M.: Lupus erythematosus. In: Braun-Falco's dermatology. Eds: W.H.C. Burgdorf, G. Plewig, H.H. Wolff, M. Landthaler. Springer, Heidelberg 2009, 720–721.
4. Nowell J., Quaranta V.: Chloroquine affects biosynthesis of Ia molecules by inhibiting dissociation of invariant (gamma) chains from alpha-beta dimers in B cells. *J Exp Med.* 1985, 162 (4), 1371–1376.
5. Lafyatis R., York M., Marshak-Rothstein A.: Antimalarial agents: closing the gate on Toll-like receptors? *Arthritis Rheum.* 2006, 54 (10), 3068–3070.
6. Woźniacka A., Lesiak A., Narbutt J., McCauliffe D.P., Sysa-Jedrzejowska A.: Chloroquine treatment influences proinflammatory cytokine levels in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2006, 15 (5), 268–275.
7. Woźniacka A., Lesiak A., Boncela J., Smolarczyk K., McCauliffe D.P., Sysa-Jedrzejowska A.: The influence of antimalarial treatment on IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha mRNA expression on UVB-irradiated skin in systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2008, 159 (5), 1124–1130.
8. Lesiak A., Narbutt J., Kobos J., Kordek R., Sysa-Jedrzejowska A., Norval M. et al.: Systematic administration of chloroquine in discoid lupus erythematosus reduces skin lesions via inhibition of angiogenesis. *Clin Exp Dermatol.* 2009, 34 (5), 570–575.
9. Valls V., Ena J., Enriquez-De-Salamanca R.: Low-dose oral chloroquine in patients with porphyria cutanea tarda and low-moderate iron overload. *J Dermatol Sci.* 1994, 7 (3), 169–175.
10. Murphy G.M., Hawk J.L., Magnus I.A.: Hydroxychloroquine in polymorphic light eruption: a controlled trial with drug and visual sensitivity monitoring. *Br J Dermatol.* 1987, 116 (3), 379–386.
11. Callen J.P.: Update on the management of cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2004, 151 (4), 731–736.
12. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *N Engl J Med.* 1991, 324 (3), 150–154.
13. Jewell M.L., McCauliffe D.P.: Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2000, 42 (6), 983–987.
14. Chung H.S., Hann S.K.: Lupus panniculitis treated by a combination therapy of hydroxychloroquine and quinacrine. *J Dermatol.* 1997, 24 (9), 569–572.
15. Martens P.B., Moder K.G., Ahmed I.: Lupus panniculitis: clinical perspectives from a case series. *J Rheumatol.* 1999, 26 (1), 68–72.
16. Jarrett P., Goodfield M.J.: Hydroxychloroquine and chronic erythema nodosum. *Br J Dermatol.* 1996, 134 (2), 373.
17. Sorensen R.U., Abramowsky C., Stern R.C.: Corticosteroid-sparing effect of hydroxychloroquine in a patient with early-onset Weber-Christian syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1990, 23, 1172–1174.
18. Ang G.C., Werth V.P.: Combination antimalarials in the treatment of cutaneous dermatomyositis: a retrospective study. *Arch Dermatol.* 2005, 141 (7), 855–859.
19. Köstler E., Wollina U.: Therapy of porphyria cutanea tarda. *Expert Opin Pharmacother.* 2005, 6 (3), 377–383.
20. Rossmann-Ringdahl I., Olsson R.: Porphyria cutanea tarda: effects and risk factors for hepatotoxicity from high-dose chloroquine treatment. *Acta Derm Venereol.* 2007, 87 (5), 401–405.
21. Doherty C.B., Rosen T.: Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis. *Drugs.* 2008, 68 (10), 1361–1383.
22. Jones E., Callen J.P.: Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoid granulomas. *J Am Acad Dermatol.* 1990, 23, 487–489.
23. Siltzbach L.E., Teirstein A.S.: Chloroquine therapy in 43 patients with intrathoracic and cutaneous sarcoidosis. *Acta Med Scand Suppl.* 1964, 425, 302–308.
24. Cannistraci C., Lesnoni La Parola I., Falchi M., Picardo M.: Treatment of generalized granuloma annulare with hydroxychloroquine. *Dermatology.* 2005, 211 (2), 167–168.
25. Simon M., von den Driesch P.: Antimalarials for control of disseminated granuloma annulare in children. *J Am Acad Dermatol.* 1994, 31 (6), 1064–1065.
26. Tutrone W.D., Spann C.T., Scheinfeld N., Deleo V.A.: Polymorphic light eruption. *Dermatol Ther.* 2003, 16 (1), 28–39.
27. Pareek A., Khopkar U., Sacchidanand S., Chandurkar N., Naik G.S.: Comparative study of efficacy and safety of hydroxychloroquine and chloroquine in polymorphic light eruption: a randomized, double-blind, multicentric study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008, 74 (1), 18–22.
28. Eisen D.: Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil) improves oral lichen planus. An open trial. *J Am Acad Dermatol.* 1993, 28 (4), 609–612.
29. Lopez L.R., Davis K.C., Kohler P.F., Schocket A.L.: The hypocomplementemic urticarial-vasculitis syndrome: therapeutic response to hydroxychloroquine. *J Allergy Clin Immunol.* 1984, 73 (5 Pt 1), 600–603.
30. Luksza L., Glasner L., Iwaszkiewicz-Bilikiewicz B., Raczyńska D.: Polekowe uszkodzenia narządu wzroku. *Forum Med Rodz.* 2007, 1 (3), 264–271.
31. Jones S.K.: Ocular toxicity and hydroxychloroquine: guidelines for screening. *Br J Dermatol.* 1999, 140 (1), 3–7.
32. Rennie I.G.: Clinically important ocular reactions to systemic drug therapy. *Drug Saf.* 1993, 9 (3), 196–211.
33. Stein M., Bell M.J., Ang L.C.: Hydroxychloroquine neuromyotoxicity. *J Rheumatol.* 2000, 27 (12), 2927–2931.
34. Creel N., Werth V.: Rhabdomyolysis associated with quinacrine therapy in a patient with chronic cutaneous lupus erythematosus. *J Drugs Dermatol.* 2005, 4 (2), 225–227.
35. Puri P.K., Lountzis N.I., Tyler W., Ferringer T.: Hydroxychloroquine-induced hyperpigmentation: the staining pattern. *J Cutan Pathol.* 2008, 35 (12), 1134–1137.
36. Veraldi S., Schianchi-Veraldi R., Scarabelli G.: Pigmentation of the gums following hydroxychloroquine therapy. *Cutis.* 1992, 49 (4), 281–282.
37. Donado C.D., Díez E.M.: Successful desensitization for hydroxychloroquine anaphylaxis. *J Rheumatol.* 2010, 37 (9), 1975–1976.
38. Pelle M.T., Callen J.P.: Adverse cutaneous reactions to hydroxychloroquine are more common in patients with dermatomyositis than in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 2002, 138 (9), 1231–1233.
39. Namazi M.R.: Aggravation of psoriasis by antimalarials: a comment on the pathogenic mechanism. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008, 74 (6), 675–676.
40. Taylor W.R., White N.J.: Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Saf.* 2004, 27 (1), 25–61.
41. Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Duhaut P., Huong D.L., Sebbough D., Wechsler B. et al.: Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum.* 2003, 48 (11), 3207–3211.
42. Sperber K., Hom C., Chao C.P., Shapiro D., Ash J.: Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2009, 13, 7–9.

ANNA HAJDUK, MARIA KORZONEK, KRZYSZTOF PRZYBYCIEŃ¹, SŁAWOMIR ERTMAŃSKI², JOLANTA STOLAREK

BADANIE DEPRESYJNOŚCI SKALĄ DEPRESJI BECKA U PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI RYTMU SERCA

STUDY OF DEPRESSIVENESS WITH BECK DEPRESSION INVENTORY IN PATIENTS WITH CARDIAC ARRHYTHMIAS

Samodzielna Pracownia Pielęgniarstwa Klinicznego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Żołnierska 48, 71-210 Szczecin
Kierownik: dr n. med. *Anna Hajduk*

¹ Klinika Kardiologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Zdzisława Kornacewicz-Jach*

² Zakład Genetyki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Jan Lubiński*

Summary

Introduction: Atrial fibrillation belongs to the group of supraventricular arrhythmias. The episode begins with anxiety about the loss of health or life. Anxiety is accompanied by depressive disorders.

The aim of this work was to study the intensity of depression in patients with atrial fibrillation.

Material and methods: We used Beck Depression Inventory in 52 patients with atrial fibrillation hospitalized at the Department of Internal Medicine of the Poviast Hospital in Białogard. Correlations between the intensity of depression and age, gender, and education level were determined.

Results: The intensity of depression depended on age, gender, and education level. Mild depression was more common in women, moderate in men, and was very severe in 2 women. Patients between the age of 61 and 80 years and with incomplete primary and vocational education presented with all forms of depression.

Conclusions: The intensity of depression correlates with episodes of atrial fibrillation and depends on such factors as age, gender, and education level ($p < 0.05$). Effective therapy of atrial fibrillation may help reduce the intensity of depression.

Key words: atrial flutter – depression rate.

Streszczenie

Wstęp: Migotanie przedsionków należy do arytmii nadkomorowych. W momencie wystąpienia epizodu migotania choremu towarzyszy lęk z powodu obawy o utratę zdrowia i życia. Równoległe z lękiem występują zaburzenia depresyjne.

Celem pracy była analiza nasilenia depresji u pacjentów z migotaniem przedsionków.

Material i metody: Przebadano skalą depresji Becka 52 pacjentów z migotaniem przedsionków przebywających na Oddziale Wewnętrznym Szpitala Powiatowego w Białogardzie. Zbadano zależność wzrostu nasilenia depresji od takich czynników, jak wiek, płeć i wykształcenie.

Wyniki: Nasilenie zaburzeń depresyjnych jest zależne od wieku, płci i wykształcenia. Jako depresja łagodna częściej dotyczyła kobiet, umiarkowana mężczyzn, a postać bardzo ciężka wystąpiła u 2 kobiet. Wszystkie postaci depresji dotyczyły chorych w wieku 61–80 lat z wykształceniem niepełnym podstawowym i zawodowym.

Wnioski: Występuje zależność pomiędzy nasileniem depresji a wystąpieniem migotania przedsionków i jest zależne od takich czynników jak wiek, płeć i wykształcenie ($p < 0,05$). Skuteczna terapia migotania przedsionków może przyczynić się do obniżenia poziomu depresji u chorych.

Hasła: migotanie przedsionków – depresja.

Wstęp

Depresja to zaburzenie psychiczne występujące w przebiegu chorób afektywnych, w których dominuje obniżenie nastroju. Depresja bardzo często dotyczy lub jest jednym z objawów chorób somatycznych [1, 2].

Badania na całym świecie dowodzą, że w ciągu całego życia na depresję choruje ok. 10% populacji, przy czym 25% epizodów depresji trwa krócej niż 1 miesiąc, a 50% ustępuje przed upływem 3 miesięcy. Depresja ma skłonność do nawrotów, uważa się, że 75% zachoruje ponownie w ciągu 2 lat [1, 3].

Pewne grupy społeczne są bardziej podatne na depresję. Udowodniono, że jeżeli ktoś w rodzinie cierpiał na depresję, to prawdopodobieństwo, że pojawi się ona u innych członków rodziny, wzrasta 2-krotnie w porównaniu z rodzinami, gdzie nie było w ogóle depresji [1, 2].

Nasilenie objawów depresji jest indywidualne dla każdego chorego, a przyczynić się do tego mogą zarówno cechy osobowości chorych, jak i zmiany organiczne w ośrodkowym układzie nerwowym [1, 3, 4].

W depresji obok głównego objawu obniżenia podstawowego nastroju u chorego można zauważyć także: złe samopoczucie, poczucie ciągłego zmęczenia, niską samoocenę, apatię i anhedonię. Chorzy, mimo iż wykonują prawidłowo czynności życia codziennego, to nie czerpią z tego zadowolenia. Samemu obniżeniu nastroju towarzyszy drażliwość, wzmożone napięcie emocjonalne, zaburzenia snu. W dystymii, do której zalicza się depresyjne zaburzenia osobowości, nerwicę depresyjną, depresję nerwicową i depresję lękową przewlekłą, występuje lęk wolnopłynący, za to bardzo rzadko zdarza się lęk napadowy [1, 5].

Zaburzenia rytmu serca z dominującym wśród nich migotaniem przedsionków (AF) dotyczą ok. 1% populacji.

Migotanie przedsionków jest nadkomorową arytmia, która cechuje się nieskoordynowaną aktywacją przedsionków prowadzącą do upośledzenia ich aktywności mechanicznej. Poprzez objawy towarzyszące migotaniu przedsionków, takie jak osłabienie, zmniejszenie tolerancji wysiłku fizycznego, wielomocz, zawroty głowy, kołatanie serca, pogarsza się jakość życia chorego oraz znacznie wzrasta prawdopodobieństwo powikłań zakrzepowo-zatorowych, niewydolności serca i kardiomiopatii [6].

W praktyce klinicznej AF odpowiada za ok. 1/3 hospitalizacji z powodu zaburzeń rytmu serca. Umieralność wśród osób z migotaniem przedsionków jest prawie dwa razy większa niż u osób z prawidłowym, zatokowym rytmem serca.

W ostatnich latach częstość hospitalizacji z powodu migotania przedsionków wzrosła o 66% z powodu starzenia się populacji, wzrostu częstości występowania przewlekłych chorób serca, lepszej diagnostyki dostępnej w lecznictwie ambulatoryjnym oraz szeregu innych czynników.

Lęk i zaburzenia depresyjne występująca wspólnie jako odpowiedź na sytuację zagrażającą zdrowiu i życiu w chwili epizodu migotania przedsionków [2, 7].

Celem pracy była analiza nasilenia depresji u pacjentów z migotaniem przedsionków od takich czynników, jak płeć, wiek i wykształcenie.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono w grupie 52 chorych (28 kobiet i 24 mężczyzn) w wieku 23–82 lat hospitalizowanych na Oddziale Wewnętrznym Szpitala Powiatowego w Białogardzie z powodu napadowego migotania przedsionków.

Wystąpienie depresji badano za pomocą skali depresji Becka. Skala depresji Becka to skala samooceny głębokości depresji. Składa się ona z 21 grup stwierdzeń A–W, w każdej grupie są stwierdzenia punktowane w kolejności 0, 1, 2, 3. Ocena dotyczy ostatniej doby minionego tygodnia lub minionego miesiąca [8, 9].

Ocena skali depresji Becka:

- 0–11 – bez depresji,
- 12–26 – łagodna depresja,
- 27–49 – umiarkowanie ciężka depresja,
- 50–63 – bardzo ciężka depresja.

Testowanie statystyczne przeprowadzono testem zgodności χ^2 , zależność pomiędzy zmiennymi obliczono współczynnikiem kontyngencji Pearsona.

Wyniki

Zależność wystąpienia depresji od płci u pacjentów z migotaniem przedsionków przedstawiono w tabeli 1.

Łagodna depresja występowała częściej u kobiet, a depresja umiarkowana w zdecydowanej ilości dotyczyła mężczyzn. Natomiast bardzo ciężka depresja dotyczyła tylko kobiet, ale w badanej grupie stwierdzono ją jedynie w 2 przypadkach.

Zależność wystąpienia depresji od wieku u pacjentów z migotaniem przedsionków przedstawiono w tabeli 2.

Umiarkowana depresja występuje głównie u pacjentów w przedziale wiekowym 61–80 lat. Natomiast bardzo

Tabela 1. Zależność depresji od płci

Table 1. Correlation between depression and gender

Płeć Gender	Bez depresji No depression	Łagodna depresja Mild depression	Umiarko- wana depresja Moderate depression	Bardzo ciężka depresja Very severe depression
Kobiety Women	15	8	3	2
Mężczyźni Men	15	1	8	0
Razem Total	30	9	11	2

	χ^2	p
Pearson	9,465488215	0,002093737

Tabela 2. Zależność depresji od wieku

Table 2. Correlation between depression and age

Wiek Age	Bez depresji No depression	Łagodna depresja Mild depression	Umiarko- wana depresja Moderate depression	Bardzo ciężka depresja Very severe depression
20–40	5	3	0	0
41–60	18	2	2	1
61–80	7	3	9	1
> 80	0	1	0	0

	χ^2	p
Pearson	33,8724682	0,000000006

ciężka depresja została stwierdzona tylko u 2 pacjentów w przedziale wiekowym 41–60 i 61–80.

Zależność wystąpienia depresji od wykształcenia u pacjentów z migotaniem przedsionków przedstawiono w tabeli 3.

Depresja w stopniu łagodnym dotyka ludzi ze średnim wykształceniem, natomiast depresja umiarkowana występuje głównie u pacjentów z wykształceniem niepełnym podstawowym i zawodowym, a częściowo ze średnim.

Dyskusja

Problem depresji w dzisiejszych czasach jest bardzo aktualny, coraz to nowsze badania dowodzą o wzroście występowania depresji w populacji ogólnej. Wiadomo także, że depresja występuje w przebiegu wielu chorób somatycznych, wpływając na ich przebieg i rokowanie. Choroby somatyczne są również odpowiedzialne za występowanie zaburzeń depresyjnych. Objawy depresji często współistnieją z zaburzeniami lękowymi.

Piotrowicz i wsp. [10] przeprowadzili badania, których celem było oszacowanie częstości depresji u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Badaniem objęto 4256 pacjentów w przedziale wieku 18–65 lat, posługując się skalą

depresji Becka. Wyniki wykazały współistnienie depresji najczęściej z chorobą wieńcową – 12% pacjentów, przy czym jednocześnie u 2,6% osób występowały dolegliwości kardiologiczne stanowiące maskę depresji.

Przeprowadzone badania własne potwierdziły tezę wzrostu występowania depresji w chorobie somatycznej – na przykładzie migotania przedsionków. Wbrew ogólnej opinii, że depresja częściej dotyczy kobiet, badania własne wykazały, że u chorych z migotaniem przedsionków nasilenie depresji w przeważającym procencie dotyczy mężczyzn.

Przedział wiekowy jest także zróżnicowany, depresja łagodna wystąpiła w przedziałach 20–40 i 61–80 lat, umiarkowana dotyczyła przedziału 61–80 lat, a ciężka ujawniła się tylko w 2 przypadkach spośród badanej grupy chorych.

Wzrost nasilenia był zależny od wykształcenia i tak depresja umiarkowana dotyczyła głównie badanych z wykształceniem niepełnym podstawowym i zawodowym, a depresja łagodna z wykształceniem średnim.

Badania pacjentów z migotaniem przedsionków przeprowadzone były na małej grupie osób, dlatego zachodzi konieczność przeprowadzenia dalszych badań, obejmując większą ilość osób i porównania ich z grupą kontrolną.

Wnioski

1. Występuje zależność pomiędzy nasileniem depresji a wystąpieniem migotania przedsionków i jest zależne od takich czynników jak wiek, płeć i wykształcenie ($p < 0,05$).
2. Skuteczna terapia migotania przedsionków może przyczynić się do obniżenia poziomu depresji u chorych.

Piśmiennictwo

1. *Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciórski J.*: Psychiatria. T. 2. Wyd. Med. Urban & Partner, Wrocław 2002.
2. *Krzyżanowski J.*: Depresja. Wyd. Medyk, Warszawa 2002.

Tabela 3. Zależność depresji od wykształcenia

Table 3. Correlation between depression and education level

Wykształcenie Education	Bez depresji No depression	Łagodna depresja Mild depression	Umiarkowana depresja Moderate depression	Bardzo ciężka depresja Very severe depression	Razem Total
Niepełne podstawowe Incomplete primary	1	1	4	1	7
Podstawowe Primary	1	2	1	0	4
Zawodowe Vocational	8	2	4	0	14
Średnie Secondary	14	3	2	0	19
Wyższe University	6	1	0	1	8

	χ^2	p
Pearson	23,48841169	0,000001257

3. *Hallstrom C., McClure N.*: Depresja. Odpowiedzi na pytania. Urban & Partner, Wrocław 2007.
4. *Papalos D.F., Papalos J.*: Przewyciężyć depresję. Podręcznik dla pacjentów i ich rodzin. Dom Wydawniczy REBIS, Poznań 2002.
5. *Aleksandrowicz J.W.*: Psychopatologia zaburzeń nerwicowych i osobowości. Wyd. Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2002.
6. *Opolski G., Torbicki A.*: Migotanie przedsionków. Wyd. Med. Uran & Partner, Wrocław 2000.
7. *Tylka J.*: Depresja u kobiet. *Terapia*. 2004, 12 (3), 49–52.
8. *Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J.*: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961, 4, 561–571.
9. *Paradowski T., Jernajczyk W.*: Inwentarz depresji Beck'a w ocenie nastroju osób zdrowych i chorych na choroby afektywne (ocena pilotażowa). *Psychiatr Pol*. 1977, 11 (4), 417–424.
10. *Piotrowicz R., Potocka J., Araszkiewicz A., Wojnar M., Nowacka-Pawlaczyk D.*: Depresja jako problem kardiologiczny w praktyce lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. *Folia Cardiol*. 2003, 10 (2), 16–24.

Komentarz

Autorzy wspominają o jakości życia pacjentów, z którymi związana jest depresja i migotanie przedsionków. To ważne, że tematyka zostaje podjęta w tym artykule. Jakość życia pacjentów jest bardzo związana z jakością ich relacji rodzinnych oraz z satysfakcją w kontakcie z personelem medycznym. Wszystkie artykuły podejmujące problematykę jakości relacji oraz komunikacji z lekarzami i pacjentami zasługują na uwagę.

Ciekawe jest także spostrzeżenie, że w tym przypadku depresja dotyka częściej mężczyzn. Obala to stereotyp, że to kobiet częściej dotyka ta przypadłość.

dr hab. n. hum., prof. PUM *Aleksandra Żukrowska*

PIOTR ZORGA, BOŻENA BIRKENFELD, MARIA H. LISTEWNIK, HANNA PIWOWARSKA-BILSKA

EFFECTIVENESS OF STRONTIUM-89 PALLIATIVE THERAPY IN PATIENTS WITH PAINFUL BONE METASTASES

EFEKTYWNOŚĆ PALIATYWNEJ TERAPII PRZECIWBÓŁOWEJ STRONTEM-89 U PACJENTÓW Z PRZERZUTAMI DO KOŚĆCA

Zakład Medycyny Nuklearnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. *Bożena Birkenfeld*

Streszczenie

Wstęp: Przerzuty do kości występują u 30–70% pacjentów chorych na raka. Bolesne przerzuty do kości wymagają stałej kontroli i leczenia. Układowa radioterapia paliatywna z wykorzystaniem radioizotopów emitujących promieniowanie beta jest metodą alternatywną wobec leków przeciwbólowych oraz naświetlań zewnętrzných.

Celem badania było określenie skuteczności i ryzyka działań ubocznych leczenia radioizotopem u pacjentów z przerzutami do kości.

Material i metody: Leczenie strontem-89 (Sr-89) przeprowadzono u 49 pacjentów, 14 kobiet i 35 mężczyzn, w wieku 42–82 (średnia 62) lat, z przerzutami do kości potwierdzonymi za pomocą scyntygrafii MDP-Tc99m całego ciała. Guzem pierwotnym był rak prostaty u 28 pacjentów, rak piersi u 14, rak pęcherza u 2, rak płuca u 2, rak żołądka u 2 i rak nerki u 1 pacjenta. Podawano dożylnie 150 MBq Sr-89 i obserwowano pacjentów przez co najmniej 3 miesiące. Wykonywano morfologię, zapisywano nasilenie bólu, przyjmowanie leków, aktywność życiową oraz czas trwania i działania, korzystając ze skali 0–3 punktów. Wskaźnik odpowiedzi oceniano jako bardzo dobry, gdy suma punktów wynosiła 10–12, dobry 7–9, zadowalający 4–6, słaby 2–3 i brak odpowiedzi 0–1 punktu. Hemotoksyczność oceniano wg wspólnych kryteriów toksyczności Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Wyniki: Zaobserwowano bardzo dobrą odpowiedź u 10 (20%) pacjentów, dobrą u 20 (41%), zadowalającą u 8 (16%), słabą u 2 (4%) i brak u 9 (19%) pacjentów. Przejściową hemotoksyczność po leczeniu Sr-89 zauważono u 39 (80%)

pacjentów. Średni spadek liczby płytek i leukocytów wynosił 33–35%, zaś stężenie hemoglobiny zmniejszyło się tylko o 15% w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Większość pacjentów nie wymagała leczenia efektów ubocznych hematologicznych. Hospitalizacja była konieczna u 2 pacjentów ze stopniem 4 CTC WHO.

Wniosek: Paliatywna radioterapia bolesnych przerzutów do kości z użyciem strontu-89 jest w większości przypadków różnych guzów pierwotnych skuteczna i cechuje się ograniczoną hemotoksycznością.

H a s ł a: stront-89 – przerzuty do kości – leczenie paliatywne – terapia radioizotopowa.

Summary

Introduction: Bone metastases are observed in 30–70% of patients with cancer. Painful bone metastases require regular control and treatment. Systemic palliative radiotherapy using beta-emitting radionuclides is an alternative method to analgesics and external beam radiotherapy.

The aim of the study was to establish the efficacy and risk of side effects of radionuclide therapy in patients with bone metastases.

Material and methods: Strontium-89 (Sr-89) therapy was performed in 49 patients, 14 women and 35 men, aged 42–82 (mean 62) years with bone metastases confirmed by MDP-Tc99m whole body scan. The primary tumour was prostate cancer in 28 patients, breast cancer in 14, bladder cancer in 2, lung cancer in 2, gastric cancer in 2, and renal

cancer in 1 patient. Intravenous injection of 150 MBq of Sr-89 was given and patients were observed for at least 3 months. Blood count, intensity of pain, drugs intake, life activity, and duration of effect were assigned 0–3 points. The overall response index was very good when the points totalled 10–12, good – 7–9, satisfactory – 4–6, poor – 2–3 and no response 0–1 points. Haemotoxicity was evaluated according to the Common Toxicity Criteria of the World Health Organisation (WHO).

Results: We found a very good response in 10 (20%) patients, good in 20 (41%), satisfactory in 8 (16%), poor in 2 (4%), and no response in 9 (19%) patients. Transient haemotoxicity of the Sr-89 therapy was observed in 39 (80%) patients. The mean decrease in platelets and leukocytes was 33–35%, but the haemoglobin concentration was reduced by only 15% in comparison to baseline values. The majority of patients did not require any treatment for haematologic side effects. Hospitalization was necessary in only 2 patients with grade 4 CTC WHO.

Conclusion: Palliative radionuclide treatment of painful bone metastases with Strontium-89 in various primary tumours is in most cases an effective therapy with limited haemotoxicity.

Key words: strontium-89 – bone metastases – palliative treatment – radionuclide therapy.

Introduction

According to the World Health Organisation (WHO), malignant neoplasms are the cause of death of 5 million people worldwide and 7 million new cases are diagnosed each year. In spite of the spectacular progress in medicine, most tumour patients have no chance of being cured of the disease. The report of the WHO Expert Committee reveals that more than 70% of tumour victims suffer excessively due to lack of standardized and universal protocols for palliative management with the use of all contemporary forms and modalities of treatment. When causative therapy is no longer possible, patients require care directed at the control of pain and alleviation of symptoms of the disease and require mental, social, and spiritual support to improve their quality of life during the final weeks. The authors of the report recommend that such care be an integral component of the struggle with cancer [1].

Ongoing progress in medicine provides the physician with a growing array of methods which may be helpful in alleviating symptoms and prolonging life of the incurably ill patients. Recent years have witnessed the expansion of radionuclide medications for the control of pain caused by bone metastases of malignant neoplasms. Progress in radiopharmacology, emergence of new radionuclides with improved physical properties, and evidence accumulating in favour of this method are behind the growing importance of palliative radionuclide therapy as an

additional modality within the unified concept of combating pain [2, 3].

Primary tumours of the prostate, breast, kidney, and lung are capable of producing metastases to bones and thus represent a potential target for palliative radionuclide therapy. The prevalence of these cancers in Poland in 2008 was as follows: prostate – 12 523, breast – 15 571, kidney – 4 901, lung – 25 808 [4]. The rate of bone metastases in these cancers is estimated at approx. 50% in prostate, 50% in breast, 30% in kidney, and 30% in lung cancer. For Poland alone, it can be estimated that there are about 20,000 new cases of bone metastases annually which may benefit from palliative methods in pain management.

The aim of the study was to establish the efficacy and risk of side effects of radionuclide therapy in patients with bone metastases caused by various primary tumours.

Material and methods

All patients were included according to the same criteria: histological confirmation of malignant tumour, painful metastases to the skeleton confirmed with MDP-Tc99m scintigraphy (fig. 1), Karnofsky score of 50 or more, normal renal function confirmed with urea and creatinine concentrations in serum, platelet count of more than 100,000/mm³, leukocyte count of more than 2,400/mm³, no myelosuppressive chemotherapy or radiotherapy during one month before and three months after administration of strontium-89 (Sr-89), life expectancy of at least 3 months. Single injections of Sr-89 were administered in 49 patients, 14 women and 35 men, aged 42–82 (mean 62) years with osteoblastic activity seen in at least 3 regions of the skeleton. In 28 patients, the primary tumour was prostate cancer, in 14 breast cancer, in 2 bladder cancer, in 2 lung cancer, in 2 gastric cancer, and in 1 renal cancer.

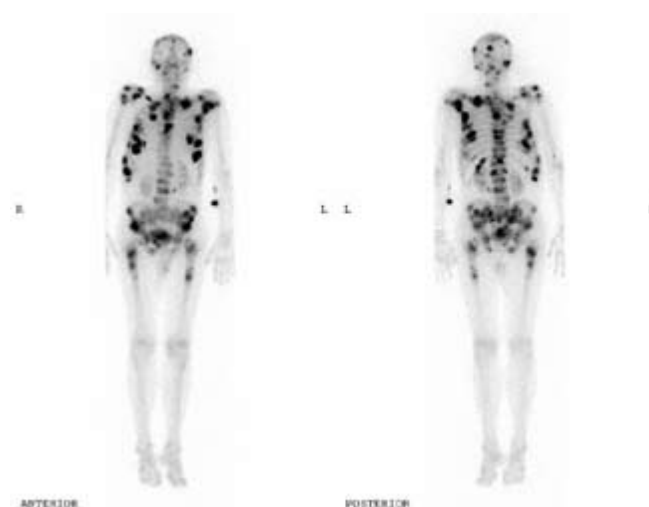


Fig. 1. Osteoblastic activity of bone metastases on MDP-Tc^{99m} whole body scintigraphy

Ryc. 1. Czynność osteoblastyczna przerzutów kostnych w scyntygrafii całego ciała z MDP-Tc^{99m}

Table 1. Criteria for assessment of efficacy of strontium-89
Tabela 1. Kryteria oceny efektywności leczenia strontem-89

Feature Objaw	Criterion Kryteria	Score Punkty
Analgesic effect Redukcja bólu	No analgesic effect or pain more severe Brak efektu przeciwbólowego lub wzrost dolegliwości bólowych	0
	Some improvement, pain weaker but persists Stan pacjenta nieco poprawił się, ból o mniejszym nasileniu, ale wciąż odczuwalny	1
	Marked improvement, pain much weaker but returns from time to time Znaczna poprawa, wyraźna redukcja bólu, ale okresowo jeszcze występuje	2
	Pain permanently absent / Całkowite ustąpienie bólu	3
Use of analgesics Farmakoterapia bólu	No change or increase in dosage of analgesics Ilość przyjmowanych leków nie zmieniła się lub pacjent przyjmuje ich więcej	0
	Some analgesics reduced in dosage or withdrawn but regular use continues Zmniejszono dawkowanie leków przeciwbólowych lub odstawiono niektóre z nich, ale chory wciąż przyjmuje je regularnie	1
	Analgesics used sporadically, only in case of pain Pacjent przyjmuje leki przeciwbólowe sporadycznie, jedynie w razie bólu	2
	Analgesics discontinued / Odstawiono leki przeciwbólowe	3
Daily living activity Ocena aktywności życiowej	No change or deterioration / Aktywność życiowa nie uległa zmianie lub pogorszyła się	0
	Patient more active, engages more frequently and willingly in daily living activities but requires permanent care or assistance / Pacjent aktywniejszy wykonuje częściej i chętniej codzienne czynności, ale wymaga stałej opieki lub pomocy w życiu codziennym	1
	Patient active, engages in activities discontinued prior to treatment (gardening, shopping, travelling, etc.) but requires assistance with some activities / Pacjent aktywny życiowo zaczął wykonywanie czynności i zajęć, których nie wykonywał przed leczeniem (praca w ogródku, zakupy, podróże itp.), ale wciąż wymaga pomocy w niektórych czynnościach	2
	Patient is self-sufficient and returns to normal living activities Pacjent całkowicie samodzielny, powrócił do normalnej aktywności życiowej	3
Duration of analgesic action Czas trwania efektu przeciwbólowego	< 1 month or no effect / < 1 miesiąca lub brak efektu	0
	1–3 months / 1–3 miesięcy	1
	3–6 months / 3–6 miesięcy	2
	> 6 months / > 6 miesięcy	3

Patients were observed for at least 3 months. During follow-up, patients reported their observations, intensity of pain, drugs intake, life activity, and duration of effect. Blood counts and VAS (visual analogue score – pain estimation) were recorded. Analgesic effect of strontium-89, use of analgesics, daily living activity, and duration of reduction of pain were assigned 0–3 points of the response index (RI) – table 1. The overall RI was very good when the points totalled 10–12, good – 7–9, satisfactory – 4–6, poor – 2–3 and no response 0–1 points. Haemotoxicity was evaluated according to the Common Toxicity Criteria of WHO [5].

Results

According to the RI, a very good response was observed in 10 (20%) patients, good in 20 (41%), satisfactory in 8 (16%), poor in 2 (4%), and no response in 9 (18%) patients (fig. 2). This means that 40 (82%) patients reported an analgesic effect, with a very good and good effect in 61% of patients. The mean VAS score change in comparison to the initial value was 3.6 and was reported by 41 patients. A maximal change of 8 points was observed in 2 patients. The VAS change is presented on figure 3. The duration of response

is shown on figure 4. A response time longer than 6 months was reported by 5 (10%) patients, 3–6 months by 17 (35%) patients, 1–3 months by 18 (37%) patients, and less than month or no response by 9 patients.

Transient haemotoxicity after Sr-89 was observed in 39 (80%) patients. The mean decrease in platelets and leukocytes was 33–35% and haemoglobin concentration decreased

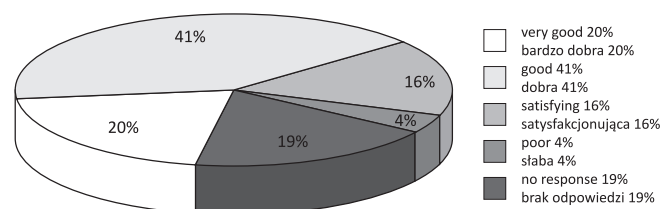


Fig. 2. Response to strontium-89 treatment

Ryc. 2. Odpowiedź na leczenie strontem-89



Fig. 3. Visual Analogue Scale (VAS) and mean VAS change after therapy (n = 49)

Ryc. 3. Skala VAS i zmiana średniej oceny w VAS po terapii (n = 49)

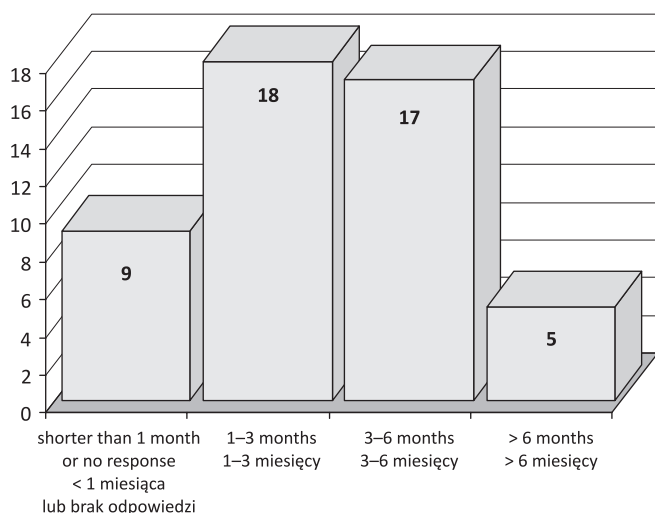


Fig. 4. Duration of response to strontium-89 therapy (n = 49)

Ryc. 4. Czas trwania odpowiedzi przeciwbólowej na terapię strontem-89 (n = 49)

Table 2. Haemotoxicity of strontium-89 therapy (n = 49)

Tab e l a 2. Hemotoksyczność po podaniu strontu-89 (n = 49)

Parameters / Parametry	Hgb	WBC	PLT
No. of patients (%) with decrease Chorzy, u których wystąpił spadek (%)	34 (69%)	37 (76%)	39 (80%)
Mean decrease (% initial value) Średnie obniżenie (% wartości wyjściowej)	15%	33%	35%
Maximal decrease (% initial value) Maksymalny spadek (% wartości wyjściowej)	60%	72%	84%
0 grade CTC WHO (no. of pts) 0. stopień CTC WHO (liczba chorych)	11	24	29
1 grade CTC WHO (no. of pts) 1. stopień CTC WHO (liczba chorych)	13	8	7
2 grade CTC WHO (no. of pts) 2. stopień CTC WHO (liczba chorych)	4	5	1
3 grade CTC WHO (no. of pts) 3. stopień CTC WHO (liczba chorych)	4	0	2
4 grade CTC WHO (no. of pts) 4. stopień CTC WHO (liczba chorych)	2	0	0

Hgb – haemoglobin / hemoglobina; WBC – white blood cells / białe komórki krwi; PLT – platelets / płytki krwi

by only 15% in comparison to the baseline values. The majority of patients did not require any treatment of the haematologic side effects. Hospitalization and supplemental therapy with red blood cell concentrates was necessary in 2 patients with grade 4 CTC WHO. Haemotoxicity is shown in table 2.

Discussion

Management of painful bone metastases with radionuclides is based on the intravenous administration of a radiopharmaceutical. This form of systemic therapy relies principally on phosphorus-32, strontium-89, samarium-153, rhenium-186, and rhenium-188. Palliative radionuclide

therapy is indicated when pain is caused by the spread of the neoplasm to bones. The method is worth considering in patients who have not benefited from other forms of treatment and is usually chosen in prostate, breast, lung, kidney, and bladder tumours. Therapy must be preceded by scintigraphy of the skeleton with technetium-99m labelled phosphonates such as Tc99m-HEDP and Tc99m-MDP. Enhanced osteoblastic activity revealed with scintigraphy is of great importance for the prognostication of the therapeutic outcome. The radiopharmaceutical is administered parenterally and is incorporated by osteoblasts around the metastases just like the diagnostic marker. The absence of “hot spots” on the scintigram (even though metastases have been confirmed with CT) indicates that the method will fail in alleviating pain. This situation is very often found e.g. in renal cancer when metastatic lesions have a mixed osteolytic-osteoblastic or solely osteolytic activity.

The palliative analgesic effect of the radionuclide is attributed to the destructive action of ionizing beta radiation emitted by the radiopharmaceutical which is absorbed by the pathologic tissue during its metabolic processes. The therapeutic effect depends on the total dose absorbed and the susceptibility of cancer cells to ionizing radiation. Radiation pain therapy is achieved with beta-emitting radionuclides like strontium-89 [3, 6].

Radionuclide therapy represents an effective palliative modality which contributes significantly to the quality of life of the patient. However, there is no unequivocal evidence that it increases survival. It appears from the literature that total or significant abolition of pain by Sr-89 chloride is observed in 60–80% of patients. This outcome persists for 2–24 months but the actual duration is hard to foresee. A single dose of radiopharmaceutical is administered but the dose may be repeated in case of recurrence of pain, with a minimal interval between doses of three months. Radionuclide therapy may be concurrent with other pharmaceuticals and methods depending on the case (local radiotherapy, chemotherapy). Due to the reversible suppressive action of the radiopharmaceutical on bone marrow function, blood cell counts must be determined prior to therapy and monitored for up to three months after administration. Haematologic deficits after this time are rare [7, 8].

Palliative radiotherapy plays an important role as an adjuvant therapy in cancer pain. Experts of the American College of Radiology have found that almost 50% of radiotherapy in cancer is administered in incurable cases. Based on published reports and experience they have drawn up recommendations concerning the use of radiotherapy in palliative care. Palliative half-body irradiation, although equivalent to radionuclide therapy in terms of efficacy, is burdened with higher morbidity. *Rose* and *Kagan* advocate the need for further clinical studies to determine the efficacy and precise indications for either method of pain management [9].

Systemic radiopalliation with Sr-89 is considered as highly effective in the literature but in daily practice it is still controversial for some referring doctors because of

potential haemotoxicity. Our results are encouraging. In only a small fraction of patients was the treatment of haematologic side effects necessary. Pain relief and haemotoxicity in this study are comparable to the results reported in the literature [8, 10, 11].

Conclusion

Palliative radionuclide treatment of painful bone metastases with strontium-89 in various primary tumours is in most cases an effective therapy. There were no severe side effects observed after the therapy, only limited transient haemotoxicity.

References

1. Cancer pain relief and palliative care, report of a WHO Expert Committee – technical report series no. 804. World Health Organisation, Geneva 1990.
2. Chatal J.-F., Hoefnagel C.A.: Radionuclide therapy. *Lancet*. 1999, 354, 931–935.
3. Silberstein E.B.: Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases. *Semin Nucl Med*. 2005, 35 (2), 152–158.
4. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Cancer-Base No. 10. International Agency for Research on Cancer. Lyon 2010.
5. WHO recommendations for grading of acute and subacute toxicity, reporting the results of cancer treatment. *Cancer*. 1981, 47, 207–214.
6. Paes F.M., Serafini A.N.: Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain. *Semin Nucl Med*. 2010, 40 (2), 89–104.
7. Silberstein E.B.: Painful osteoblastic metastases: the role of nuclear medicine. *Oncology*. 2001, 15 (2), 157–163.
8. Silberstein E.B.: Systemic radiopharmaceutical therapy of painful osteoblastic metastases. *Semin Radiat Oncol*. 2000, 10 (3), 240–249.
9. Rose C.M., Kagan A.R.: The final report of the expert panel for the radiation oncology bone metastasis work group of the American College of Radiology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998, 40 (5), 1117–1124.
10. Dafermou A., Colamussi P., Giganti M., Cittanti C., Bestagno M., Piffanelli A.A.: Multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer. *Eur J Nucl Med*. 1998, 28, 788–798.
11. Finlay I.G., Mason M.D., Shelley M.: Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2005, 6 (6), 392–400.

Komentarz

Systemic palliative radiotherapy with beta-emitting radionuclides is one of the options in the treatment of painful bone metastases. The study aim was to establish the risk and efficiency of Strontium-89 systemic treatment in a group of 49 patients. Authors found that general response rate (very good-poor) was observed in 82% of patients and transient haemotoxicity was observed in 80% of patients. Authors observed patients for at least 3 months, but do not report if any other treatment options were used during the time of observation for example teloradiotherapy or whether any of the patients received bisphosphonates after diagnosis of metastasis with MDP-Tc99m. This might have had an influence on the response rate and duration of response. This article is suitable for publication in *Annales Academiae Medicae Stetinensis*, however discussion concerning these aspects would improve it.

dr n. med. Danuta Rogowska

MARIA H. LISTEWNIK, BOŻENA BIRKENFELD, MARIA CHOSIA¹, BOGUMIŁA ELBL,
HANNA PIWOWARSKA-BILSKA, PIOTR ZORGA, KRYSZYNA NIEDZIAŁKOWSKA

THYROID FINE-NEEDLE ASPIRATION BIOPSY: WHICH LESIONS SHOULD BE BIOPSIED BEFORE ¹³¹I THERAPY?

BIOPSJA ASPIRACYJNA CIENKOIGŁOWA TARCZYCY: KTÓRE ZMIANY NAKŁUWAĆ PRZED TERAPIĄ ¹³¹I?

Zakład Medycyny Nuklearnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PUM *Bożena Birkenfeld*

¹Zakład Patomorfologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Wenancjusz Domagała*

Streszczenie

Wstęp: Jednym z przeciwwskazań do leczenia łagodnych chorób tarczycy radiojodem jest podejrzenie zmiany nowotworowej.

Celem pracy było przedstawienie sposobu optymalnej kwalifikacji chorych do biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) tarczycy z myślą o wykluczeniu zmian nowotworowych przed leczeniem radiojodem.

Material i metody: W latach 2000–2006 grupę 4207 pacjentów z nadczynnością tarczycy skierowano do leczenia ¹³¹I. Przed leczeniem ¹³¹I u wszystkich pacjentów wykonano ocenę czynności tarczycy, jodochwytność, scyntygram, USG, a u 578 (13,7%) biopsję aspiracyjną cienkoigłową z badaniem cytologicznym. Dawkę leczniczą ¹³¹I podano 3564 (84,7%) pacjentom.

Wyniki: U 12 (0,28% całości i 2,07% spośród tych, którym wykonano BAC) pacjentek w trakcie badań wstępnych stwierdzono zmianę nowotworową lub jej podejrzenie. Wszystkie chore z wyjątkiem jednej nie były wcześniej badane cytologicznie, a średnica zmian wynosiła 6–28 mm. W badaniu cytologicznym stwierdzono: u 4 chorych raka brodawkowatego, u 6 – guza pęcherzykowego, w jednym przypadku guz z komórek Hürthle'a, a w jednym przypadku ze względu na obecność podejrzanych komórek zalecono weryfikację histopatologiczną. U 8 pacjentek chorobą podstawową było wole wieloguzkowe nadczynne, a u 4 choroba Gravesa–Basedowa. Jedna z chorych z guzkiem

pęcherzykowym została zakwalifikowana do leczenia radiojodem z uwagi na nietolerancję tyreostatyku, wiek i obciążenie chorobami towarzyszącymi.

Wnioski: 1. Przedterapeutyczna scyntygrafia tarczycy ma znaczenie w doborze odpowiedniego miejsca do biopsji podejrzanych zmian. 2. Zmiany w tarczycy u pacjentów z chorobą Gravesa–Basedowa przebiegającą z przebudową guzkową powinny być uważnie oceniane pod kątem potencjalnej złośliwości. 3. Pomimo wstępnej selekcji chorych kierowanych do leczenia łagodnych chorób tarczycy wskazana jest dodatkowa ocena cytologiczna wytypowanych zmian w Zakładzie Medycyny Nuklearnej.

H a s ł a: biopsja aspiracyjna cienkoigłowa – nowotwór tarczycy – choroba Gravesa – wole guzkowe – ¹³¹I.

Summary

Introduction: Suspicion of a neoplasm is one of the contraindications to radioiodine therapy in benign thyroid disease.

The aim of this study was to present an optimal qualification scheme for fine-needle aspiration biopsy (FNAB) to rule out neoplastic lesions prior to radioiodine therapy.

Material and methods: 4207 patients with hyperthyroidism were referred for ¹³¹I therapy in 2000–2006. Prior to ¹³¹I therapy, all patients underwent thyroid function

assessment, radioiodine uptake, scintigraphy, and ultrasound. Fine-needle aspiration biopsy with cytology was done in 578 (13.7%) patients. Therapeutic radioiodine was administered to 3564 (84.7%) patients.

Results: Malignancy was confirmed or suspected in 12 female patients (0.28% of all patients and 2.07% of patients who underwent FNAB). Prior to the study, cytology was done in only one patient. The diameter of the lesions was 6–28 mm. Cytology confirmed papillary carcinoma in 4 patients, follicular tumour in 6, and Hürthle's cell tumour in 1. There were indications for histopathology in one patient due to the presence of atypical cells. The primary diagnosis was toxic nodular goitre in 8 patients and Graves' disease in 4 patients. One of the patients with follicular tumour was referred for radioiodine therapy due to intolerance to thyrostatic drugs, elderly age, and comorbidities.

Conclusions: 1. Thyroid scintigraphy prior to therapy is important for the choice of the site of FNAB. 2. Thyroid lesions in patients with nodular Graves' disease must be carefully investigated to exclude malignancy. 3. Preselection of patients for treatment of benign thyroid disease should be followed by cytology of the lesions at the Department of Nuclear Medicine.

Key words: fine-needle aspiration biopsy – thyroid neoplasm – Graves' disease – nodular goitre – ¹³¹I.

Introduction

Focal lesions in the thyroid gland are encountered in many patients referred for radioiodine treatment. The main duty prior to radioiodine administration is to exclude any malignancy in the thyroid gland. This can be done with the fine-needle aspiration biopsy (FNAB) under ultrasound guidance which is the cheapest and most universal diagnostic method [1, 2, 3]. In many patients, multiple lesions are seen and it must be decided which lesion should be chosen for biopsy. Patients reluctantly agree to undergo biopsy for more than two lesions because it is a rather unpleasant procedure. On the other hand, it is essential to obtain an optimal number of specimens. Sometimes it is difficult to decide which or how many lesions should be biopsied.

The incidence of nodular goitre increases with age. It is estimated that approximately 50% of 60-year-old persons have thyroid nodules. In Graves' disease, the incidence of nodular goitre may reach 31% of all cases [4, 5]. According to Polish recommendations for radioiodine treatment of benign thyroid diseases published in 2003, FNAB of lesions in nodular goitre is mandatory prior to radioiodine treatment [1, 5, 6].

Scintigraphy is one of the diagnostic procedures performed prior to ¹³¹I therapy. This examination can be helpful in choosing the appropriate site of FNAB. The finding of "cold", nodule(s) in scintigraphy, as well as the presence of solid or mixed cystic nodule(s) in ultrasonography bears

a 5% risk of malignancy [5]. According to recommendations published in 2004, a scintigraphic "cold" lesion in goitre is a relative contraindication to radioiodine treatment [7].

The aim of the present study was to determine an optimal approach for qualification of patients to FNAB to exclude a malignant lesion prior to ¹³¹I treatment.

Material and methods

We studied 4207 patients with hyperthyroidism referred for ¹³¹I therapy between 2000 and 2006. All patients underwent routine procedures prior to ¹³¹I therapy which included thyroid function assessment, radioiodine uptake, thyroid scintigraphy, thyroid ultrasonography, and FNAB in cases suspected of malignant lesions in the thyroid gland. Fine-needle aspiration biopsy was performed in 578 (13.7%) patients. Qualification of patients for FNAB was based on anamnesis, clinical examination, scintigraphy, and ultrasonography.

Anamnesis and clinical examination served to identify palpable, hard, fast-growing lesions for biopsy. "Cold" or non-palpable photopenic lesions detected by scintigraphy were also biopsied. The criterion for FNAB of non-palpable and non-photopenic lesions was based on ultrasonography. Attention was focused on hypoechoic, weakly delineated areas with calcifications (fig. 1 and 2).

Based on the results, 3564 (84.7%) patients were qualified for radioiodine treatment. The remaining 632 patients were offered pharmacotherapy or surgery. Patients treated with I¹³¹ were followed for at least one year.

Results

From a group of 4207 patients referred for ¹³¹I therapy, 3564 were finally qualified for radioiodine treatment in 2000–2006. In twelve (2.07%) out of 578 patients who underwent FNAB there were abnormal cytopathological results: papillary cancer in 4 patients, follicular tumour in 6 patients, Hürthle cell tumour in 1 and in 1 patient the need for further histopathological examination. The clinical diagnosis was nodular toxic goitre in 8 and Graves' disease in 4 patients. The remaining 566 patients had normal cytological findings. However, single Hürthle cells were found in 2 cases.

The group with abnormal FNAB consisted of 12 women aged 38–78 years (mean 62.1). Only 1 patient had cytology performed before referral. Their clinical history of hyperthyroidism lasted from a few months to 6 years. 6 patients were previously treated with antithyroid drugs. Graves' disease was identified in 4 patients. The primary diagnosis was toxic nodular goitre in eight patients, including four patients with single toxic adenoma (TA) presenting as a "hot" nodule on scintigraphy, and four patients with multifocal autonomy (MFA) revealing hypoactive and hyperactive areas on scintigraphy. Homogenous accumulation of the

tracer on scintigraphy was disclosed in one patient but ultrasonography revealed a nodular appearance. In 4 patients with nodular goitre (three with TA and one with MFA), “cold” lesions were found. 1 patient with Graves’ disease had a single “cold” nodule. 10–12 patients had hypoechogenic and 2 had normoechogenic lesions on USG. The diameter of the lesions ranged 6–28 mm. All patients with Graves’ disease had sonographically visible thyroid nodules; 1 nodule presented with a calcification and 1 had an irregular margin and contained a pedunculated, exophytic, polypoid inclusion in its lumen. None of the patients had a history of rapid growth of the nodules. Cervical node involvement was not seen in clinical and ultrasonographic examinations.

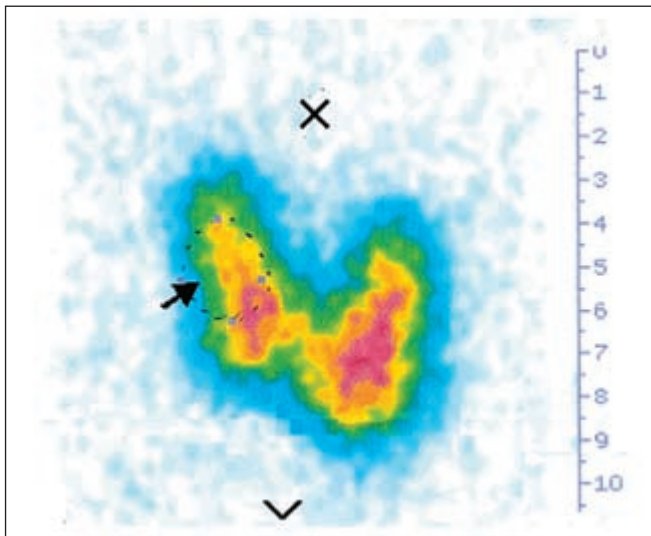


Fig. 1. Slightly palpable nodule (ca 2.5×2.0 cm) corresponding with a photopenic lesion on the thyroid scan. Fine-needle aspiration biopsy revealed papillary cancer in this area

Ryc. 1. Słabo wyczuwalny palpacyjnie guzek (wym. $2,5 \times 2,0$ cm) odpowiadający obszarowi fotopenicznemu na scyntygramie tarczycy. W biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej tego obszaru rozpoznano raka brodawkowatego tarczycy



Fig. 2. Poorly delineated hypoechogenic lesion ($30 \times 24 \times 12$ mm) in the left thyroid lobe in ultrasonography. Fine-needle aspiration biopsy revealed follicular tumour in this area

Ryc. 2. Widoczny w ultrasonografii słabo odgraniczony obszar hypoechogeniczny (wym. $30 \times 24 \times 12$ mm) w lewym płacie tarczycy. W biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej tego obszaru rozpoznano guzka pęcherzykowego

There was no increase in the size of the nodules in patients not qualified for FNAB during 1 year of follow-up after ^{131}I administration.

Discussion

Radioiodine treatment is becoming increasingly more popular. However, patients with either immunogenic or non-immunogenic hyperthyroidism are referred to the Department of Nuclear Medicine after a relatively long time after the onset of the disease. They are usually primarily treated with antithyroid drugs which can promote enlargement of the goitre [8]. Administration of ^{131}I must be preceded by assessment of the risk of malignancy in the goitre. The reported prevalence of thyroid cancer with concurrent hyperthyroidism varies 0.76–8.7% in thyroid glands resected due to thyrotoxicosis [2, 3].

Qualification of patients for FNAB before administration of ^{131}I can sometimes be difficult. A specialist in nuclear medicine may have a dilemma about how far an oncologic alert should be pursued. The clinical status and available imaging investigations performed as part of the qualification scheme for ^{131}I treatment must be taken into consideration.

Often we have to ask ourselves which lesion in the case of multifocal goitre should be biopsied. In everyday practice, the final decision concerning FNAB is made on the basis of ultrasonography, although thyroid scintigraphy is also important to exclude malignancy. The presence of a “cold” lesion or within the “hot” nodule on ^{131}I scintigraphy provides important information. It seems that thyroid scintigraphy with ^{131}I or ^{123}I is useful for the qualification process.

The thyroid scan helps to identify non-functioning nodules which may occur as cancer in a small proportion (< 10%) of patients. One should bear in mind that it is important to distinguish between a “cold” nodule in patients with normal thyroid function and in patients with hyperthyroidism. Nodules measuring less than 1 cm are less likely to be visualized by scintigraphy. It is important to remember that there can be differences between the thyroid scintigram using Tc-99m or radioiodine [9, 10]. Out of 12 patients with a positive cytological result, a “cold” lesion was scintigraphically visible in 3 cases of TA and 1 case of MFA [3].

Appetechia and *Ducci* presented a case of a hyperfunctioning differentiated thyroid carcinoma. A retrospective study performed by *Angusti et al.* revealed 10 patients with hyperfunctioning cancer in a group of 6647 patients with MFA or TA treated with ^{131}I over a period of 27 years. Both reports bring to light the phenomenon of “hot” cancer. Although very rare, a strictly “hot” nodule may be malignant [11, 12].

A photopenic lesion coexisting with an autonomic nodule raises the suspicion of thyroid cancer and should be the target for ultrasound-guided biopsy. *Centeno et al.* underline the importance of biopsying a “cold” nodule before

¹³¹I administration in Graves' disease. According to these authors, the biopsy eliminates the possible difficulty when interpreting smears as radiation-induced atypia [13]. It is important to underline that patients with Graves' disease and nodular appearance should have a FNAB performed just as patients with nodular goitre.

Non-palpable and non-photopenic lesions were routinely verified with ultrasonography. Its role is crucial in qualification for FNAB. Modern ultrasonography devices are equipped with 7–15 MHz linear transducers and have very good resolution which enables a more accurate identification of even a very small lesion eligible for FNAB [14]. When there is more than one lesion, the main attention should be focused on hypoechogenic, weakly delineated areas with calcifications. Sometimes the decision concerning the choice of a lesion for biopsy needs to be made on the basis of experience or intuition.

Eight patients in our study had confirmed or suspected thyroid cancer. The most commonly occurring papillary cancer was revealed in 4 and suspected in one case. Follicular tumour, including Hürthle cell tumour, was diagnosed in the remaining patients. Patients with follicular tumour were referred to a surgeon. We had 3 patients with oxyphilic cells in the specimens: they were also referred for surgery [15].

Controversies about the effect of radioiodine in thyroid goitre as well as on the risk of malignancy are still unresolved in spite of almost 70 years of this treatment. On one hand, the literature describes cases of undiscovered thyroid tumours; on the other hand, the rate of thyroid cancers is higher in patients who underwent surgery than in those who were treated with ¹³¹I [16, 17]. It has been hypothesized that ¹³¹I may induce apoptosis in existing microcarcinomas [15, 16, 18]. *Bolko et al.* presented a group of 20 patients with coexisting hyperthyroidism and thyroid cancer [19].

Thyroid scanning is less popular nowadays for the diagnosis of thyroid disease. However, in patients with low TSH or multinodular goiter in an iodine-deficient region, thyroid scintigraphy is a well-established diagnostic technique. Our findings indicate the need for a revision of this approach and may encourage physicians to perform thyroid scintigraphy not only in patients with reduced TSH levels [20, 21, 22]. It seems that an analysis of thyroid scintigraphy and ultrasonography data combined with FNAB under ultrasonographic guidance increases the chance of discovering an occult malignant lesion during the qualifying procedure before radioiodine therapy.

Conclusions

1. Thyroid scintigraphy prior to therapy is important for the choice of the site of FNAB.

2. Thyroid lesions in patients with nodular Graves' disease must be carefully investigated to exclude malignancy.

3. Preselection of patients for treatment of benign thyroid disease should be followed by cytology of the lesions at the department of nuclear medicine.

References

1. *Kolodziej-Maciejewska H., Kunert-Radek J.*: Zastosowanie jodu radioaktywnego w leczeniu łagodnych chorób tarczycy. *Stand Med.* 2003, 4 (10), 1291–1294.
2. *Sahin M., Guvener N.D., Ozer F., Sengul A., Ertugrul D., Tutuncu N.B.*: Thyroid cancer in hyperthyroidism: incidence rates and value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in this patient group. *J Endocrinol Invest.* 2005, 28, 815–818.
3. *Chao T.C., Lin J.D., Jeng L.B., Chen M.F.*: Thyroid cancer with concurrent hyperthyroidism. *Arch Surg.* 1999, 134, 2, 130–134.
4. *Hales I.B., Mcelduff A., Crummer P., Clifton-Bligh P., Delbrige L., Hoshl R. et al.*: Does Graves' disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992, 75, 886–889.
5. *Hegedüs L.*: The thyroid nodule. *N Eng J Med.* 2004, 351, 1764–1771.
6. *Jastrzębska H., Gietka-Czernel M., Zgliczyński S.*: Standardy leczenia radiojodem łagodnych chorób tarczycy. *Endokr Pol.* 2003, 54 (2), 187–194.
7. *Lewiński A., Knapaska-Kucharska M., Makarewicz J., Adamczewski Z., Karwowska A.*: Standardy leczenia radiojodem ¹³¹I łagodnych chorób tarczycy. *Stand Med.* 2004, 1 (9), 908–911.
8. *Gietka-Czernel M., Jastrzębska H.*: Rozpoznawanie i leczenie chorób tarczycy. Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa”, Warszawa 2002, 168–205.
9. *Sarkar S.D.*: Benign thyroid disease: what is the role of nuclear medicine? *Semin Nucl Med.* 2006, 36 (3), 185–193.
10. *dell'Erba L., Gerundini P., Caputo M., Bagnasco M.*: Association of hyperfunctioning thyroid adenoma with thyroid cancer presenting as “trapping only” nodule at 99mTcO₄-scintigraphy. *J Endocrinol Invest.* 2003, 26 (11), 1124–1127.
11. *Appetechia M., Ducci M.*: Hyperfunctioning differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest.* 1998, 21, 189–192.
12. *Angusti T., Codegone A., Pellerito R., Favero A.*: Thyroid cancer prevalence after radioiodine treatment of hyperthyroidism. *J Nucl Med.* 2000, 41, 1006–1009.
13. *Centeno B.A., Szyfelbein W.M., Daniels G.H., Vickery Jr. A.L.*: Fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland in patients with prior Graves' disease treated with radioactive iodine: morphologic findings and potential pitfalls. *Acta Cytol.* 1996, 40, 1189–1197.
14. *Kim W.B., Han M.S., Kim T.Y., Nam-Goong I.S., Gong G., Lee H.K. et al.*: Ultrasonographic screening for detection of thyroid cancer with Graves' disease. *Clin Endocrinol.* 2004, 60, 719–725.
15. *Listewnik M.H., Birkenfeld B., Chosia M., Elbl B., Zaborek B.*: Analiza występowania zmian nowotworowych w tarczycy u pacjentów kierowanych do leczenia ¹³¹I w przebiegu łagodnych chorób tego gruczołu. *Pol J Endocrinol.* 2006, 57 (Supl A), 2–6.
16. *Franklyn J., Maisonneuve P., Sheppard M., Betteridge J., Boyle P.*: Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet.* 1999, 353, 2111–2115.
17. *Ron E., Doody M.M., Becker D.V., Brill B., Rochelle E., Cutris M.A. et al.*: Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. *JAMA.* 1998, 280, 347–355.
18. *Cooper D.S.*: Radioiodine for hyperthyroidism. Where do we stand after 50 years? *JAMA.* 1998, 280, 375–376.
19. *Bolko P., Łączka K., Matuszewska E., Ruchala M., Majewski P., Sowiński J.*: Czy nadczynność tarczycy często występuje u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy? *Pol Arch Med Wewn.* 2002, 57, 555–559.
20. *Nowak S., Tokarz D., Baron J., Hrycek A.*: Znaczenie scyntygrafii we współczesnej diagnostyce chorób gruczołu tarczowego. *Probl Med Nukl.* 2005, 19, 129–143.

21. *Gharib H.*: American association of clinical endocrinologists and associazione medici endocrinology medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2008, 14, 6, 802–803.
22. *Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J. et al.*: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009, 19, 11, 1167–1214.

DARIUSZ JEŻEWSKI, DOMINIKA PARAFINIUK, PRZEMYSŁAW NOWACKI¹, IRENEUSZ KOJDER

INTRACEREBRAL METASTASIS OF GLIOBLASTOMA MULTIFORME. CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

PRZERZUT WEWNĄTRZMÓZGOWY GLIOBLASTOMA MULTIFORME. OPIS PRZYPADKU I PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA

Katedra i Klinika Neurochirurgii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ireneusz Kojder

¹Katedra i Klinika Neurologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Przemysław Nowacki

Streszczenie

Gąbczak wielopostaciowy jest najczęściej występującym guzem mózgu u dorosłych. Cechuje się wysoką złośliwością oraz szybką i częstą tendencją do wznowy miejscowej. Przerzuty odległe rozsiane w mózgu o innym umiejscowieniu w stosunku do zmiany pierwotnej i poza układem nerwowym rzadko są opisywane. Autorzy przedstawili przypadek 53-letniego pacjenta operowanego w 2008 r. z powodu guza o typie gąbczaka wielopostaciowego w lewej okolicy ciemieniowej przykomorowej, u którego wiodącymi objawem były objawy zespołu Gerstmana, afazja mieszana oraz zaburzenia pamięci. Chory był radykalnie operowany, z następową radioterapią oraz chemioterapią. Dwa lata od operacji u pacjenta doszło do nasilenia afazji oraz pojawiły się serie napadów padaczkowych, co skłoniło do wykonania badania MRI, w którym stwierdzono ognisko guza w lewej okolicy skroniowej przykomorowej, a więc o innej lokalizacji w stosunku do zmiany pierwotnej. Chorego operowano na drodze lobektomii skroniowej. Usunięte w całości ognisko w badaniu histopatologicznym rozpoznano jako *Glioblastoma multiforme* IV wg WHO. W oparciu o piśmiennictwo, w pracy omówiono cechy guza oraz czynniki wpływające na możliwość pojawienia się przerzutów glioblastoma do innych okolic mózgu.

H a s ł a: guz mózgu – glejak wysokiego stopnia złośliwości – gąbczak wielopostaciowy – przerzuty – rozsiew droga płynu mózgowo-rdzeniowego – wznowa guza.

Summary

Glioblastoma multiforme is the most common primary malignant brain tumor in adults. It's characterized by a high malignancy and rapid, frequent tendency to local recurrence. Distant metastases disseminated in the brain compared to the primary lesion and outside the central nervous system are rarely reported in the literature. The case which is being presented is of a 53 year old man operated in 2008 because of Glioblastoma multiforme IV WHO in the left periventricular parietal region, in which the main symptoms were the Gerstmann syndrome, mixed aphasia and memory disturbance. The patient was operated totally followed by adjuvant radiotherapy and chemotherapy. Two years later epileptic seizures and aphasia were intensified. Due to this adverse symptoms MRI was ordered, which revealed a tumor in the left periventricular temporal region in different location compared to the primary lesion. The patient was operated by temporal lobectomy. Histopathological diagnosis was Glioblastoma multiforme IV WHO. According to the literature we analyzed the natural GBM tumor features and factors responsible for possibility to appear of the same type of tumor in another location of the brain.

Key words: brain tumor – high grade glioma – glioblastoma multiforme – metastases – cerebrospinal fluid dissemination – recurrence.

Introduction

Derived from the glial cells glioblastoma multiforme (GBM) belongs to the most common primary brain tumors in adults which is characterized by the highest level of fourth degrees in malignancy scale according to WHO [1, 2]. The GBM etiology still remains unknown. The observations confirm the influence of ionizing radiation and increased risk of developing a genetically determined syndromes such as Li-Fraumeni type [3]. It occurs four times more common in males, mainly in the fourth and fifth decade of life [2, 4]. It localizes predominantly in the frontal lobes and temporal lobes [4]. The tumor is characterized by a tendency to rapid local recurrence and rare distant intracerebral metastases related to the primary tumor localisation as well [5]. Extracranial metastases, despite the high grade GBM are also rare and occur up to 5% [6, 7, 8]. GBM metastases occur within two years of diagnosis [9] and comprise mainly the regional lymph nodes, lungs, bone and sometimes the liver [6].

Despite the diversity of glioblastoma multiforme in clinical MRI images it has distinctive features. The irregular tumor accompanied by peritumoral oedema have cystic components inside. MRI T1-weighted scans after administration of contrast medium usually reveal ring-shaped enhanced borders in the tumor periphery corresponding to increased cell proliferation and pathological angiogenesis. The tumor central compartment corresponds to the hypointensive cystic necrotic changes inside the tumor [7, 10].

Neurological symptoms are characterized by a significant dynamics and correspond to the occupied brain region.

Microscope image of GBM diagnosis is not in doubt. There is much increased cytotosis, cell polymorphism, atypia and nuclei hiperchromatism, numerous mitotic figures, necrosis, and new angiogenesis. Glioblastoma multiforme shows a positive immunohistochemical reaction with antibodies against GFAP, S-100 protein and wimentine [8, 9, 10].

The standard therapy for high-grade gliomas has not changed for several decades. This includes surgical resection, radiotherapy and chemotherapy, and still represents a major challenge for modern medicine [1, 9]. Due to the infiltrative nature of the tumor the neuronavigation seems to be a very useful method supporting intraoperative mapping of the resected tumor [11].

Case report

50 years old right-handed caucasian man was admitted to the Department of Neurosurgery and Pediatric Neurosurgery, Pomeranian Medical University in Szczecin (Poland) in November 2008 because of increasing difficulty in self expression, reading, comprehension, counting (Gerstmann syndrome symptoms) from about one month. On admission, the patient was conscious, breathing and circulatory efficient in difficult verbal contact. No paralysis of

limbs and no headache was observed. The neurological examination confirmed sensory aphasia (speech incoherent, multi-threaded), alexia, acalculia, body schema disturbances, difficulties in distinguishing between the body sides. T1-weighted with contrast-enhanced the brain MRI revealed the presence of tumor in the left parietal periventricular region. Peripheral strong contrast tumor enhancement was observed (fig. 1). T2-weighted and FLAIR signal showed tumor heterogeneity (increased in the peripheral parts, with areas of low signal in the central part, probably of a necrosis). On the base of clinical and radiological symptoms patient was qualified for surgical treatment. Craniotomy was performed in the left parietal area. With the help of neuronavigated mapping glial tumor involving

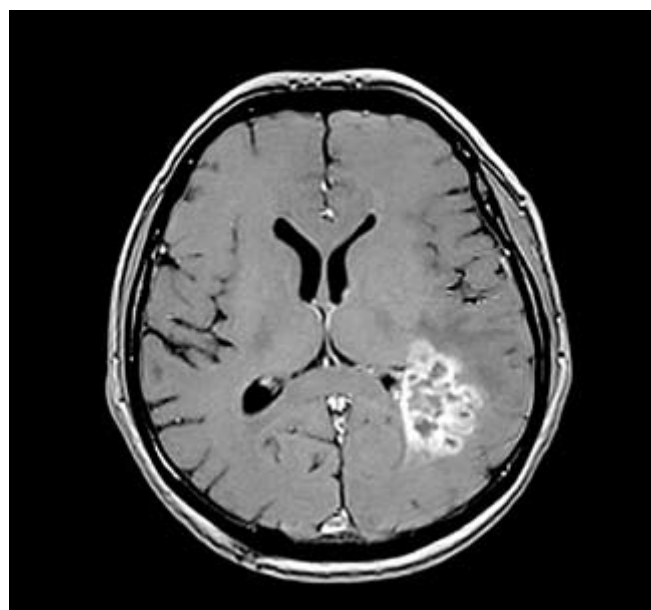


Fig. 1. T1-weighted MRI scan with contrast enhancement from 2008 revealed tumor in the left periventricular parietal region with heterogenous signal: increased at the periphery, hypointensive in the central region (necrosis)

Ryc. 1. Obraz MRI T1-zależny ze wzmocnieniem kontrastowym z 2008 r. wykazuje w lewym płacie ciemieniowym w okolicy przykomorowej obecność guza o niejednorodnym sygnale: podwyższonym w części obwodowej, z hipointensywną częścią centralną (martwica)

the left lateral ventricle posterior horn was removed totally. After the operation the patient rapidly developed aphasia and right-sided amblyopia. Because of postoperative oedema decompressive craniectomy was performed on third day post operation. Gradual improvement in clinical state was achieved very quickly after decompression. The tumor was diagnosed histologically as glioblastoma multiforme WHO grade IV (fig. 2). The patient was discharged home on 12th day. There was no limbs paresis, he was walking alone, with persistent symptoms of Gerstmann syndrome and right-sided amblyopia in visual field. Then he underwent telerradiotherapy in maximum dose of 60 Gy/30 cycles and chemotherapy by temozolomide (Temodal) – 5 cycles. He still became under neurological and neurosurgical and oncological control.

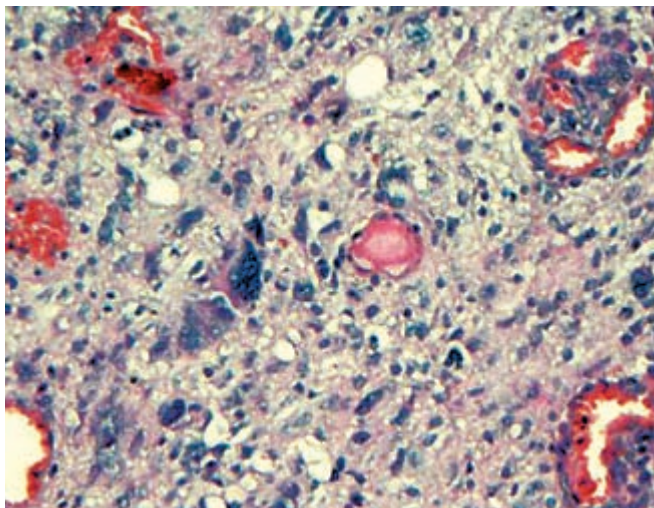


Fig. 2. Glioblastoma multiforme IV WHO (2008) characterized by a high increase in glial cellularity and nuclear pleomorphism. There are signs of anaplasia and angiogenesis (H-E stained)

Ryc. 2. Gąbczak wielopostaciowy IV WHO (2008 r.) wykazuje duży wzrost liczby komórek oraz znaczny pleomorfizm jąder. Widoczne są wyraźne cechy anaplazji komórkowej oraz angiogenezy (barwienie HE)

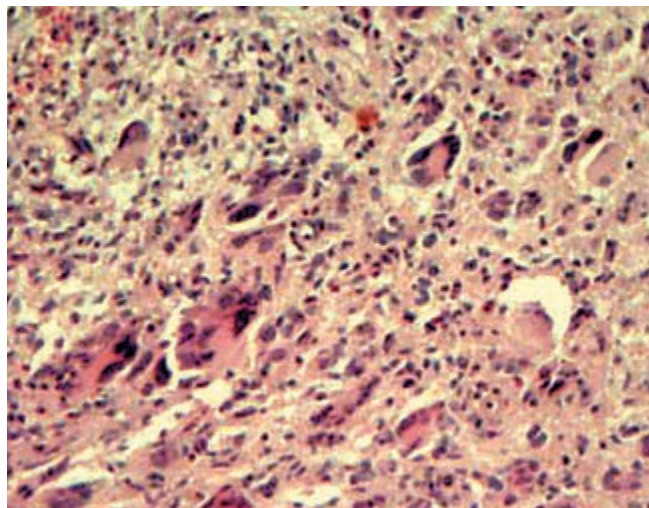


Fig. 4. Glioblastoma multiforme IV WHO (2010) histopathology study results are very similar to results from 2008 revealed a high increase in glial cellularity, nuclear pleomorphism, signs of anaplasia, angiogenesis and necrosis (H-E stained)

Ryc. 4. Gąbczak wielopostaciowy IV WHO (2010 r.) obraz histopatologiczny zbliżony do badania z 2008 r., wykazujący wzrost liczby komórek, pleomorfizm jąder, cechy anaplazji, angiogenezy oraz martwicy komórkowej (barwienie HE)

Two years after surgery and one year after completion of oncological treatment he developed series of seizures and severity of aphasia. The control MRI T1-weighted scans with contrast enhancement revealed hyperintensive ring-shaped tumor in the left temporal area occupying ventricular temporal horn surrounded by a brain oedema. It aroused the suspicion of secondary proliferative changes (fig. 3). There was no tumor recurrence in place of previous resection. Patient was qualified to the temporal craniotomy and temporal lobectomy with tumor removal. Intraoperative macroscopic picture showed a tumor of a similar nature as



Fig. 3. MRI T1-weighted scan with contrast enhancement from 2010 revealed hyperintensity ring-shaped tumor in left temporal periventricular region

Ryc. 3. Obraz MRI T1-zależny z 2010 r. ze wzmocnieniem kontrastowym wykazuje obecność w lewym płacie skroniowym przy rogu skroniowym hiperintensywnego pierścieniowatego guza

in the first operation, but the different location in relation to the primary focus. This was confirmed histopathologically as the diagnosis of glioblastoma multiforme WHO grade IV (fig. 4). After surgery the patient without seizures, with persistent symptoms of Gerstmann syndrome, especially severe mixed aphasia was sent for further oncological and neurological observation. As we agreed, the patient died suddenly from cardiac arrest in the three months since the last surgery.

Discussion

Glioblastoma multiforme (grade IV according to WHO) is not a problem either radiological or histopathological. The picture is clear and rarely in doubt. Treatment of this type of neoplasm does not bring satisfactory results, still raises many controversies and questions, in spite of advanced medical progress. Therapy standards developed by Ryo include the maximum safe surgical resection, radiation in the full dose of 60 Gy in 30 cycles, and chemotherapy with temozolomide [1]. According to this schema, therapy is widely accepted and used by highest reference neurooncological centers. Resignation one of these treatment stages or modification of therapy shortens survival by several months [1]. In presented case the treatment was adapted to worldwide standards.

Unfortunately, despite aggressive treatment cure or long-term remission of cancer can not be achieved in cases of GBM. Median survival ranges from several months to about 2 years. By Ushio *et al.* survival depends primarily on the size of the tumor resection. The longest survival period of 20 months was achieved by complete removal of the tumor, in a partial resection (cytoreduction), median survival time was 14.2 months, the shortest, for about 8.3 months was

associated with the tumor biopsy [4]. In the described case, the total survival time from diagnosis of GBM was already 27 months, when it was interrupted dramatically because of heart failure. Diffuse, infiltrative nature of glioblastoma multiforme do not allow for complete microscopic resection, and the tumor deep location indicates only for the lesion biopsy. It appears that GBM with a diameter of less than 3 cm, with a slight peritumoral oedema distinguishes the small infiltration of adjacent tissues as opposed to changes larger than 6 cm in diameter, with greater infiltration, accompanied by massive oedema [12]. The longest median survival was observed at the frontal lobes GBM location [4]. In the presented patient MRI shown that the tumor dimension did not exceed 3 cm, although it was accompanied by a zone of oedema. Neuronavigation supported surgery allowed for complete removal of the tumor to ensure longer survival despite unfavorable topography in the deep structures of the left periventricular parietal region.

Extracranial glioblastoma multiforme metastasis are rare and occur in 0.44% [6, 7] and 0.5% [13] or by other authors in 2% [11] and even 5% [8]. Commonly is accepted opinion that the rare incidence of metastases outside the brain is caused by a really short period of patients survival, the lack of lymphatic vessels in the brain, and the presence of the natural barrier such as the dura mater surrounding venous sinus [6]. GBM metastases rarely extracranially as compared to medulloblastoma (56.3%), germinoma (9.8%), diagnosed in patients under 18 years [13]. They appear about 2 years since the first neurosurgical intervention [9], covering the first lymph nodes, lungs, pleura, bone and liver [6, 7, 14]. In addition, the mechanism of formation of metastatic foci within the central nervous system, as well as intracranial and intrathecal malignant gliomas remains unrecognized. *Erllich* and *Davis* have already described in 1978 the first cases of GBM metastases intracranially and into the spinal canal [15]. Cancer cells usually disseminate via the cerebrospinal fluid, but also use the blood vessels [7, 8]. Numerous factors that affect the appearance of extracranial metastases were highlighted. The most important of them is that the interruption continuity of the dura mater after neurosurgical interventions creates the gateway to the spread of cancer cells [6, 7, 8]. Implanted ventriculo-peritoneal shunts, and catheters used for brain tumors brachytherapy promote to disseminate GBM cells [7, 8]. Although there are described isolated cases in which there was a dissemination of the tumor without the prior neurosurgery [7]. According to *Frank et al.* greater invasiveness of glioblastoma cells is associated with the change of gene expression by tumor cells in interaction with the surrounding normal brain tissue [10].

Total removal of GBM, the maximum dose of radiotherapy combined with chemotherapy do not protect against the local recurrence, which occurs in most cases. Increasingly there are reports about the possibility of recurrence of GBM metastases within the brain [5, 16, 17, 18, 19, 20]. That course of the disease we describe in this paper. It is undoubtedly associated with intracranial metastatic tumors process of

dissemination by cerebrospinal fluid pathways. It appears that in the group of malignant glioma cerebrospinal fluid circulation spread occurs from 10 to 27%. Ependymomas, germinal cell tumors and PNET have a special affinity. Predisposing factors for dissemination is young age, partial resection or tumor biopsy and mostly open fluid space during neurosurgical intervention [16]. MRI is very useful in the diagnosis of tumor spread through cerebrospinal fluid pathways [17]. *Misaki et al.* emphasize the greater usefulness, even indispensable, MRI FLAIR images compared to T2-weighted in detecting glioblastoma multiforme metastases in the fluid spaces. FLAIR scans are more legible and more certain. FLAIR sequence also highlights foci located on the brain surface such as inflammation, but has less sensitivity in the detection of intracerebral metastasis compared with the T1 option [17].

Parsa et al. have identified three categories of GBM spreading based on MRI in T1-weighted sequences: type I – a single focus with subarachnoid and subependymal spread of tumor, type II – multifocal lesion without subarachnoid and subependymal tumor spread, type III – multifocal lesion with subarachnoid and subependymal tumor spread [5]. Results of treatment of GBM are compared in the groups including the size and type of resection, adjuvant therapy, epidemiological data and clinical state. Authors emphasize the significant relationship between the various types of metastatic tumors and survival time. The longest survival time occurred in the type I – 88 weeks, shorter 42 weeks in the type II and in the shortest 10 weeks in type III. They note that patients with type I spread have no a worse prognosis compared to a single local recurrence. Adjuvant chemotherapy does not affect the results of survival. Our patient presented with single focal primary lesion and a single distant GBM metastasis qualifying for the type I according to the criteria proposed by *Parsa et al.* survived about 105 weeks after the first resection.

There are great difficulties in precisely defining and distinguishing the form of multifocal GBM from intracerebral metastases via cerebrospinal fluid. *Czepko et al.* on the base of described their patient with GBM metastasis development emphasize the importance of the cerebrospinal fluid pathways in cancer cells dissemination. During the primary lesion operation the posterior horn of the lateral ventricle was opened. In authors opinion it certainly has become a gateway to spread the GBM cells into the cerebrospinal fluid, the more as a second lesion occurred in the temporal lateral ventricle vicinity. They require the special care to behave during the glioma operation to avoid opening fluid space barrier to reduce the possibility of dissemination tumor cells [18]. Our observations relate to the same. In the case described by us the ventricular system was opened during resection of the tumor in the parietal periventricular region as well. It seems to be the cause of GBM cells dissemination via cerebrospinal fluid and the appearance of a new tumor in the temporal lobe near to the temporal horn.

According to *Cohen et al.* there is a correlation between tumor size and the tendency to spread cancer. It often appear that little foci, even detected on autopsy show more aggressiveness to spread by the cerebrospinal fluid [19].

Radiological diagnosis of multifocal GBM poses difficulties for radiologists and oncologist. There are strong resemblance GBM to metastatic tumors, especially adenocarcinomas. In spite of all metastases appear as a more regular, ring-shaped, with border easier to designate, more common on the border of the cortex and white matter and larger peritumoral oedema compared to the GBM [20]. In presented patient irregular tumor was located in white matter in deep parietal region.

Lafitte et al. divided gliomas into two groups 1 – polycystic and 2 – multifocal. Multifocal lesions more frequently predispose to tumor spread [20]. In our case, the polycystic but single tumor in MRI diagnosed as glioblastoma multiforme deny expressed by *Lafitte et al.*, observation of distant GBM intracerebral metastasis.

Conclusion

In conclusion it should be emphasized that high-grade gliomas in mostly occur as a single focus, rarely with their distant metastases and intracerebral spread. The spread of cancer cells within the nervous system takes place mainly via cerebrospinal fluid, which causes the appearance of new GBM foci in distant location in relation to the primary lesion. One should note that during the first tumor resection the neurosurgeon should try to avoid opening the cerebrospinal spaces, especially the ventricular system to reduce the risk of intracerebral dissemination. Classification of types of GBM spread allows to specify further prognosis independently to adjuvant methods of treatment.

References

1. *Ryo N.*: Standard Therapy for Glioblastoma – a review of where we are. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010, 50, 713–719.
2. *Kraft M., Lang F., Braunschweig R., Janzer R.C.*: Parotid gland metastasis from glioblastoma multiforme: a case report and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008, 265 (6), 709–711.
3. *Schlehofer B., Hettinger I., Ryan P., Blettner M., Preston-Martin S., Little J. et al.*: Occupational risk factors for low grade and high grade glioma: results from international case control study of adult brain tumor. *Int J Cancer*. 2005, 113, 116–125.
4. *Ushio Y., Kochi M., Hamada J., Kai Y., Nakamura H.*: Effect of surgical removal on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2005, 45, 454–461.
5. *Parsa A.T., Wachhorst S., Lamborn K.R., Prados M.D., McDermott M.W., Berger M.S. et al.*: Prognostic significance of intracranial dissemination of glioblastoma multiforme in adults. *J Neurosurg*. 2005, 102, 622–628.
6. *Ysuki S., Tanaka S., Oka H., Iwamoto K., Sagiuchi T., Fujii K.*: Glioblastoma multiforme metastasis to the axis. *J Neurosurg*. 2005, 102, 540–542.
7. *Yasuhara T., Tamiya T., Meguro T., Ichikawa T., Sato Y., Date I.H. et al.*: Glioblastoma with metastasis to the spleen. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2003, 43, 452–456.

8. *Esberk Ates L., Bayindir C., Bilgic B., Karasu A.*: Glioblastoma with lymph node metastases. *Neuropathology*. 2003, 23, 2, 146–149.
9. *Didelot A., Taillandier L., Grignon Y., Vespignani H., Beauchesne P.*: Concomitant bone marrow metastasis of a glioblastoma multiforme revealed at the diagnosis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006, 148, 997–1000.
10. *Frank S., Kuhn S., Brodhun M., Mueller U., Romeike B., Kosmehl H. et al.*: Metastatic glioblastoma cells use common pathways via blood and lymphatic vessels. *Neurol Neurochir Pol*. 2009, 43, 2, 183–190.
11. *Nowacki P., Tabaka J., Jeżewski D., Honczarenko K.*: Diagnostyka glejaków mózgu pobranych drogą biopsji stereotaktycznej wspomaganą optycznym systemem neuronawigacji. *Neurol Neurochir Pol*. 2004, 38 (1), 3–8.
12. *Tamura M., Zama A., Kurihara H., Ono N., Kano T., Imai H. et al.*: Correlation between glioblastoma cell infiltration and T2 prolongation on magnetic resonance imaging. *Neuropathology*. 1997, 17, 186–188.
13. *Yokosuka K., Ishii R., Suzuki Y., Hirano K., Ishii N., Sekihara Y. et al.*: Extraneural metastasis of high grade glioma without simultaneous central nervous system recurrence. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2007, 47, 273–277.
14. *Vural G., Hagmar B., Walaas L.*: Extracranial metastasis of glioblastoma multiforme diagnosed by fine-needle aspiration: a report of two cases and a review of the literature. *Diagn Cytopathol*. 1999, 15, 60–65.
15. *Erllich S.S., Davis R.L.*: Spinal subarachnoid metastasis from primary intracranial glioblastoma multiforme. *Cancer*. 42, 2854–2864.
16. *Shetty P.M., Moiyadi A.V.*: Florid leptomeningeal dissemination in case of glioblastoma multiforme. *Neurol India*. 2010, 58, 501–502.
17. *Misaki K., Nakada M., Hayashi Y., Tachibana O., Yamashita J., Ueda F. et al.*: Contrast-enhanced fluid attenuated inversion recovery MRI is useful to detect the CSF dissemination of glioblastoma. *J Comput Assist Tomogr*. 2001, 25 (6), 953–956.
18. *Czepko R., Kwinta B., Adamek D., Uhl H., Betlej M., Lopatka P.*: Multiple cerebral glioma or tumor dissemination via CSF pathways? Case report. *Neurol Neurochir Pol*. 2003, 37 (6), 1307–1315.
19. *Cohen Z.R., Hassenbush S.J., Maor M.H., Pfeffer R.M., Ram Z.*: Intact vomiting from glioblastoma metastatic to the fourth ventricle: three case studies. *Neuro Oncol*. 2002, 4, 129–133.
20. *Lafitte F., Morel-Precetti S., Duverneuil N., Guermazi A., Brunet E., Heran F. et al.*: *Chiras J.*: Multiple glioblastomas CT and MR features. *Eur Radiol*. 2001, 11, 131–136.

Comment

Primary brain tumors, like GBM, show a unique pattern of invasion and with rare exceptions do not metastasize outside the brain. These tumors invade widely as single cells anywhere within the brain, showing some tendency to infiltrate along the periphery of blood vessel walls, along the subpial glial space (glia limitans externa), or along white matter tracts such as the optic radiation or corpus callosum.

GBM is the most frequent and the most malignant brain tumor, with an incidence 3.55 new cases per 100,000 Caucasians per year. Despite progress in surgical techniques, radiotherapy and chemotherapy, the prognosis remains poor, with a median survival less than one year. GBM is characterized by rapid diffusely infiltrative growth and high level of cellular heterogeneity associated with therapeutic resistance. Glioblastomas are also characterized by multiple genetic alterations. Epidermal growth factor receptor (EGFR) amplification and PTEN mutations are typical for primary glioblastomas developing rapidly de novo,

whereas TP53 mutations are frequent in the pathway leading to secondary glioblastomas developing usually from lower grade astrocytomas. Loss of heterozygosity (LOH) 10q is the most frequent aberration in both primary and secondary glioblastomas. Recently Carro (*Carro M.S. et al.*: The transcriptional network for mesenchymal transformation of brain tumours. *Nature*. 2010, 463, 318–325) has revealed mesenchymal phenotype in GBM as a the hallmark of tumor aggressiveness.

From another point of view an extracellular proteolytic enzymes are critical for the invasive properties of malignant neoplasms. Glioma cell invasion is a complex and multistep mechanism involving a large array of molecules and cell-cell and cell-ECM (ECM extracellular matrix) interactions. These processes allow individual tumor cells to migrate and invade the healthy surrounding brain. In accordance with Wilson (1992) distribution of GBM into surrounding brain is as follows: 92% of GBM cells is in the centre of tumor, 1.8% GBM cells is in the distance from 20–40 mm, 0.2% – is in the distance more than 40 mm. Maybe in described case GBM metastasis could be a “simple” consequence of GBM cells invasion?

Histopathological features of GBM include magnitude of cellularity, degree of cellular pleomorphism, number of mitoses, prominence of endothelial/pericytic proliferation and necrosis. In the GBM there are positive immunohistochemical reactions against GFAP, S-100 protein and others. These was introduced initially in our Department to clinical practice a method of GBM recurrence control on the

basis of biomarkers estimation with anti-5-methylcytosine antibodies in peripheral blood.

As authors marked in the paper treatment of GBM does not bring satisfactory results due to diffuse infiltration by tumor. Radical surgery of GBM is insufficient and post-operative radiotherapy and temozolamide are recommended. In spite of these therapies mean survival time is not satisfactory extended. Recently some postsurgery management were developed and implemented. Yet over 30 years ago antiangiogenesis was proposed by Folkman (*NEJM* 1971) as cancer therapy. He hypothesized that tumor growth is angiogenesis depended. The idea predicted that would be unable to grow beyond a microscopic size of 1–2 mm³ without continuous recruitment of new capillary blood vessels. However, in 2008 therapy with bevacizumab (humanized monoclonal antibody recombinant developed against VEGF) was introduced in treatment of GBM. Unfortunately control MRI in GBM patients revealed multifocal form of tumor recurrences during the therapy with that agent.

Encouragingly, more recent strategies using neural stem cells (NSCs) to target disseminated tumor islands showed promising results in animal experiments. NSCs have been shown to be capable of actively migrating and tracking the invading glioma cells within the brain.

Lethal cardiac arrest, in patient who had undergone a prior resection of a supratentorial GBM is not an unusual event as it was e.g. indicated by J.M. Ammerman and coworkers, 2011.

prof. dr hab. n. med. *Stanisław Nowak*

KAROLINA KŁODA

ANALIZA ZWIĄZKU POLIMORFIZMU GENU *ICAM1* I PROMOTORA GENU *VCAM1* Z FUNKCJĄ NERKI PRZESZCZEPIONEJ*

ASSOCIATIONS OF *ICAM1* GENE AND *VCAM1* PROMOTER POLYMORPHISMS WITH TRANSPLANTED KIDNEY FUNCTION*

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
Al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n med. *Kazimierz Ciechanowski*

Summary

Introduction: Transplantation is the preferred method of treatment of end-stage renal failure due to improvement in the quality of life and longer survival of patients. The process of graft rejection involves many mediators, including intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1). Recent research has revealed the genetic background of the synthesis of adhesins. Several polymorphisms of genes coding for ICAM-1 and VCAM-1 have been described which may be functionally important through various rates of synthesis of the mediator. Genetic differences in the synthesis of adhesion molecules may affect graft function and predispose to acute or chronic rejection.

Material and methods: The study enrolled 270 Caucasian whites (104 females and 166 males), aged 21 to 76 years (mean 47.63 ± 12.96), who underwent allogenic renal grafting. Groups of patients with delayed graft function ($n = 85$), acute rejection ($n = 70$), and chronic allograft nephropathy were formed ($n = 62$). Biopsy of the renal graft was done to verify progressive loss of function. Polymorphisms were identified with PCR-RFLP.

Results and conclusions: It was found that the GG genotype of the rs5498 polymorphisms of the *ICAM1* gene is a significant risk factor of acute rejection and is correlated

with elevated concentrations of creatinine in allogenic renal graft recipients. The TC genotype of the rs3170794 polymorphism of the *VCAM1* promoter may be a risk factor of acute rejection in allogenic renal graft recipients. The G allele of the rs5498 polymorphism of the *ICAM1* gene is significantly correlated with interstitial fibrosis and may also be correlated with other chronic histopathologic lesions seen in biopsies of the grafted kidney. There was no correlation of the rs1041163 and rs3170794 polymorphisms of the *VCAM1* promoter with the severity of histopathologic lesions seen in biopsies of the grafted kidney.

Key words: chronic allograft nephropathy – delayed graft function – rejection.

Streszczenie

Wstęp: Ze względu na polepszenie jakości i wydłużenie życia pacjentów po przeszczepieniu transplantacja jest preferowaną metodą leczenia schyłkowej niewydolności nerek. Z procesem odrzucania narządu po przeszczepieniu związek ma wiele mediatorów, w tym cząsteczka adhezji komórkowej 1 (ICAM-1) i cząsteczka adhezyjna komórek śródbłonna (VCAM-1). W badaniach z ostatnich lat wykazano, że synteza tych adhezyn ma podłoże genetyczne. W obrębie

* Zwięzła wersja rozprawy doktorskiej przyjętej przez Radę Wydziału Lekarskiego Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Promotor: dr hab. n med. *Leszek Domański*. Oryginalny maszynopis obejmuje: 83 strony, 10 rycin, 32 tabele, 91 pozycji piśmiennictwa.

* Concise version of doctoral thesis approved by the council of the Faculty of Medicine, Pomeranian Medical University in Szczecin. Promotor: *Leszek Domański* M.D., D.M.Sc. Habil. Original typescript comprises: 83 pages, 10 figures, 32 tables, 91 references.

genów kodujących cząstki ICAM-1 i VCAM-1 wykryto wiele polimorfizmów, które mogą mieć charakter czynnościowy, a tym samym mogą wpływać na ilość wydzielanego mediatora. Genetycznie uwarunkowane różnice syntezy tych cząstek adhezyjnych mogą wpływać na funkcjonowanie przeszczepu i predysponować do wystąpienia procesu ostrego lub przewlekłego odrzucania.

Material i metody: Do badania włączono 270 osób rasy kaukaskiej (104 kobiety i 166 mężczyzn), po przeszczepieniu allogenicznego nerki, w wieku 21–76 lat (średnio $47,63 \pm 12,96$). Z grupy badanej wyodrębniono osoby z opóźnionym podjęciem funkcji przez przeszczep ($n = 85$), z rozpoznaniem ostrego odrzucania ($n = 70$) i z przewlekłą nefropatią nerki przeszczepionej ($n = 62$). Biopsja nerki przeszczepionej była badaniem weryfikującym pogarszającą się funkcję narządu. Analizę genetyczną polimorfizmów przeprowadzono metodą PCR-RFLP.

Wyniki i wnioski: Stwierdzono, że genotyp GG polimorfizmu rs5498 genu *ICAM1* jest znamionym czynnikiem ryzyka wystąpienia ostrego odrzucania i jest związany z istotnie wyższymi stężeniami kreatyniny u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznego nerki. Genotyp TC polimorfizmu rs3170794 promotora genu *VCAM1* może być czynnikiem ryzyka wystąpienia ostrego odrzucania u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznego nerki. Allel G w obrębie polimorfizmu rs5498 genu *ICAM1* jest istotnie związany z włóknieniem śródmiąższowym i może być związany z innymi zmianami histopatologicznymi o charakterze przewlekłym w biopsjach nerki przeszczepionej. Polimorfizmy rs1041163 i rs3170794 promotora genu *VCAM1* nie wykazują związku z nasileniem zmian histopatologicznych w biopsjach nerki przeszczepionej.

H a s ł a: przewlekła nefropatia nerki przeszczepionej – opóźnione podjęcie funkcji przez przeszczep – odrzucanie.

Wstęp

Powodzenie transplantacji zależy od wielu czynników, m.in. od właściwego doboru dawcy pod względem wieku, zgodności w obrębie antygenów zgodności tkankowej (HLA), stopnia uczulenia (poziomu przeciwciał antyleukocytarnych), choroby podstawowej będącej przyczyną leczenia nerkozastępczego, stanu innych narządów i chorób współistniejących. Równie ważne są inne czynniki zależne od dawcy, takie jak czas zimnego niedokrwienia, zmiany niedokrwienno-reperfuzyjne oraz wiele czynników immunologicznych i genetycznych. Wszystkie te uwarunkowania wpływają na czynność przeszczepionego narządu, łącznie z możliwością wystąpienia ostrego i przewlekłego odrzucania. Funkcję przeszczepu monitoruje się od momentu reperfuzji do chwili wyszczepienia narządu lub śmierci biorcy. Oprócz podstawowego parametru, jakim jest diureza, czynność przeszczepionej nerki oceniana jest za pomocą

wielu badań laboratoryjnych i obrazowych [1, 2, 3]. Badaniem weryfikującym pogarszającą się funkcję przeszczepu jest biopsja nerki.

Proces odpowiedzi zapalnej po przeszczepieniu narządu jest wtórny do niedokrwienia i reperfuzji [4]. Cytokiny oraz rodniki tlenowe uwalniane podczas reperfuzji mogą zwiększać ekspresję cząsteczki adhezji komórkowej (ICAM-1) na powierzchni śródbłonna. Cytokiny stymulują także leukocyty, co prowadzi do wzrostu ekspresji integrzyn (czynnościowy antygen limfocytów – LFA-1, antygen bardzo późny – VLA-4) na ich powierzchni. Cząstki LFA-1 i VLA-4 reagują z ICAM-1 i z cząsteczką adhezji komórkowej naczyń 1 (VCAM-1), obecnymi na komórkach śródbłonna. Aktywowane dzięki adhezji leukocyty uwalniają enzymy proteolityczne i reaktywne formy tlenu, które uszkadzają śródbłonek [5, 6, 7].

W badaniach z ostatnich lat wykazano, że synteza adhezyn ma podłoże genetyczne. W obrębie genów kodujących ICAM-1 i VCAM-1 wykryto wiele polimorfizmów, czyli różnych form allelicznych danego genotypu, które mogą mieć charakter czynnościowy, a tym samym mogą wpływać na ilość wydzielanego mediatora. Genetycznie uwarunkowane różnice syntezy tych cząstek adhezyjnych mogą wpływać na funkcjonowanie przeszczepu i predysponować do wystąpienia procesu ostrego lub przewlekłego odrzucania, a co za tym idzie, pewne polimorfizmy w obrębie genów białek adhezyjnych mogą być czynnikiem prognostycznymi funkcji przeszczepionego narządu [8].

Cząsteczka adhezji komórkowej naczyń 1 (kodowana przez gen *ICAM1* zlokalizowany na chromosomie 19 locus 19p13.3-p13.2) wykazuje stałą ekspresję na powierzchni komórek śródbłonna naczyń, a więc także i w ścianie naczyń kłębuszków nerkowych. Jej interakcja z integryną LFA-1 prowadzi do zapoczątkowania szeregu reakcji immunologicznych. W przebiegu tych reakcji dochodzi do adhezji leukocytów do śródbłonna naczyń i ich aktywacji, transmigracji komórek zapalnych do okolicznych tkanek, powstawania reaktywnych form tlenowych i w konsekwencji uszkodzeń niedokrwienno-reperfuzyjnych przeszczepionego narządu. W badaniach klinicznych wykazano wzrost ekspresji białek adhezyjnych ICAM-1 i VCAM-1 u pacjentów w czasie ostrego i przewlekłego odrzucania allogenicznego przeszczepu nerki. Stwierdzono też, że zastosowanie swoistych przeciwciał może ograniczać proces zapalny w przebiegu ostrego odrzucania bez niepożądanego skutku supresji układu immunologicznego [9].

Równie ważny udział w procesie odrzucania narządów litych ma VCAM-1 (kodowana przez gen *VCAM1* zlokalizowany na chromosomie 1 locus 1p31-32) obecna na komórkach śródbłonna naczyń i na komórkach prezentujących antygen. Receptorem błonowym limfocytów, granulocytów oraz makrofagów dla VCAM-1 jest adhezyna VLA-4. Dzięki interakcji tych białek dochodzi do zapoczątkowania odpowiedzi przez limfocyty T na alloantygeny, co jest bardzo istotne we wczesnym okresie rozwoju zarówno ostrego, jak i przewlekłego odrzucania przeszczepu [10]. Zostało

to potwierdzone w badaniach eksperymentalnych, w których poddano ocenie stężenie VCAM-1 w szczurów z przewlekłym odrzucaniem. Wykazano istotny związek stężenia tej molekuly ze zmianami histologicznymi w bioptatach przeszczepionych narządów. Ponadto skuteczne zmniejszenie ekspresji VCAM-1 w nerkach związane było ze zmniejszeniem częstości występowania przewlekłego odrzucania allogenicznego przeszczepu nerki [11].

Celem niniejszej pracy była:

1. Analiza związku polimorfizmu rs5498:A>G genu *ICAMI* z funkcją nerki przeszczepionej.

2. Analiza związku polimorfizmów rs1041163:T>C i rs3170794:T>C promotora genu *VCAMI* z funkcją nerki przeszczepionej.

3. Analiza związku polimorfizmu rs5498:A>G genu *ICAMI* i polimorfizmów rs1041163:T>C oraz rs3170794:T>C promotora genu *VCAMI* z nasileniem zmian histopatologicznych w bioptatach nerki przeszczepionej.

Material i metody

Do badania włączono 270 osób rasy kaukaskiej (104 kobiety i 166 mężczyzn), po przeszczepieniu allogenicznej nerki, w wieku 21–76 lat (średnio $47,63 \pm 12,96$). Pacjenci byli rekrutowani po transplantacji nerki przeprowadzonej w latach 2000–2006 w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej PUM w Szczecinie i znajdowali się pod opieką Poradni Nefrologiczno-Transplantacyjnej oraz Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych PUM w Szczecinie. Każda z osób poddanych badaniu została poinformowana o istocie i celu badań oraz wyraziła zgodę na ich przeprowadzenie. Lokalna Komisja Bioetyczna wyraziła zgodę na wykonanie diagnostyki genetycznej.

Z grupy badanej wyodrębniono osoby z opóźnionym podjęciem funkcji przez przeszczep (DGF) – $n = 85$, z rozpoznaniem ostrego odrzucania – $n = 70$ i z przewlekłą nefropatią nerki przeszczepionej (CAN) – $n = 62$. Opóźnione podjęcie funkcji przez przeszczep zdefiniowano jako konieczność hemodializoterapii w ciągu 7 pierwszych dni po transplantacji. Rozpoznanie ostrego odrzucania przeszczepionej nerki dokonano na podstawie powszechnie przyjętych kryteriów klinicznych: czasu po przeszczepieniu narządu 3–360 dni, bolesności i/lub obrzęku przeszczepu, wzrostu temperatury ciała powyżej 38°C , podwyższenia stężenia kreatyniny o 10–25% w czasie 1–2 dni bez innej uchwytnej przyczyny. Rozpoznanie CAN uwzględniało objawy kliniczne (stopniowe pogarszanie się stanu ogólnego ze spadkiem diurezy), badania biochemiczne (podwyższenie poziomu mocznika i kreatyniny w surowicy krwi) oraz badania obrazowe (USG/USG doppler). W grupie pacjentów z rozpoznaniem ostrym odrzucaniem wyodrębniono osoby, u których stwierdzono 1, 2 lub 3 epizody ostrego odrzucania w ciągu roku od transplantacji. Biopsję nerki przeszczepionej wykonano jako badanie weryfikacyjne pogarszającej się funkcji przeszczepu u 82 osób. W interpretacji

wyników histopatologicznych nerki nie uwzględniono materiału niediagnostycznego. Badane bioptaty oceniano według kryteriów Banff. Wszystkie osoby badane były leczone immunosupresyjnie w oparciu o standardowy schemat: inhibitor kalcyneuryny (cyklosporyna A – CyA lub takrolimus – Tac) z mykofenolanem mofetylu (MMF) lub solą sodową MMF i glikokortykosteroidy. Ponadto pacjenci przyjmowali leki z powodu chorób współistniejących takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, niedokrwistość oraz zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Od wszystkich badanych osób pobierano krew żylną do analizy genetycznej oraz wykonywano oznaczenia stężenia kreatyniny po 1., 3., 6. miesiącu, roku, a także 2 i 3 latach od transplantacji. Stężenie kreatyniny w surowicy pacjentów oznaczano metodą kolorymetryczną. Biopsję nerki wykonano pistoletem biopsyjnym Pajunk DeltaCut. Ocenę bioptatów nerki przeszczepionej wykonano w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii PUM.

Badania genetyczne krwi żyłnej przeprowadzono w Katedrze Farmakologii PUM. Analizę jednonukleotydowych polimorfizmów: rs5498:A>G w eksonie 6 genu *ICAMI*, rs3170794:T>C oraz rs1041163:T>C w promotorze genu *VCAMI* przeprowadzono metodą RT-PCR z użyciem sond typu *TaqMan* w aparacie 7500 Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems, USA).

Związek genotypów i alleli z występowaniem ostrego odrzucania, CAN oraz DGF analizowano testem χ^2 lub dokładnym dwustronnym testem Fishera. Metodą regresji logistycznej przeprowadzono wieloczynnikową analizę wpływu badanych genotypów na wystąpienie ostrego odrzucania, uwzględniającą wiek i płeć biorców. Zmienne o charakterze ciągłym (np. stężenia kreatyniny) i rangowym (np. parametry skali Banff) porównywano między grupami nieparametrycznymi testami Kruskala–Wallisa oraz U Manna–Whitneya, gdyż ich rozkłady istotnie odbiegały od rozkładu normalnego (test Shapiro–Wilka). Wieloczynnikową analizę wpływu badanych genotypów na przekształcone logarytmicznie stężenia kreatyniny u biorców, z uwzględnieniem ich wieku i płci, wykonano przy użyciu ogólnego modelu liniowego. Jako próg istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

W badanej grupie DGF wystąpiło u 85 (31,38%), rozpoznanie ostrego odrzucania postawiono u 70 (25,93%), natomiast CAN stwierdzono u 62 (22,96%) osób. Spośród 70 pacjentów z rozpoznaniem ostrego odrzucania 61 (87,14%) osób było hospitalizowanych z powodu 1 epizodu, 6 (8,57%) z powodu 2 epizodów i 3 (4,29%) osoby z powodu 3 epizodów. Analizując polimorfizm rs5498 genu *ICAMI* w badanej grupie ($n = 270$), genotyp AA stwierdzono u 92 (34,07%), AG u 137 (50,74%) i GG u 41 (15,19%) osób. Częstość allele A wynosiła 59,44%, natomiast allele G 40,56%. W obrębie polimorfizmu rs1041163 genu *VCAMI* genotyp

TT stwierdzono u 202 (74,82%), TC u 61 (22,59%) i CC u 7 (2,59%) badanych osób. Częstość allele T wynosiła 86,11%, natomiast allele C 13,89%. W obrębie polimorfizmu rs3170794 genu *VCAMI* genotyp TT stwierdzono u 263 (97,41%), a TC u 7 (2,59%) badanych osób. W analizowanej populacji pacjentów nie występowały homozygoty CC. Częstość allele T dla tego polimorfizmu wynosiła 98,70%, natomiast allele C 1,30%.

Porównanie rozkładu genotypów i alleli wszystkich badanych polimorfizmów wśród pacjentów z DGF i pacjentów bez DGF nie wykazało istotnych statystycznie różnic. Stwierdzono istotną statystycznie wyższą częstość występowania genotypu GG polimorfizmu *ICAMI* w grupie pacjentów z ostrym odrzucaniem (27,14% vs 11,00%). Genotyp GG wiązał się z większym ryzykiem ostrego odrzucania (GG vs AG + AA, OR = 3,01, 95% CI: 1,51–6,00, $p = 0,003$; GG vs AA, OR = 2,31, 95% CI: 1,08–4,99, $p = 0,045$). Porównanie rozkładu genotypów i alleli polimorfizmu rs1041163 wśród pacjentów z ostrym odrzucaniem i bez ostrego odrzucania nie wykazało istotnych statystycznie różnic. Porównując częstości występowania genotypów i alleli polimorfizmu rs3170794, stwierdzono wyższą częstość występowania genotypu TC w grupie z ostrym odrzucaniem (5,71% vs 1,50%). Genotyp TC wiązał się z większym ryzykiem ostrego odrzucania (TC vs TT, OR = 3,98, 95% CI: 0,87–18,24, $p = 0,08$). Różnice te były na granicy istotności statystycznej. W modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej wykazano, że płeć nie jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia ostrego odrzucania. Natomiast zarówno młodszy wiek pacjentów, jak i genotyp GG polimorfizmu rs5498 genu *ICAMI* są niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia ostrego odrzucania ($p = 0,04$ i $p = 0,003$). Genotyp TC polimorfizmu rs3170794 genu *VCAMI* jako niezależny czynnik ryzyka wystąpienia ostrego odrzucania osiągnął graniczną istotność statystyczną ($p = 0,06$). Porównanie rozkładu genotypów i alleli wszystkich badanych polimorfizmów wśród pacjentów z przewlekłą nefropatią nerki przeszczepionej i pacjentów bez CAN nie wykazało istotnych statystycznie różnic.

Stężenia kreatyniny po roku, 2 i 3 latach po przeszczepieniu różniły się istotnie między genotypami (odpowiednio $p = 0,0046$, $p = 0,016$ i $p = 0,02$) i były wyższe u pacjentów z genotypem GG polimorfizmu rs5498 w stosunku do osób z genotypami AA i AG: $p = 0,001$, $p = 0,004$ i $p = 0,006$ po odpowiednio 12, 24 i 36 miesiącach dla GG vs AA + AG, $p = 0,002$, $p = 0,007$ i $p = 0,009$ dla GG vs AG oraz $p = 0,006$, $p = 0,008$ i $p = 0,01$ dla GG vs AA. Stężenia kreatyniny po roku, 2 i 3 latach nie różniły się istotnie pomiędzy pacjentami z genotypami AA vs GG + AG polimorfizmu rs5498 genu *ICAMI*. Analiza przy zastosowaniu ogólnego modelu liniowego wykazała, że płeć męska jest niezależnym czynnikiem związanym z istotnie wyższymi stężeniami kreatyniny w surowicy krwi pacjentów po 12, 24 i 36 miesiącach od transplantacji (odpowiednio $p = 0,000003$, $p = 0,000003$ i $p = 0,0003$). Genotyp GG polimorfizmu rs5498 genu *ICAMI* okazał się niezależnym czynnikiem związanym z istotnie

wyższymi stężeniami kreatyniny w surowicy pacjentów po 12, 24 i 36 miesiącach od przeszczepienia (odpowiednio $p = 0,0004$, $p = 0,02$ i $p = 0,01$).

Porównując stopień hialinizacji naczyń tętniczych biopłatów nerki przeszczepionej ($n = 68$) u pacjentów z poszczególnymi genotypami polimorfizmu rs5498 genu *ICAMI*, wykazano różnice na granicy istotności statystycznej ($p = 0,067$): u pacjentów z allelelem G stopień hialinizacji naczyń tętniczych był bardziej zaawansowany w stosunku do osób z allelelem A. Porównując ten sam parametr wśród pacjentów z poszczególnymi genotypami polimorfizmów rs1041163 i rs3170794 genu *VCAMI*, nie stwierdzono istotnych różnic. Porównując stopień włóknienia śródmiąższu biopłatów nerki przeszczepionej ($n = 68$) u pacjentów z poszczególnymi genotypami polimorfizmu rs5498 genu *ICAMI*, wykazano istotne różnice ($p = 0,049$): u pacjentów z allelelem G stopień włóknienia śródmiąższu był istotnie bardziej zaawansowany w stosunku do osób z allelelem A (AA vs GG + AG, $p = 0,017$). Porównanie tego samego parametru wśród pacjentów z poszczególnymi genotypami polimorfizmów rs1041163 i rs3170794 genu *VCAMI* nie wykazało różnic istotnych statystycznie. Porównując stopień glomerulopatii w biopłatach nerki przeszczepionej ($n = 55$) u pacjentów z poszczególnymi genotypami polimorfizmu rs5498 genu *ICAMI*, wykazano, że u pacjentów z allelelem G stopień glomerulopatii był bardziej zaawansowany w stosunku do osób z allelelem A (AA vs GG + AG, $p = 0,086$). Porównanie tego samego parametru wśród pacjentów z poszczególnymi genotypami polimorfizmów rs1041163 i rs3170794 genu *VCAMI* nie wykazało różnic istotnych statystycznie. Porównanie stopnia rozplemu mezangium biopłatów nerki przeszczepionej ($n = 60$) u pacjentów z poszczególnymi genotypami polimorfizmu rs5498 genu *ICAMI* wykazało, że u pacjentów z allelelem G stopień nasilenia rozplemu mezangium był bardziej zaawansowany w stosunku do osób z allelelem A (AA vs GG + AG, $p = 0,065$). Były to różnice na granicy istotności statystycznej. Porównując ten sam parametr wśród pacjentów z poszczególnymi genotypami polimorfizmów rs1041163 i rs3170794 genu *VCAMI*, nie stwierdzono istotnych różnic. Porównanie obecności złożeń C4d w biopłatach nerki przeszczepionej ($n = 57$) u pacjentów z poszczególnymi genotypami polimorfizmu rs5498 genu *ICAMI* nie wykazało istotnych różnic, ale stwierdzono różnice na granicy istotności statystycznej dla związku częstości alleli polimorfizmu rs5498 genu *ICAMI* z obecnością złożeń C4d w biopłatach nerki przeszczepionej ($p = 0,083$). Porównanie tego samego parametru wśród pacjentów z poszczególnymi genotypami polimorfizmów rs1041163 i rs3170794 genu *VCAMI* nie wykazało istotnych różnic.

Dyskusja

W latach 90. ubiegłego stulecia powstały badania sugerujące związek niektórych polimorfizmów w obrębie genu *ICAMI*, w tym polimorfizmu rs5498 opisywanego

w badaniach własnych, z chorobami o podłożu zapalnym [12, 13]. Przez ostatnią dekadę zainteresowanie immunogenetyką nie osłabło. *Fry i wsp.* poszukiwali zależności polimorfizmów w obrębie genu *ICAMI*, w tym polimorfizmu rs5498, z patogenezą malarii. Nie wykazali jednak związku pomiędzy zmianami w genie *ICAMI* a zapadalnością na tę chorobę [14]. *Sinha i wsp.*, badając rolę polimorfizmów w obrębie genów cząstek adhezyjnych w zapadalności na malarię, zaobserwowali – w przeciwieństwie do grupy *Fry'a i wsp.* – związek polimorfizmu rs5498 genu *ICAMI* z rozwojem malarii i dowiedli, że allel G jest związany z ciężką postacią tej choroby [15]. Duże zainteresowanie budziło poszukiwanie polimorfizmów w obrębie genu *ICAMI*, które mogą mieć znaczenie czynnościowe, a tym samym mogą być związane ze stężeniem tego białka we krwi. *Holder i wsp.* przedstawili doniesienia dotyczące dwóch polimorfizmów genu *ICAMI*, w tym polimorfizmu rs5498. Naukowcy stwierdzili, że określone genotypy *ICAMI* pozostają w korelacji z wyższą ekspresją ICAM-1 na powierzchni komórek, co prowadzi do nasilonej adhezji leukocytów [16].

Od niedawna poszukuje się związku polimorfizmów w obrębie genu *ICAMI* ze schorzeniami nerek i z reakcją immunologiczną po transplantacji nerki. *Ranganath i wsp.* sugerują znaczącą rolę polimorfizmu rs5498 w obrębie genu *ICAMI* w patogenezie schyłkowej niewydolności nerek. Ostatnio opublikowane badanie dotyczyło 258 pacjentów oraz 569 osób z grupy kontrolnej, dobranej etnicznie. Wykazano, że allel G polimorfizmu rs5498 genu *ICAMI* występuje z istotnie wyższą częstością u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w porównaniu do grupy kontrolnej [17]. *Khazen i wsp.* szukali zależności pomiędzy siedmioma polimorfizmami w obrębie genów cząstek adhezyjnych (w tym *ICAMI*) a rozpoznaniem ostrego odrzucania u pacjentów po przeszczepieniu nerki, ale nie wykazali takiego związku dla żadnej z badanych zmian genetycznych [18].

W latach 90. ubiegłego stulecia równolegle z doniesieniami o znaczeniu biologicznym ICAM-1 zaczęły pojawiać się prace dotyczące VCAM-1 wykazujące jej istotną rolę w reakcjach immunologicznych i patogenezie wielu schorzeń [19, 20]. W odróżnieniu od ICAM-1, polimorfizmy w obrębie genu *VCAMI* są rzadko opisywane. Doniesienia o polimorfizmach *VCAMI* pojawiały się głównie w kontekście niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, miażdżycy i ryzyka sercowo-naczyniowego [21, 22, 23]. Jednym z nielicznych doniesień na temat roli VCAM-1 w uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnym podczas przeszczepiania nerki jest praca z ośrodka szczecińskiego. *Domański i wsp.* wykazali, że stężenie rozpuszczalnej formy cząstki VCAM-1 w żyłce przeszczepu koreluje ze stężeniem hipoksantyny podczas reperfuzji, co oznacza, że stężenie VCAM-1 może odzwierciedlać nasilenie zmian metabolicznych w przeszczepionej nerce [24].

Istotnym zagadnieniem poruszonym przez wielu badaczy jest wpływ czynników immunologicznych i nieimmunologicznych na DGF. Badania *Salmela i wsp.* wykazały, że zastosowanie przeciwciał monoklonalnych anty ICAM-1

(enlimomab) nie zmniejszyło częstości występowania DGF i epizodów ostrego odrzucania po przeszczepieniu nerki [25]. W doniesieniu z ośrodka szczecińskiego analizowano stężenie ICAM-1 oraz VCAM-1 w żyłce biodrowej i żyłce przeszczepu przed reperfuzją i 3 minuty po reperfuzji. Nie znaleziono różnic istotnych statystycznie stężeń obu tych cząstek u pacjentów z DGF [26]. W badaniach własnych nie zaobserwowano związku polimorfizmu rs5498 w obrębie genu *ICAMI* ($p = 0,33$) i polimorfizmów rs1041163 oraz rs3170794 w obrębie genu *VCAMI* ($p = 0,32$ i $p = 1,0$) z DGF u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Może to wskazywać na mało istotną rolę polimorfizmów w obrębie genów *ICAMI* i *VCAMI* w patogenezie występowania DGF.

Ostre odrzucanie, podobnie jak DGF, zależy od szeregu czynników nieimmunologicznych i immunologicznych. *Mednoza-Carrera i wsp.* poddali ocenie polimorfizmy genu *ICAMI* u 51 meksykańskich dzieci po przeszczepieniu allogenicznego nerki. W pracy badano polimorfizm rs5498 genu *ICAMI* jako czynnik mogący wpływać na funkcję przeszczepionej nerki. Wykazano, że polimorfizm rs5498 w obrębie genu *ICAMI* nie ma związku z częstością epizodów ostrego odrzucania [27]. Rozkład genotypów i alleli analizowanego polimorfizmu w populacji dzieci meksykańskich różnił się od rozkładu genotypów i alleli polimorfizmu rs5498 populacji badanej w niniejszej pracy. W badaniach własnych uzyskano odmienne wyniki, prawdopodobnie ze względu na heterogenność genetyczną i różną liczebność grup pacjentów. *Tajik i wsp.* również analizowali polimorfizm rs5498 w obrębie genu *ICAMI* jako czynnik mogący wpływać na funkcję nerki po przeszczepieniu. Badali irańską populację 42 par pacjentów (dawców i biorców) oraz grupę kontrolną (100 osób). Rozkład genotypów i alleli polimorfizmu rs5498 wśród 42 par pacjentów był podobny do rozkładu genotypów i alleli populacji w badaniach własnych. Naukowcy wykazali jednak, że genotyp AA polimorfizmu rs5498 występował znamiennej częściej wśród pacjentów z ostrym odrzucaniem, a genotyp GG znamiennej rzadziej w tej samej grupie badanych [28]. W badaniach własnych wykazano, że genotyp GG polimorfizmu rs5498 występował znamiennej częściej u pacjentów z rozpoznaniem ostrego odrzucania i był niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia ostrego odrzucania ($p = 0,003$). Odmienne wyniki badań mogą być wyrazem odrębności etnicznej i niemal 7-krotnie mniejszej liczebności grupy irańskiej.

Doniesienia o polimorfizmach w obrębie genu *VCAMI* są nieliczne. Nie opublikowano dotychczas pracy dotyczącej wpływu polimorfizmów w obrębie genu *VCAMI* na funkcję narządów przeszczepionych. W badaniach własnych nie wykazano związku polimorfizmu rs1041163 w obrębie promotora genu *VCAMI* z występowaniem epizodów ostrego odrzucania ($p = 0,37$). Wykazano natomiast, że polimorfizm rs3170794 w obrębie promotora genu *VCAMI* może wpływać na wystąpienie ostrego odrzucania ($p = 0,08$), a genotyp TC tego polimorfizmu może być niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia ostrego odrzucania ($p = 0,06$). Ze względu na niską częstość allela C polimorfizmu

rs3170794 promotora genu *VCAMI* w badanej populacji konieczne są dalsze badania tej zależności z udziałem większej liczby pacjentów.

W ostatnich latach częstość epizodów ostrego odrzucania u pacjentów po transplantacji nerki systematycznie spada, ale przewlekła nefropatia nerki przeszczepionej nadal jest główną przyczyną utraty jej funkcji. *McLaren i wsp.* dokonali oceny różnych czynników mogących mieć wpływ na stopniowe pogarszanie się funkcji nerki przeszczepionej. Zaobserwowali, że epizody ostrego odrzucania, białkomocz czy stężenie trójglicerydów w surowicy pacjentów po przeszczepieniu nerki mają związek z przewlekłą niewydolnością przeszczepu [29]. Ta sama grupa naukowców w innym badaniu oceniała wpływ polimorfizmów w obrębie genu *ICAMI* u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznego nerki na pogarszanie się jej funkcji. Wykazali, że genotyp GG w obrębie polimorfizmu rs5498 genu *ICAMI* wiązał się ze znacznie szybciej postępującą niewydolnością przeszczepu. To odkrycie sugeruje, że polimorfizmy genu *ICAMI* mogą pełnić rolę w patogenezie stopniowego pogarszania się funkcji przeszczepionej nerki oraz mogą wpływać na dynamikę tego procesu [30]. W badaniach własnych nie stwierdzono związku badanych polimorfizmów ze zmianami o charakterze przewlekłej nefropatii nerki przeszczepionej ($p = 0,24$), ale wykazano, że polimorfizm GG genu *ICAMI* wiązał się z pogorszeniem funkcji przeszczepu, wyrażonym wyższymi stężeniami kreatyniny u pacjentów po roku, 2 i 3 latach od transplantacji.

Jednym ze sposobów oceny funkcji nerki po przeszczepieniu jest pomiar stężenia kreatyniny w surowicy pacjentów. *Krämer i wsp.* w swoich badaniach oceniali wpływ zastosowanych leków immunosupresyjnych na funkcję nerki przeszczepionej. Dokonali pomiaru stężenia kreatyniny w surowicy pacjentów po 2 latach od transplantacji i wykazali, że przyjmowanie Tac, w porównaniu do CyA, wiązało się ze znamienne niższymi poziomami kreatyniny [31]. Pacjenci w badaniach własnych przyjmowali Tac lub CyA w ramach standardowych protokołów immunosupresyjnych. Nie oceniano związku zastosowanego leczenia z poziomem kreatyniny w surowicy pacjentów, ale wykazano, że płeć męska i genotyp GG polimorfizmu rs5498 genu *ICAMI* są niezależnymi czynnikami ryzyka wyższych stężeń kreatyniny po roku, 2 i 3 latach od transplantacji. Co więcej, genotyp GG polimorfizmu rs5498 może być związany z wyższymi stężeniami kreatyniny po miesiącu od transplantacji ($p = 0,095$). Uzyskane wyniki sugerują, że genotyp GG polimorfizmu rs5498 genu *ICAMI* koreluje z długoterminowym pogorszeniem funkcji nerki przeszczepionej i może wpływać na jej funkcję w krótkim okresie po transplantacji.

Pojawiły się pojedyncze prace analizujące wpływ polimorfizmów w obrębie różnych genów na zmiany histopatologiczne w biopsjach nerki przeszczepionej. *Tinckam i wsp.* oceniali wpływ wielu czynników (HLA, DGF, leczenie immunosupresyjne) oraz polimorfizmów w obrębie genów cytokin na wystąpienie ostrego odrzucania i przewlekłej

niewydolności przeszczepu. Wykazali wpływ badanych polimorfizmów na wystąpienie ostrego odrzucania, ocenianego kryteriami Banff w biopsjach nerki przeszczepionej [32]. *Yang i wsp.* w badaniach eksperymentalnych na szczurach poddali analizie obecność złożeń C4d jako markera humoralnej odpowiedzi immunologicznej w biopsjach nerki przeszczepionej. Naukowcy ocenili według kryteriów z Banff '97 materiał biopsyjny z 344 allogenicznymi nerek. Wykazano, że ilość złożeń C4d narasta wraz z progresją przewlekłej nefropatii nerki przeszczepionej. Udowodniono też, że obecność złożeń C4d można stwierdzić jeszcze przed pojawieniem się zmian histopatologicznych, charakterystycznych dla CAN. Zasugerowano, że obserwowane zmiany mogą pozostawać w związku z zastosowanym schematem leczenia immunosupresyjnego, gdzie mykofenolan mofetylu i rapamycyna zmniejszają humoralną odpowiedź immunologiczną [33]. W badaniach własnych nie oceniano wpływu stosowanych leków immunosupresyjnych na zmiany histopatologiczne biopsji nerki przeszczepionej, ale wykazano, że obecność allela A polimorfizmu rs5498 genu *ICAMI* wiązała się z obecnością złożeń C4d w materiale histologicznym przeszczepionych nerek ($p = 0,083$). Taki wynik może sugerować związek polimorfizmu rs5498 w obrębie genu *ICAMI* z humoralną odpowiedzią immunologiczną, której objawem jest obecność złożeń C4d w biopsjach nerki przeszczepionej.

Kwiatkowski i wsp. opisali zmiany w biopsjach nerek przeszczepionych, zależne od metody konserwacji nerek w okresie zimnego niedokrwienia. Biopsje wykonano u 274 pacjentów po transplantacji nerki, z czego 114 otrzymało narząd utrzymywany w hipotermii, a 160 narząd poddany mechanicznej perfuzji przed przeszczepieniem. Zmiany histopatologiczne biopsji oceniano według kryteriów Banff. Udowodniono, że włóknienie śródmiąższowe (ci) i atrofia cewkowa (ct) występowały znamienne częściej w materiale z nerek utrzymywanych w hipotermii przed transplantacją. Co więcej, odrzucanie przewlekłe było rozpoznawane znamienne częściej w tej samej grupie [34]. W badaniach własnych wykazano mniejsze nasilenie zmian o charakterze przewlekłym (ci, cg, mm) w biopsjach nerki przeszczepionej z obecnością genotypu AA polimorfizmu rs5498 genu *ICAMI* (odpowiednio $p = 0,017$, $p = 0,086$, $p = 0,065$) w porównaniu do GG + AG. Uzyskane wyniki sugerują, że polimorfizm rs5498 w obrębie genu *ICAMI* może wpływać na zmiany histopatologiczne w biopsjach nerki przeszczepionej.

Heilman i wsp. analizowali zmiany histopatologiczne w biopsjach nerek przeszczepionych u pacjentów z ograniczeniem stosowania GKS w protokole immunosupresyjnym. Biopsje wykonywano w chwili reperfuzyj i w 1., 4. oraz 12. miesiącu po transplantacji. Pozyskano 80 diagnostycznych biopsji spośród 132 pacjentów po roku od przeszczepienia. W materiale biopsyjnym oceniano według kryteriów Banff głównie włóknienie śródmiąższu, które stwierdzono u 19% pacjentów. Wykazano, że nefropatia wywołana wirusem *Polyoma* BK, poziom kreatyniny

wyższy lub równy 1,6 mg/dL po miesiącu od transplantacji i wiek biorcy są czynnikami ryzyka włóknienia śródmiąższowego nerki przeszczepionej po roku od transplantacji [35]. W badaniach własnych obserwowano istotną statystycznie zależność włóknienia śródmiąższu w biopsjach nerki przeszczepionej i polimorfizmu rs5498 genu *ICAMI* ($p = 0,01$). Z uwagi na małą liczebność ocenianych biopsjów nerek przeszczepionych poszukiwanie zależności zmian histopatologicznych i polimorfizmów w obrębie genów cząstek adhezyjnych wymaga dalszych badań.

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań sformułowano następujące wnioski:

1. Genotyp GG polimorfizmu rs5498 genu *ICAMI* jest zmiennym czynnikiem ryzyka wystąpienia ostrego odrzucania i jest związany z istotnie wyższymi stężeniami kreatyniny u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznego nerki.
2. Genotyp TC polimorfizmu rs3170794 promotora genu *VCAMI* może być czynnikiem ryzyka wystąpienia ostrego odrzucania u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznego nerki.
3. Obecność allele G w obrębie polimorfizmu rs5498 genu *ICAMI* jest istotnie związana z włóknieniem śródmiąższowym i może być związana z innymi zmianami histopatologicznymi o charakterze przewlekłym w biopsjach nerki przeszczepionej.
4. Polimorfizmy rs1041163 i rs3170794 promotora genu *VCAMI* nie wykazują związku z nasileniem zmian histopatologicznych w biopsjach nerki przeszczepionej.

Piśmiennictwo

1. Domański L., Dołęgowska B., Safranow K., Różański J., Myślak M., Romanowski M. et al.: Activity of CuZn-superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in erythrocytes in kidney allografts during reperfusion in patients with and without delayed graft function. *Clin Transplant.* 2006, 20, 67–71.
2. Domański L., Safranow K., Dołęgowska B., Różański J., Myślak M., Ciechanowski K. et al.: Hypoxanthine as a graft ischemia marker stimulates catalase activity in the renal vein during reperfusion in humans. *Transplant Proc.* 2006, 38, 35–38.
3. Domański L., Safranow K., Ostrowski M., Pawlik A., Olszewska M., Dutkiewicz G. et al.: Oxypurine and purine nucleoside concentrations in renal vein of allograft are potential markers of energy status of renal tissue. *Arch Med Res.* 2007, 38, 240–246.
4. Ysebaert D.K., De Greef K.E., Vercauteren S.R., Ghielli M., Verpooten G.A., Eyskens E.J. et al.: Identification and kinetics of leukocytes after severe ischaemia/reperfusion renal injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2000, 15, 1562–1574.
5. Boratyńska M., Kamińska D., Mazanowska O.: Patophysiology of ischemia-reperfusion injury in renal transplantation. *Postępy Hig Med. Dośw.* 2004, 58, 1–8.
6. Cosimi A.B., Conti D., Delmonico F.L., Preffer F.I., Wee S.L., Rothlein R. et al.: In vivo effects of monoclonal antibody to ICAM-1 (CD54) in nonhuman primates with renal allografts. *J Immunol.* 1990, 144, 4604–4612.
7. Rabb H., Bonventre J.V.: Leukocyte adhesion molecules in transplantation. *Am J Med.* 1999, 107, 157–165.
8. Akalin E., Murphy B.: Gene polymorphisms and transplantation. *Curr Opin Immunol.* 2001, 13, 572–576.
9. Kamoun M.: Cellular and molecular parameters in human renal allograft rejection. *Clin Biochem.* 2001, 34, 29–34.
10. Jeong H.J., Lee H.H., Kim Y.S., Kim S.I., Moon J.I., Park K.: Expression of ICAM-1 and VCAM-1 in renal allograft rejection. *Transplant Proc.* 1998, 30, 2953–2954.
11. Crews G.M., Erickson L., Pan F., Fisniku O., Jang M.S., Wynn C. et al.: Downregulation of TGF-beta and VCAM-1 is associated with successful treatment of chronic rejection in rats. *Transplant Proc.* 2005, 37, 1926–1928.
12. Yang H.: Analysis of ICAM-1 gene polymorphism in immunologic subsets of inflammatory bowel disease. *Exp Clin Immunogenet.* 1997, 14, 214–225.
13. Mycko M.P., Kwinkowski M., Tronczyńska E., Szymańska B., Selmaj K.W.: Multiple sclerosis: the increased frequency of the ICAM-1 exon 6 gene point mutation genetic type K469. *Ann Neurol.* 1998, 44, 50–55.
14. Fry A.E., Auburn S., Diakite M., Green A., Richardson A., Wilson J. et al.: Variation in the ICAM1 gene is not associated with severe malaria phenotypes. *Genes Immun.* 2008, 9, 462–469.
15. Sinha S., Qidwai T., Kanchan K., Anand P., Jha G.N., Pati S.S. et al.: Variations in host genes encoding adhesion molecules and susceptibility to falciparum malaria in India. *Malar J.* 2008, 7, 250.
16. Holder A.L., Wolf S., Walshe C., Pandya P., Stanford R.E., Smith J.D. et al.: Expression of endothelial intercellular adhesion molecule-1 is determined by genotype: Effects on efficiency of leukocyte adhesion to human endothelial cells. *Hum Immunol.* 2008, 69, 71–78.
17. Ranganath P., Tripathi G., Sharma R.K., Sankhwar S.N., Agrawal S.: Role of non-HLA genetic variants in end-stage renal disease. *Tissue Antigens.* 2009, 74, 147–155.
18. Khazen D., Jendoubi-Ayed S., Gorgi Y., Sfar I., Abderrahim E., Ben Abdallah T. et al.: Adhesion molecule polymorphisms in acute renal allograft rejection. *Transplant Proc.* 2007, 39, 2563–2564.
19. Li H., Cybulsky M.I., Gimbrone M.A. Jr., Libby P.: Inducible expression of vascular cell adhesion molecule-1 by vascular smooth muscle cells in vitro and within rabbit atheroma. *Am J Pathol.* 1993, 143, 1551–1559.
20. Libby P., Li H.: Vascular cell adhesion molecule-1 and smooth muscle cell activation during atherogenesis. *J Clin Invest.* 1993, 92, 538–539.
21. Adams G.T., Snieder H., McKie V.C., Clair B., Brambilla D., Adams R.J. et al.: Genetic risk factors for cerebrovascular disease in children with sickle cell disease: design of a case-control association study and genome-wide screen. *BMC Med Genet.* 2003, 18, 4–6.
22. Blankenberg S., Barbaux S., Tiret L.: Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2003, 170, 191–203.
23. Rosner S.A., Ridker P.M., Zee R.Y., Cook N.R.: Interaction between inflammation-related gene polymorphisms and cigarette smoking on the risk of myocardial infarction in the Physician's Health Study. *Hum Genet.* 2005, 118, 287–294.
24. Domański L., Pawlik A., Safranow K., Gryczman M., Sulikowski T., Jakubowska K. et al.: Circulating adhesion molecules and purine nucleotides during kidney allograft reperfusion. *Transplant Proc.* 2009, 41, 40–43.
25. Salmela K., Wramner L., Ekberg H., Hauser I., Bentdal O., Lins L.E. et al.: A randomized multicenter trial of the anti-ICAM-1 monoclonal antibody (enlimomab) for the prevention of acute rejection and delayed onset of graft function in cadaveric renal transplantation: a report of the European Anti-ICAM-1 Renal Transplant Study Group. *Transplantation.* 1999, 67, 729–736.
26. Domański L., Gryczman M., Pawlik A., Sulikowski T., Romanowski M., Ostrowski M. et al.: Circulating adhesion molecules during kidney allograft reperfusion. *Transpl Immunol.* 2006, 16, 172–175.
27. Mendoza-Carrera F., Ojeda-Durán S., Angulo E., Rivas F., Macías-López G., Buen E.P. et al.: Influence of cytokine and intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms on acute rejection in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2008, 12, 755–761.

28. *Tajik N., Salari F., Ghods A.J., Hajilooi M., Radjabzadeh M.F., Mousavi T.*: Association between recipient ICAM-1 K469 allele and renal allograft acute rejection. *Int J Immunogenet.* 2008, 35, 9–13.
29. *McLaren A.J., Fuggle S.V., Welsh K.I., Gray D.W., Morris P.J.*: Chronic allograft failure in human renal transplantation: a multivariate risk factor analysis. *Ann Surg.* 2000, 232, 98–103.
30. *McLaren A.J., Marshall S.E., Haldar N.A., Mullighan C.G., Fuggle S.V., Morris P.J. et al.*: Adhesion molecule polymorphisms in chronic renal allograft failure. *Kidney Int.* 1999, 55, 1977–1982.
31. *Krämer B.K., Montagnino G., Del Castillo D., Margreiter R., Sperl-schneider H., Olbricht C.J. et al.*: Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant.* 2005, 20, 968–973.
32. *Tinckam K., Rush D., Hutchinson I., Dembinski I., Pravica V., Jeffery J. et al.*: The relative importance of cytokine gene polymorphisms in the development of early and late acute rejection and six-month allograft pathology. *Transplantation.* 2005, 79, 836–841.
33. *Yang L., Lu Y.P., Luo G.H., Song J., Shi Y.J., Li Y.P.*: C4d deposition is associated with chronic allograft nephropathy in rats and could be influenced by immunosuppressants. *Transplant Proc.* 2008, 40, 2782–2785.
34. *Kwiatkowski A., Wszola M., Perkowska-Ptasińska A., Ostrowski K., Domagała P., Fesolowicz S. et al.*: Influence of preservation method on histopathological lesions of kidney allografts. *Ann Transplant.* 2009, 14, 10–13.
35. *Heilman R.L., Chakkera H.A., Reddy K.S., Colby T.V., Moss A.A., Williams J.W. et al.*: Clinical factors associated with graft fibrosis in kidney-transplant recipients on steroid-avoidance immunosuppression. *Clin Transplant.* 2008, 22, 309–315.

MARIA H. LISTEWNIK, BOŻENA BIRKENFELD, MAŁGORZATA FOSZCZYŃSKA-KŁODA¹,
MARIUSZ J. LISTEWNIK², HANNA PIWOWARSKA-BILSKA, PIOTR ZORGA

RESPONSE OF MALIGNANT BREAST TUMOURS TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY EVALUATED WITH TC-^{99m} MIBI

OCENA ODPOWIEDZI NA LECZENIE NEOADJUVANTOWE GUZÓW ZŁOŚLIWYCH SUTKA ZA POMOCĄ TC-^{99m} MIBI

Zakład Medycyny Nuklearnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PUM *Bożena Birkenfeld*

¹ Oddział Chemioterapii Zachodniopomorskiego Centrum Onkologii w Szczecinie
ul. Strzałowska 22, 71-730 Szczecin
Kierownik: lek. med. *Małgorzata Foszczyńska-Kłoda*

² Klinika Kardiochirurgii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. *Mirosław Brykczyński*

Streszczenie

Wstęp: Badanie scyntymammograficzne w fazie wczesnej i późnej z Tc-^{99m} MIBI zostało wykonane w grupie chorych z lokalnie zaawansowanym rakiem sutka.

Celem pracy było skorelowanie wyniku badania scyntymammograficznego z klinicznym efektem skuteczności leczenia neoadjuwantowego poprzedzającego leczenie operacyjne.

Material i metody: W badaniu wzięło udział 14 kobiet w wieku 26–60 (średnia 47.2) lat. Akwizycje wykonywano po dożylnym podaniu 720–1080 MBq Tc-^{99m} MIBI w fazie wczesnej i opóźnionej po ułożeniu pacjentek na specjalnej podkładce dostarczonej przez Międzynarodową Agencję Energii Atomowej w Wiedniu dla standaryzacji warunków badania, które wykonywano przed rozpoczęciem leczenia operacyjnego (BS), po dwóch kursach chemioterapii (FF) i po zakończeniu leczenia neoadjuwantowego (SF). W każdej z faz badania obliczono wskaźniki guz/tło po 10 i po 120 minutach badania (odpowiednio TBR10 i TBR120) oraz wskaźnik wymywania (WOR). Wszystkie pacjentki przeszły badanie wstępne, siedem z nich miało FF, a 8 chorych przeszło pełny cykl badań. W ocenie statystycznej skorelowano te wskaźniki z kliniczną odpowiedzią na leczenie chemioterapeutyczne.

Wyniki: Statystyczną istotność stwierdzono pomiędzy TBT10 i TBR120 w BS i FF, chociaż w fazie SF stwierdzono

tendencję, bez statystycznej istotności. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy innymi obliczonymi parametrami.

Wnioski: Wykazana istotność statystyczna może być użyteczna dla wykazania możliwej oporności na leczenie chemioterapeutyczne, ale problem wymaga dalszych badań na liczniejszej grupie chorych.

H a s ł a: Tc-^{99m} MIBI – scyntymammografia – leczenie neoadjuwantowe – oporność – rak sutka – obrazowanie diagnostyczne.

Summary

Introduction: The aim of this study was to assess the efficacy of Tc-^{99m} sestamibi scintimammography in the prediction and evaluation of tumour response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer.

Materials and methods: The subjects consisted of 14 female patients with unilateral locally advanced breast cancer eligible for anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy followed by surgery. The patients underwent mastectomies with pathologic evaluation of the residual tumour size. The early and delayed static imaging were undertaken in all subjects at 10 and 120 minutes after intravenous injection with 720–1080 MBq of Tc-^{99m} MIBI. Patients lay prone

on the scintimammographic pad (provided by the IAEA). The acquisition included three positions: both lateral prone and anterior supine. Early, delayed tumour to background ratios (TBR) and washout rate (WOR) were calculated. Three sets of scintimammography images were obtained: baseline study (BL), the first follow-up study (FF) after two cycles of chemotherapy and the second follow-up (SF) scan on completion of chemotherapy and prior to surgery. Clinical response was evaluated following WHO criteria and classified as complete response (CR), partial response (PR), stable disease (StD) and progressive disease (PD). All patients underwent BS, seven of them FF and eight completed the study with SF.

Results: The only statistically significant differences in Student's t-test for matched pairs were found between mean values of TBR10 and TBR120 in BL and FF study however in the SF study it was not significant. Other differences between the mean values of TBR10, TBR120 and WOR in BL/FF, BL/SF and FF/SF studies were not statistically significant.

Conclusion: The results obtained are encouraging, but further investigations are needed.

Key words: Tc-^{99m} MIBI – scintimammography – neoadjuvant chemotherapy – resistance – breast cancer – diagnostic imaging.

Introduction

Breast cancer in Poland is the second most common female cancer. Neoadjuvant chemotherapy is the presurgical treatment of choice in patients with locally advanced breast tumour, allowing for improved disease control and preservation of the breast. The most typical approach is to use an anthracycline- or docetaxel-based chemotherapy for induction, followed by the modified radical mastectomy with additional chemotherapy and consolidative radiotherapy.

The major cause of therapeutic failure in many patients is cellular resistance to cytotoxic drugs. In this case, the term “multidrug resistance” (MDR) is commonly used. One of the resistance mechanisms involves P-glycoprotein (Pgp) which is encoded by the MDR1 gene. Overexpression of this protein causes resistance to a large number of chemotherapeutic agents. P-glycoprotein removes some chemotherapeutic drugs from the cell and is responsible for clinical manifestation of MDR. Confirmation of MDR before chemotherapy can help in the choice of treatment. *Piwnicka-Worms et al.* reported that Tc-^{99m} MIBI is a suitable transport substance for Pgp [1]. Tc-^{99m} MIBI is a single-photon tracer with high uptake by breast carcinoma compared with normal breast tissue [2]. It enters cancer cells, is identified by Pgp as its substrate, and is expelled from the cell. Various studies have demonstrated a direct correlation between Tc-^{99m} MIBI efflux, Pgp expression, and MDR. On the other hand, Tc-^{99m} MIBI retention in the tumour suggests chemosensitivity.

In 1994, *Khalkhali et al.* introduced a new diagnostic procedure called planar scintimammography with Tc-^{99m}

MIBI. It is a non-invasive, risk-free investigation which improves preoperative staging, treatment, locoregional control, and prognostication [3]. Neoadjuvant chemotherapy is a good opportunity to measure the accumulation of the tracer because it can be compared with histopathology results immediately after surgical treatment [4].

The aim of this study was to assess the efficacy of Tc-^{99m} MIBI scintimammography in the prediction and evaluation of tumour response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. Early and delayed uptake and washout rates for Tc-^{99m} MIBI in primary breast tumours were determined prior to chemotherapy. The correlation between the clinical tumour response and follow-up Tc-^{99m} MIBI scan was studied. Tc-^{99m} MIBI scan prior to surgery was compared with the histopathologic examination in the same patient.

Material and methods

We enrolled 14 women, aged 26–60 (mean 47.2) years, diagnosed with unilateral, locally advanced breast cancer. The diameter of the tumour ranged 4–9 cm. Four tumours were located in the left breast and ten in the right breast. Histopathology performed with fine-needle aspiration or core biopsy confirmed twelve invasive ductal carcinomas, one invasive lobular carcinoma, and one mucinous carcinoma. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Pomeranian Medical University in Szczecin and all patients provided their written consent.

Inclusion criteria

1. Female patients with stage III breast cancer, eligible for anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy followed by surgery.
2. Breast cancer diagnosis should be confirmed either by cytology or histology.
3. Patients should have adequate haematological, cardiac (≥ 50 years old), renal and liver function
4. Patients age ≥ 18 years old.
5. Patients should provide informed consent.
6. Good performance status (Karnofsky index $\geq 70\%$)

Exclusion criteria

1. Previous hormone, chemo- or radiotherapy for breast cancer treatment.
2. Bilateral breast cancer.
3. Pregnant at diagnosis or breast-feeding.
4. Inflammatory breast cancer.
5. Life expectancy less than 6 months.
6. Patients unable to attend regular follow-up.

Patients work-up

The initial staging work-up included physical examination, chest X-ray or thoracic computer tomography (CT) scan, bilateral mammography or breast ultrasound, bone

scan, and liver ultrasound or CT scan. If diagnostic fine-needle aspiration or core biopsy was performed, there would be an interval of at least 5 days between biopsy and scintimammography.

Chemotherapy regimen

The first cycle of chemotherapy was administered within 14 days from the baseline Tc-^{99m} MIBI scan. The chemotherapy regimen included Doxorubicin 60 mg/m² and Cyclophosphamide 600 mg/m². Both drugs were given on day 1 of a 21-day cycle 3–4 cycles prior to surgery. For Docetaxel, the chemotherapy dose was 100 mg/m².

Scintimammography

The following sets of scintimammography images were obtained: baseline (BS), first follow-up (FF) scan after two cycles of chemotherapy, and second follow-up (SF) scan on completion of chemotherapy prior to surgery. 740–800 MBq Tc-^{99m} MIBI was injected into the pedal or arm vein contralateral to the breast tumour. The patient lay prone on the scintimammography pad with both breasts free and arms raised to expose the axillae. Early acquisition began 10 minutes after administration of the radiopharmaceutical. Delayed acquisition was performed at 120 ± 15 minutes after injection. Planar images were acquired for 10 minutes to produce prone lateral image of the breast with the lesion, prone lateral view of the contralateral breast, and anterior supine chest image including both breasts and both axillae in the field of view.

Scintimammography findings

For BS, the region of interest was drawn around the margins of the lesion on the 10-minute image and was transferred to the 2-hour image. An equivalent-size region was drawn at a comparable site on the images of the contralateral breast for the same time points. The washout rate (WOR) was calculated by subtracting the decay-corrected counts at 2 hours from those at 10 minutes and dividing by the number of counts at 10 minutes. The tumour to background ratios after 10 minutes (TBR10) and 120 minutes (TBR120) were determined by dividing the number of counts registered in the tumour region by the counts in the background region.

Follow-up scans were qualitatively compared to BS. If tracer uptake was still present at the tumour site, a region of interest was drawn around it on the 10-minute image and an equivalent-size region was drawn at a comparable site on the image of the contralateral breast for the same time points. Early and delayed TBR and WOR were determined with the same methods as used for BS.

Assessment of tumour response

Tumour response was assessed by physical examination. Tumour size was determined by measuring the two largest perpendicular diameters with a ruler, before and after chemotherapy. The response was evaluated according to WHO criteria: 1. Complete response (CR), no detectable tumour.

2. Partial response (PR): ≥ 50% reduction in tumour size.
3. Stable disease (StD): < 50% reduction or < 25% increase in tumour size.
4. Progressive disease: ≥ 25% increase in tumour size (PD).

Surgery was performed within 14 days from the second follow-up and Tc-^{99m} MIBI scan. After surgery, specimens were evaluated by macroscopic and microscopic examination. The pathology report included: residual tumour size, presence of carcinoma in situ, number of dissected nodes, number of positive nodes, and status of the oestrogen and progesterone receptor.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with Statistica for Windows (StatSoft, Inc., USA). Values were expressed as mean ± SD. Patients were classified according to the clinical response as responders and non-responders. Student's t-test for matched and unmatched pairs was used to evaluate differences between mean values of outcomes and Fisher's test was used for predicting the clinical response. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

The clinical and pathological characteristics including the clinical and pathologic responses of each patient are listed in table 1.

All patients underwent a BL scan; 7 had an FF scan after two cycles of neoadjuvant chemotherapy and 8 had an SF scan performed. All patients showed focal uptake of Tc-^{99m} MIBI in every study (fig. 1)



Fig. 1. Focal uptake of Tc-^{99m} MIBI in right breast

Ryc. 1. Miejskowy wychwyt Tc-^{99m} MIBI w prawej piersi

According to the BL study, early images (10 minutes) showed marked uptake of Tc-^{99m} MIBI in all tumors. TBR10 ranged 1.35–3.35 with a mean ± SD of 2.2 ± 0.68. In delayed acquisition (120 minutes) Tc-^{99m} MIBI uptake (TBR120) ranged 1.08–3.17 with a mean ± SD of 1.79 ± 0.588. Washout rate was evaluated in all cases and all tumors showed radioactivity clearance over time. The washout rate ranged 0.103–0.53 with a mean ± SD of 0.352 ± 0.124.

The FF and SF scan showed a mean ± SD TBR10 of 1.96 ± 0.785 (range 1.35–3.58) and 2.177 ± 0.977 (range 1.37–4.5), respectively. TBR120 of FF had a mean ± SD of 1.61 ± 0.62 (ranged 1.248–2.99) while the SF study showed

Table 1. Patient characteristics before and after chemotherapy

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów przed i po chemioterapii

Patient no. Nr pacjenta	Age (yr) Wiek (lata)	cTN*	Clinical tumour size (cm) Kliniczna wielkość guza (cm)	Positive malignant cells Obecność komórek złośliwych	Clinical response Odpowiedź kliniczna	Pathologic tumour size (cm) Patologiczna wielkość guza (cm)	Pathologic node status (all/positive) Stan węzłów chłonnych (badane/dodatnie)
1	60	T2N0M0	5 × 5	+	PR	1.5 × 1.5	7/7
2	52	T4N1M0	3.5 × 2	+	PR	1.5 × 1	20/10
3	52	TXN1M0	3 × 3	+	StD	2 × 2	29/9
4	47	TXN1M0	4 × 5	+	StD	2.6 × 2.6	11/0
5	43	T4N1M0	5.5 × 6	+	PR	2 × 2	24/3
6	43	T4N0M0	2 × 3	+	StD	1.3 × 1.3	20/0
7	55	T2N2M0	3 × 3	+	StD	2.8 × 2.8	26/0
8	37	T4NxM0	5 × 6	+	StD	3.8 × 3.8	8/8
9	49	TxN0M0	3 × 3	+	StD	2 × 2	20/0
10	57	T4N2M0	9 × 9	+	PR	1.4 × 1.4	16/1
11	26	T4N0M0	6 × 7	+	StD	4 × 3	33/5
12	47	T4NxM0	6 × 6	+	PR	1.2 × 1.2	36/0
13	52	T4N0M0	5 × 5	+	PR	1.9 × 1.9	8/8
14	41	T2N2M0	3.5 × 3	+	SD	2.5 × 2	26/19

* clinical tumour and node classification / przedoperacyjna ocena rozległości nowotworu

a mean \pm SD of 1.55 \pm 0.278 (range 1.09–1.9). The washout rate of the FF had a mean \pm SD of 0.37 \pm 0.11 (range 0.19–0.517) and for the SF study – 0.38 \pm 0.19 (range 0.0–0.6).

The clinical response was evaluated on the basis of WHO criteria and showed 6 PR and 8 StD with no CR and PD. 14 months after completed the chemotherapy course, one patient died due to progression of the disease.

The only statistically significant differences in Student's t-test for matched pairs were found between mean values of TBR10 and TBR120 in BL and FF study ($p = 0.0055$ and $p = 0.0079$, respectively), however in SF study the difference was not significant (tab. 2).

Table 2. Differences between TBR10 and TBR120 at BS, FF, and SF

Tabela 2. Różnice między TBR10 i TBR120 w badaniu BS, FF i SF

Student's t-test for matched pairs Sparowany test t-Studenta	TBR10	TBR120	p
Baseline Wyjściowa	2.2 \pm 0.68 (n = 14)	1.79 \pm 0.59 (n = 14)	0.005531
First follow-up Pierwsza kontrola	1.96 \pm 0.78 (n = 7)	1.61 \pm 0.62 (n = 7)	0.007918
Second follow-up Druga kontrola	2.185 \pm 0.98 (n = 8)	1.55 \pm 0.28 (n = 8)	0.070145

Table 3. Differences between TBR10, TBR120 and WOR in BL, FF and SF studies respectively

Tabela 3. Różnice między TBR10, TBR120 i WOR w badaniu wyjściowym i w obu badaniach kontrolnych

Student's t-test for matched pairs Sparowany test t Studenta	n	Mean \pm SD Średnia \pm SD	Mean \pm SD Średnia \pm SD	p
Baseline/first follow-up TBR10 Wyjściowa/pierwsza kontrola TBR10	7	2.277143 \pm 0.668424	1.964286 \pm 0.785299	0.440808
Baseline/second follow-up TBR10 Wyjściowa/druga kontrola TBR10	8	2.4325 \pm 0.691598	2.1775 \pm 0.976843	0.6357
First follow-up/second follow-up TBR10 Pierwsza kontrola/druga kontrola TBR10	4	2.175 \pm 1.022236	1.9325 \pm 0.281351	0.651613
Baseline/first follow-up TBR120 Wyjściowa/pierwsza kontrola TBR120	7	1.764286 \pm 0.495307	1.611429 \pm 0.621515	0.589265
Baseline/second follow-up TBR120 Wyjściowa/druga kontrola TBR120	8	1.92625 \pm 0.727617	1.5525 \pm 0.277167	0.278364
First follow-up/second follow-up TBR120 Pierwsza kontrola/druga kontrola TBR120	4	1.7675 \pm 0.82734	1.7675 \pm 0.82734	0.358168
Baseline/first follow-up WOR Wyjściowa/pierwsza kontrola WOR	7	0.347 \pm 0.094541	0.373286 \pm 0.112481	0.378244
Baseline/second follow-up WOR Wyjściowa/druga kontrola WOR	8	0.386375 \pm 0.113588	0.381125 \pm 0.189673	0.939755
First follow-up/second follow-up WOR Pierwsza kontrola/druga kontrola WOR	4	0.3775 \pm 0.141978	0.42725 \pm 0.126637	0.536417

Table 4. Scintigraphic results of Tc-^{99m} MIBI, BL, FF and SF studies in responder and non-responder groups according to clinical responseTabela 4. Wyniki badań z Tc-^{99m} MIBI dla badania wyjściowego i obu badań kontrolnych w zależności od odpowiedzi klicznej

Student's t-test for unmatched pairs Test t Studenta dla zmiennych niesparowanych		n1	Responder* Odpowiedź na leczenie*	n2	Non-responder* Bez odpowiedzi na leczenie*	P
TBR10	baseline wyjściowa	6	1.891667 ± 0.758219	8	2.43125 ± 0.560088	0.150222
	first follow-up pierwsza kontrola	3	1.78 ± 0.438634	4	2.1025 ± 1.022591	0.636256
	second follow-up druga kontrola	2	1.805 ± 0.035355	6	2.301667 ± 1.123235	0.574722
TBR120	baseline wyjściowa	6	1.608333 ± 0.494142	8	1.93125 ± 0.645654	0.328717
	first follow-up pierwsza kontrola	3	1.403333 ± 0.135769	4	1.7675 ± 0.82734	0.493993
	second follow-up druga kontrola	2	1.5 ± 0.183848	6	1.57 ± 0.315151	0.782782
WOR	baseline wyjściowa	6	0.330167 ± 0.146996	8	0.3685 ± 0.112461	0.589369
	first follow-up pierwsza kontrola	3	0.451 ± 0.057472	4	0.315 ± 0.111949	0.116789
	second follow-up druga kontrola	2	0.45 ± 0.155563	6	0.358167 ± 0.207355	0.593625
MIB1		4	0.1932 ± 0.157866	5	0.12304 ± 0.12699	0.482529

* mean + SD / średnia + SD

To test whether TBR10 can help monitor tumour response to chemotherapy, the change of the TBR10 between the BL/FF, BL/SF and FF/SF scans was assessed considering the first value as reference. The mean values of TBR10 were analyzed. The same analyses were performed for TBR120 and WOR. The FF and the SF scans were compared to the BL scan and the SF scan was compared to the FF scan, respectively. The results are shown in table 3. The differences between mean values of TBR10, TBR120 and WOR in the BL/FF, BL/SF and FF/SF studies were not statistically significant.

We also compared baseline scintigraphic findings with clinical response. Table 4 showed mean ± SD of TBR10, TBR120 and WOR in BL, SF and FF study according to clinical response. There was no significant difference between responder and non-responder as we compared the presurgical scintimammographic results with the pathological response.

A cut-off value of 0.3 was derived from the mean ± one SD of WOR at the BL study and used to separate patients

with fast and slow tracer clearance for comparison with clinical response (tabl. 5). Tc-^{99m} MIBI WOR in our study is still inconclusive due to the very small sample size.

Discussion

Scintimammography is a non-invasive, risk-free procedure which improves the preoperative staging, treatment, locoregional control, and prognostication. The technique has been described by many authors [3, 5, 6, 7]. Limitations of planar and SPECT methods were reported in a prospective European multicentre trial [4]. The role of Tc-^{99m} MIBI and other isonitrile derivatives in the diagnosis of breast cancer is well established [8, 9].

The mechanisms of cellular uptake of Tc-^{99m} MIBI remain under continuous investigation. Tc-^{99m} MIBI exists as a small lipophilic cation and is believed to be retained by cells through electronegative cellular and mitochondrial membrane potentials. It has been shown that Tc-^{99m} MIBI is a suitable transport substrate for P-glycoprotein, a transmembrane protein encoded by the MDR1 gene. Multidrug resistance is a major problem in chemotherapy of breast cancer and thus has been the object of many studies [10]. The prognostic value of Tc-^{99m} MIBI uptake for predicting the outcome of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer has been confirmed [11, 12, 13, 14, 15]. *Takamura et al.* reported that taxanes and the widely used anthracyclines are substrates for Pgp. They found that delayed TBR in Tc-^{99m} MIBI scintigraphy is useful for the prediction of response to chemotherapy and a correlation with Pgp expression has been demonstrated [12]. *Fuster et al.*

Table 5. Baseline WOR as predictor of clinical response

Tabela 5. Wyjściowa wartość WOR jako wskaźnika odpowiedzi na leczenie

Parameters Parametry	No. of patients Liczba pacjentek	Responder (PR) Odpowiadający na leczenie (częściowa poprawa)	Non responder (StD) Brak odpowiedzi na leczenie (choroba stabilna)
WOR > 0.3	9	4 (28.6%)	5 (35.7%)
WOR < 0.3	5	2 (14.3%)	3 (21.4%)
Fisher test Test Fishera		p = 0.6573	

suggested that Tc-^{99m} MIBI uptake by breast cancer may be influenced by factors such as the degree of tumour differentiation, and not only by the Pgp level [13]. According to *Del Vecchio et al.*, the lack of Tc-^{99m} MIBI accumulation is associated with Bcl-2 gene overexpression [16, 17, 18, 19]. In other words, it can be argued that other drug resistance mechanisms such as alternation in the control of apoptosis may affect the initial uptake of Tc-^{99m} MIBI. However, one should keep in mind that many factors seem to influence uptake, such as blood flow, viability and tumour necrosis, and mitochondrial activity.

The reliability of Tc-^{99m} MIBI efflux in predicting MDR remains to be validated because the available results are not comparable. In our study, the predictive value of baseline WOR is still inconclusive due to our very small sample size. Our results support findings reported in the literature but there is a need for further investigation.

Conclusions

Baseline Tc-^{99m} MIBI WOR in our study is inconclusive due to the very small sample size, especially in the case of the StD group. The change in TBR at first follow-up and at the presurgical study using baseline TBR as reference may be useful for predicting tumour response to neoadjuvant chemotherapy but there is a need for further investigation.

References

1. *Piwnica-Worms D., Chiu M.L., Budding M., Kronauge J.F., Kramer R.A., Croop J.M.*: Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Res.* 1993, 53 (5), 977–985.
2. *Khalkhali I., Mena I., Jouanne E., Diggles L., Venegas R., Block J. et al.*: Prone scintimammography in patients with suspicion of carcinoma of the breast. *J Am Coll. Surg.* 1994, 178 (5), 491–497.
3. *Khalkhali I., Mena I., Diggles L.*: Review of imaging techniques for the diagnosis of breast cancer: a new role of prone scintimammography using technetium-99m sestamibi. *Eur J Nucl Med.* 1994, 21 (4), 357–362.
4. *Palmedo H., Biersacki H.J., Lastoria S., Maublant J., Prats E., Stegner H.E. et al.*: Scintimammography with technetium-^{99m} methoxyisobutylisonitrile: results of a prospective European multicentre trial. *Eur J Nucl Med.* 1998, 25 (4), 375–385.
5. *Buscombe J., Hill J., Parbhoo S.*: Scintimammography. A guide to good practice. Gibbs Associated Limited Eds, Birmingham 1998, 91–94.
6. *Khalkhali I., Diggles L., Taillefer R., Vandestreek P.R., Peller P.J., Abdel-Nabi H.H.*: Procedure guideline for breast scintigraphy. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med.* 1999, 40 (7), 1233–1335.
7. *Bombardieri E., Aktolun C., Baum R.P., Bishof-Delaloye A., Buscombe J., Chatal J.F. et al.*: Breast scintigraphy procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003, 30 (12), 107–114.
8. *Taillefer R.*: The role of 99mTc-sestamibi and other conventional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis. *Semin Nucl Med.* 1999, 29 (1), 16–40.
9. *Del Vecchio S., Salvatore M.*: 99mTc-MIBI in the evaluation of breast cancer biology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004, 31 (Suppl), 88–96.
10. *Ciarmello A., Del Vecchio S., Silvestro P., Potena M.I., Carriero M.V., Thomas R. et al.*: Tumour clearance of technetium 99m-sestamibi as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998, 16 (5), 1677–1683.
11. *Mankoff D.A., Dunwald L.K., Gralow J.R., Ellis G.K., Drucker M.J., Livingston R.B.*: Monitoring the response of patients with locally advanced breast carcinoma to neoadjuvant chemotherapy using [technetium 99m]-sestamibi scintimammography. *Cancer.* 1999, 85 (11), 2410–2423.
12. *Takamura Y., Miyoshi Y., Taguchi T., Noguchi S.*: Prediction of chemotherapeutic response by Technetium-^{99m} MIBI scintigraphy in breast carcinoma patients. *Cancer.* 2001, 92 (2), 232–239.
13. *Fuster D., Munoz M., Pavia J., Palacin A., Bellet N., Mateos J.J. et al.*: Quantified 99mTc-MIBI scintigraphy for predicting chemotherapy response in breast cancer patients: factors that influence the level of 99m Tc-MIBI uptake. *Nucl Med Commun.* 2002, 23 (1), 31–38.
14. *Sciuto R., Pasqualoni R., Bergomi S., Petrilli G., Vici P., Belli F. et al.*: Prognostic value of (99m)Tc-sestamibi washout in predicting response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *J Nucl Med.* 2002, 43 (6), 745–751.
15. *Del Vecchio S., Zannetti A., Ciarmiello A., Aloj L., Caraco C., Fonti R. et al.*: Dynamic coupling of 99mTc-MIBI efflux and apoptotic pathway activation in untreated breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002, 29 (6), 809–814.
16. *Cayre A., Cachin F., Maublant J., Mestas D., Feillel V., Ferriere J.P. et al.*: Single static view 99mTc-sestamibi scintimammography predicts response to neoadjuvant chemotherapy and is related to MDR expression. *Int J Oncol.* 2002, 20 (5), 1049–1055.
17. *Del Vecchio S., Zanetti A., Aloj L., Caraco C., Ciarmello A., Salvatore M.*: Inhibition of early 99mTc-MIBI uptake by Bcl-2 anti-apoptotic protein overexpression in untreated breast carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003, 30 (6), 879–887.
18. *Aloj L., Zanetti A., Caraco C., Del Vecchio S., Salvatore M.*: Bcl-2 overexpression prevents 99mTc-MIBI uptake in breast cancer cell lines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004, 31 (4), 521–527.
19. *Mankoff D.A.*: Molecular imaging as a tool for translating breast cancer science. *Breast Cancer Res.* 2008, 10 Suppl 1, S3.

MARCIN JABŁOŃSKI

**GENETYCZNE UWARUNKOWANIA ZESPOŁU ZALEŻNOŚCI ALKOHOLOWEJ:
POSZUKIWANIE ENDOFENOTYPU ZWIĄZANEGO Z WRAŻLIWOŚCIĄ
NA SMAK SŁODKI (*SWEET LIKING*) W POPULACJI RODZIN OBCIĄŻONYCH
UZALEŻNIENIEM OD ALKOHOLU***

**GENETIC DETERMINANTS OF THE ALCOHOL DEPENDENCE SYNDROME:
SEARCHING FOR AN ENDOPHENOTYPE ASSOCIATED WITH SWEET LIKING
IN FAMILIES WITH ALCOHOL ADDICTION***

Katedra i Klinika Psychiatrii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Broniewskiego 26, 71-460 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Jerzy Samochowiec*

Summary

Introduction: The alcohol dependence syndrome is a disorder with a varying course of symptoms. Nevertheless, it is possible to distinguish subgroups of patients with a similar clinical picture. The purpose of this study was to determine the relationship between the sweet liking phenotype, a subtype of alcoholism according to Lesch and/or Cloninger and gene polymorphism of the DRD2 dopaminergic system.

Material and methods: The study recruited 63 families (parents, alcohol-addicted son). Participants were interviewed for addiction (SSAGA, AUDIT) and were examined with the following questionnaires: MMSE, Beck Depression Inventory, Hamilton Anxiety Scale, and Lesch Typology Scale. Sensitivity to the sweet taste was tested and olfactometry was done. Polymorphism of the DRD2 gene was studied in exon 8, promoter region, and TaqI A1 locus.

Results: There was no correlation between type of alcoholism and sucrose preference among alcoholics. A correlation ($p = 0.048$) between sweet liking in fathers and sons was found, as well as between sucrose preference in alcoholic probands and *non-alcoholic* fathers ($p = 0.0378$). Sucrose

preference correlated with the TaqI A1 allele of the DRD2 gene among alcoholics ($p = 0.0016$). Changes in the distribution of alleles and genotypes of the TaqI DRD2 polymorphism correlated with sucrose preference among alcoholics ($p = 0.008$). Similar relationships were not observed for parents. There was no correlation between the hedonistic response to sucrose solutions and other polymorphisms of the DRD2 receptor gene in probands and parents.

Key words: typology of alcoholism – alcohol dependence – sweet liking – dopamine.

Streszczenie

Wstęp: Zespół zależności alkoholowej (ZZA) jest schorzeniem o zróżnicowanym przebiegu. Można w nim wyróżnić podgrupy osób o podobnym obrazie klinicznym.

Celem pracy było określenie powiązań między fenotypem *sweet liking*, podtypem alkoholizmu wg Lescha i/lub Cloningera oraz zmiennością sekwencji genów układu dopaminergicznego DRD2.

* Zwięzła wersja rozprawy doktorskiej przyjętej przez Radę Wydziału Lekarskiego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Promotor: prof. dr hab. n. med. *Jerzy Samochowiec*. Oryginalny maszynopis obejmuje: 234 strony, 97 tabel, 5 rycin, 153 pozycje piśmiennictwa. Praca została wykonana w ramach projektu badawczego NN 402 189335.

* Concise version of doctoral thesis approved by the Council of the Faculty of Medicine, Pomeranian Medical University in Szczecin. Promotor: Prof. *Jerzy Samochowiec* M.D., D.M. Sc. Habil. Oryginal typescript comprises: 234 pages, 97 tables, 5 figures and 157 references. Supported by the grant NN 402 189335.

Material i metody: Do badania zakwalifikowano 63 rodziny (rodzice i syn alkoholik). Zebrano wywiad dotyczący uzależnienia (SSAGA, AUDIT) oraz przeprowadzono ocenę skalami: MMSE, depresji Becka, lęku Hamiltona, typologii Lescha. Przeprowadzono badanie smaku za pomocą testów oceniających wrażliwość na smak słodki oraz badania węchu, a także badanie polimorfizmów genu receptora DRD2: egzon 8, rejon promotora, TaqI A1.

Wyniki: Nie stwierdzono zależności pomiędzy przynależnością do określonej klasyfikacji alkoholizmu a preferencją sacharozy wśród alkoholików. Wykazano zależność ($p = 0,048$) pomiędzy cechą *sweet liking* ojców i synów. Wykazano zależność ($p = 0,0378$) pomiędzy preferencją sacharozy probandów a preferencją sacharozy nieuzależnionych ojców. Wykazano zależność pomiędzy występowaniem allele TaqI A1 a preferencją sacharozy wśród alkoholików ($p = 0,0016$). Stwierdzono występowanie korelacji między dystrybucją alleli oraz genotypu polimorfizmu TaqI genu receptora DRD2 a preferencją sacharozy wśród alkoholików ($p = 0,008$). Podobnych zależności nie wykazano w odniesieniu do rodziców. Nie wykazano zależności w odpowiedzi hedonistycznej na roztwory sacharozy w odniesieniu do pozostałych badanych polimorfizmów genu receptora DRD2 zarówno u probandów, jak i rodziców.

H a s ł a: typologia alkoholizmu – zależność alkoholowa – preferencja sacharozy – dopamina.

Wstęp

Etiologia uzależnienia od alkoholu (zespół zależności alkoholowej – ZZA) związana jest zarówno z czynnikami genetycznymi, jak i środowiskowymi [1]. Z badań adopcyjnych i badań bliźniąt wynika, iż wpływ czynników genetycznych (model wielogenowy) na rozwój uzależnienia sięga 50%. Powszechnie uważa się, że aktywacja ośrodkowego układu dopaminergicznego związana jest z poszukiwaniem bodźców nagradzających (w tym substancji uzależniających) oraz częściowo z samym działaniem nagradzającym tych bodźców. W etiopatogenezie ZZA rozpatruje się udział genu dla receptora dopaminowego DRD2 [2]. Poza cechami wspólnymi dla osób uzależnionych (np. spożywanie znacznych ilości alkoholu, utrata kontroli nad piciem) opisano wiele cech fenotypowych, które zasadniczo odróżniają poszczególnych pacjentów. Znalazło to swój wyraz w typologiach alkoholizmu, m.in. wg Lescha i Cloningera, których praktycznym celem – niezależnie od porządkowania obrazu psychopatologicznego i prób wyjaśniania etiopatogenezy – jest lepszy dobór terapii i bardziej precyzyjne określanie rokowania. W klasyfikacji Lescha wyróżniono 4 podgrupy osób uzależnionych od alkoholu: typ I – okazjonalne używanie alkoholu przechodzi w nawykowe, dochodzi do szybkiej utraty kontroli, alkohol jest spożywany w celu zapobieżenia objawom abstynencyjnym, brak jest motywacji do leczenia (pojawia się ona dopiero w momencie poważnych

powikłań zdrowotnych – majaczenie alkoholowe, padaczka), charakterystyczne jest występowanie alkoholizmu w rodzinie. U pacjentów zaliczanych do typu I zakłada się istnienie silnej biologicznej predyspozycji. Typ II (lękowy) – pacjenci spożywają alkohol z powodu jego działania zmniejszającego lęk. Używają alkoholu jako środka do „samoleczenia” w sytuacjach trudnych i konfliktowych. Typ III (depresyjny) – pacjenci nadużywają alkoholu w celu poprawy nastroju, ale także z uwagi na jego efekt nasenny. Typ IV (organiczny) – pacjenci ze zmianami OUN przed 14. r.ż., znaczenie mają przede wszystkim upośledzenie umysłowe lub uszkodzenie mózgu [3]. W klasyfikacji Cloningera wyróżniono 2 typy alkoholizmu. Typ 1 (z wyraźnym wpływem środowiskowym) dotyczy zarówno kobiet, jak i mężczyzn, zaliczają się do niego osoby, u których uzależnienie rozwinęło się po 25. r.ż. (w okresie dorosłości). Występują w nim długotrwałe ciągi alkoholowe z naprzemiennymi okresami abstynencji, pozbycie się uczucia odpowiedzialności w trakcie ciągu, występowanie silnego poczucia winy oraz zjawisko przejścia ze słabo nasilonego do gwałtownego spożywania alkoholu, z możliwością wystąpienia poalkoholowego uszkodzenia wątroby. Typ 2 (dziedziczony w linii męskiej), dotyczący głównie młodych mężczyzn w okresie adolescencji lub wczesnej dorosłości, u których bardzo często mają miejsce konflikty z prawem, zatrzymania w areszcie, zachowania dysocjalne, awantury. Intensywność nadużywania alkoholu raczej nie wzrasta w okresie picia, jednak zwykle wymaga leczenia. W tej grupie charakterystyczne są problemy alkoholowe u ojców osób klasyfikowanych [4]. Jedną z cech fenotypowych intensywnie badanych w ostatnich latach w kontekście ZZA jest wzmożona wrażliwość na nagradzające działanie smaku słodkiego (*sweet liking*) [5, 6, 7, 8, 9, 10].

Celem pracy było określenie powiązań między fenotypem *sweet liking*, podtypem alkoholizmu wg Lescha i/lub Cloningera oraz zmiennością wariantów polimorficznych genu DRD2. W badaniach postawiono hipotezę ogólną zakładającą, iż preferencja stężonych roztworów sacharozy (fenotyp *sweet liking*) może być markerem endofenotypu charakterystycznego dla alkoholizmu uwarunkowanego rodzinnie, z przewagą czynników genetycznych wpływających na funkcjonowanie układu dopaminergicznego.

Material i metody

Do badań zakwalifikowano 63 pełne rodziny, tzw. triosy (osoba uzależniona i rodzice). Osoby uzależnione zakwalifikowane do badania spełniały kryteria zespołu uzależnienia od alkoholu wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób [11] oraz zachowywały co najmniej 7-dniową abstynencję bez objawów odstawienia. Z badań zostały wyłączone osoby, które wcześniej cierpiały na chorobę psychiczną lub uzależnienie inne niż alkoholowe (poza nikotynizmem). Wykluczone z badania były także osoby, u których w ciągu ostatnich 30 dni przed badaniem miało miejsce przynajmniej

jedno z następujących zdarzeń: zaburzenia psychotyczne, zaburzenia węchu i/lub smaku, zaostrzenie choroby somatycznej wymagające istotnej zmiany leczenia lub hospitalizacji.

Badania genetyczne

U wszystkich osób biorących udział w badaniu dokonano analizy następujących polimorfizmów receptora dopaminergicznego D2 (DRD2) RFLP 11p22-p23:region promotora, egzon 8, 3'-UTR Taq IA.

Skale psychometryczne

Probandzi zostali przebadani, zastosowane zostały następujące skale i testy psychometryczne:

1. Kwestionariusz SSAGA [12].
2. Krótka skala oceny stanu umysłowego (*the mini-mental state examination*) – MMSE [13].
3. Skala depresji Becka (*beck depression inventory manual*) [14].
4. Skala lęku Hamiltona (*anxiety rating scale*) [15].
5. Skala przyjemności Snaitha–Hamiltona [16].
6. Kwestionariusz oceny pacjentów uzależnionych od alkoholu wg typologii Lescha [3].

Historia uzależnienia u rodzin probandów została oceniona testem AUDIT [17].

Badanie węchu

Badanie węchu stanowiło kontrolę możliwych różnic w ogólnej wrażliwości sensorycznej badanych grup [18]. Istnieje wyraźna korelacja pomiędzy oceną hedonistyczną oraz oceną intensywności badanych roztworów a prawidłowym węchem. W badaniach stosowany był test identyfikacji zapachów z baterii Sniffin' Sticks–Olfactory (Sniffin' Sticks-Olfactory Test, producent: Burghardt, Wedel, Niemcy) [19, 20]. Każdy uczestnik otrzymał do identyfikacji 16 penów o różnych zapachach.

Badanie smaku

Uczestnicy badania powstrzymywali się od jedzenia, picia i palenia papierosów przez co najmniej godzinę przed badaniem. Cała procedura została poddana walidacji w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, wykazując bardzo wysoką rzetelność „z testu na test” (wg niepublikowanych danych Bieńkowskiego i wsp. wartości współczynników korelacji dla ocen na skalach VAS – *visual analog scale* – > 0,9;). Na początku badania każdy uczestnik otrzymał wodę destylowaną w jednorazowym kubku do dokładnego wypłukania ust w celu przyzwyczajenia się do smaku wody, tzn. neutralnego bodźca „odniesienia”. Następnie, bezpośrednio na grzbiet języka, podano próbki roztworów sacharozy (n = 8) z jednomililitrowych strzykawek jednorazowych. Uczestnicy rozprawdzali próbki po całej jamie ustnej, a następnie oceniali, na skalach VAS, „intensywność” (od 0 = bardzo słaby do 100 = bardzo mocny) i „przyjemność” (od –50 = bardzo nieprzyjemny do 50 = bardzo przyjemny) związaną z ich

smakiem. Próbki podawane były co 60–90 s. Między pierwszą a drugą serią, tj. między próbkami nr 4 i 5, odpoczywali ok. 5 min. Bodźcem neutralnym była woda destylowana (0% roztwór sacharozy). Kolejne jednomililitrowe próbki to: próbka 1 = 0% roztwór sacharozy, próbka 2 = 1% roztwór sacharozy, próbka 3 = 10% roztwór sacharozy, próbka 4 = 30% roztwór sacharozy, próbka 5 = 0% roztwór sacharozy, próbka 6 = 1% roztwór sacharozy, próbka 7 = 10% roztwór sacharozy, próbka 8 = 30% roztwór sacharozy [5, 21].

Wyniki badania smaku i węchu

Osoby preferujące najwyższe stężenie sacharozy (średnie oceny hedonistyczne z dwóch serii) sklasyfikowane zostały jako *sweet likers* (s.l.), pozostałe osoby jako *sweet dislikers* (s.d.). Ponadto analizie zostały poddane wartości ze skal VAS. Ocena intensywności roztworów sacharozy służyła do wykluczenia deficytów sensorycznych, które mogłyby wpływać na ocenę roztworów sacharozy pod względem hedonistycznym. Normy dla identyfikacji próbek zapachowych zależą od wieku. Dla osób dorosłych rasy kaukaskiej do 50. r.ż. norma wynosi $14,7 \pm 1,2$, zaś powyżej tego wieku – $13,7 \pm 1,5$ [19, 22]. Można przyjąć, iż trafność odpowiedzi < 10 pkt świadczy o uszkodzeniu węchu, a wynik < 4 pkt świadczy o całkowitej anosmii.

Metody statystyczne

Analiza statystyczna uzyskanych wyników została przeprowadzona za pomocą programu komputerowego Statistica oraz SPSS 9.0 for Windows. Częstość genotypów określono, stosując test χ^2 Pearsona. Częstość alleli możliwa była do oceny przy zastosowaniu analizy dokładnego prawdopodobieństwa Fishera. W analizach statystycznych poziom istotności (p) wynosił 0,05 lub mniej. Do analizy związków pomiędzy badanymi polimorfizmami genu receptora DRD2 a badanymi cechami genotypowymi lub neurofizjologicznymi zastosowano test ANOVA. W analizie związków pomiędzy zmiennymi ciągłymi użyto korelacji rang Spearmana. Do oceny poprawności prawa Hardy'ego–Weinberga użyto pakietu statystycznego SAS (SAS 6.03 Edition for Windows). Przekazywanie poszczególnych polimorfizmów w rodzinie ocenione zostało metodą TDT (*transmission disequilibrium test*) [23].

Wyniki

Nie wykazano jakichkolwiek zależności w ocenie hedonistycznej roztworów sacharozy przy porównaniu ze sobą poszczególnych typów alkoholizmu wg Lescha i Cloningera probandów. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę powiązań pomiędzy preferencją sacharozy rodziców a preferencją sacharozy probantów (tab. 1).

Wykazano zależność ($p = 0,04508$) pomiędzy preferencją sacharozy przez rodziców a preferencją sacharozy przez alkoholików bez względu na obecność lub brak uzależnienia rodziców. W przypadku, gdy żadne z rodziców nie

Tabela 1. Analiza zależności pomiędzy preferencją sacharozy rodziców a preferencją sacharozy probandów bez względu na uzależnienie rodziców
 Table 1. Correlation between sucrose preference in parents and probands regardless of addiction in parents

Rodzice Parents	<i>Sweet likers</i>		<i>Sweet dislikers</i>		Razem Total
	liczebność number	udział / percentage (%)	liczebność number	udział / percentage (%)	
0 – żaden None	3	23,08	10	76,92	13
1 rodzic 1 parent	13	65,00	7	35,00	20
2 rodziców 2 parents	17	58,62	12	41,38	29
Razem Total	33	–	29	–	62
χ^2 Pearsona / Pearson's χ^2	6,20	–	df = 2	–	p = 0,04508
R rang Spearmana / Spearman's R rank	-0,20	–	t = -1,591	–	p = 0,11686

Tabela 2. Analiza zależności pomiędzy preferencją sacharozy ojca a preferencją sacharozy syna bez względu na uzależnienie ojca
 Table 2. Correlation between sucrose preference in father and son regardless of addiction of father

Ojciec Father	Syn <i>sweet liker</i> Son of sweet liker		Syn <i>sweet disliker</i> Son of sweet disliker		Razem Total
	liczebność number	udział / percentage (%)	liczebność number	udział / percentage (%)	
<i>Sweet liker</i>	25	62,50	15	37,50	40
<i>Sweet disliker</i>	8	36,36	14	63,64	22
Razem / Total	33	–	29	–	62
χ^2 Pearsona / Pearson's χ^2	3,89	–	df = 1	–	p = 0,04845
R rang Spearmana / Spearman's R rank	0,25	–	t = 2,0054	–	p = 0,04944

Tabela 3. Analiza zależności pomiędzy preferencją sacharozy probandów a preferencją sacharozy niezależnych ojców (punkt odcięcia ≥ 10 w skali AUDIT)

Table 3. Correlation between sucrose preference in probands and non-addicted fathers (cutoff point ≥ 10 on the AUDIT scale)

Ojciec Father	Syn <i>sweet liker</i> Son of sweet liker		Syn <i>sweet disliker</i> Son of sweet disliker		Razem Total
	liczebność number	udział percentage (%)	liczebność number	udział percentage (%)	
<i>Sweet liker</i>	23	63,89	13	36,11	36
<i>Sweet disliker</i>	7	35,00	13	65,00	20
Razem / Total	30	–	26	–	56
χ^2 Pearsona / Pearson's χ^2	4,31	–	df = 1	–	p = 0,03780
R rang Spearmana / Spearman's R rank	0,28	–	t = 2,1230	–	p = 0,03835

jest s.l., 23,08% z nich ma synów s.l., a 76,92% synów s.d. W przypadku, gdy jedno z rodziców jest s.l., to 65% z nich ma synów s.l., a 35% z nich ma synów s.d. W przypadku, gdy oboje rodzice byli s.l., wówczas 58,62% ich synów było s.l., a 41,38% ich synów było s.d. Również w przypadku analizy zależności pomiędzy preferencją sacharozy ojca a preferencją sacharozy syna (tab. 2) wykazano zależność ($p = 0,04845$); 62,5% ojców s.l. miało synów s.l., a 37,5% ojców s.l. miało synów s.d.; 36,36% ojców s.d. miało synów s.l., a 63,64% ojców s.d. miało synów s.d.

W ocenie zależności pomiędzy preferencją sacharozy probandów a preferencją sacharozy niezależnych ojców (tab. 3) wykazano zależność ($p = 0,03780$); 63,89% niezależnych ojców s.l. ma synów s.l., a 36,11%

niezależnych ojców s.l. ma synów s.d.; 35% niezależnych ojców s.d. ma synów s.l., a 65% niezależnych ojców s.d. ma synów s.d.

W analizie zależności pomiędzy preferencją sacharozy probandów a preferencją sacharozy uzależnionych ojców nie wykazano zależności zarówno w przypadku obecności cechy s.l. u ojców, jak i w sytuacji braku tej cechy, czyli obecności cechy s.d. u ojców. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę zależności pomiędzy uzależnieniem ojca a preferencją sacharozy syna. W badaniu nie wykazano związku pomiędzy preferencją sacharozy syna a uzależnieniem ojca (bez względu na preferencję sacharozy ojca). Następnie analizowano założenie, iż związek między fenotypem s.l. i uzależnieniem od alkoholu jest uwarunkowany

Tabela 4. Zależność pomiędzy dystrybucją alleli określonych polimorfizmów genu receptora DRD2 rejonu TaqI A a preferencją sacharozy u probandów

Table 4. Correlation between allele distribution of some polymorphisms of the DRD2 gene in the TaqI A locus and sucrose preference in probands

TaqI A	Sweet likers		Sweet dislikers		Razem Total
	liczebność number	udział percentage (%)	liczebność number	udział percentage (%)	
A1	23	76,67	7	23,33%	30
A2	41	43,62	53	56,38%	94
Razem / Total	64	–	60	–	124
χ^2 Pearsona / Pearson's χ^2	9,95	–	df = 1	–	p = 0,00161
χ^2 Yatesa / Yates χ^2	8,67	–	df = 1	–	p = 0,00324
R rang Spearmana / Spearman's R rank	0,28	–	t = 3,2618	–	p = 0,00144

Tabela 5. Zależność pomiędzy dystrybucją genotypów określonych polimorfizmów genu receptora DRD2 TaqI A a preferencją sacharozy wśród probandów

Table 5. Correlation between distribution of some genotypes of the TaqI A polymorphism of the DRD2 receptor gene and sucrose preference in probands

Taq IA	Sweet likers		Sweet dislikers		Razem Total
	liczebność number	udział percentage (%)	liczebność number	udział percentage (%)	
A1A2	15	46,88	7	23,33	22
A1A1	4	12,50	0	0,00	4
A2A2	13	40,63	23	76,67	36
Razem / Total	32	–	30	–	62
χ^2 Pearsona / Pearson's χ^2	9,63	–	df = 2	–	p = 0,00810
χ^2 NW / NW χ^2	11,27	–	df = 2	–	p = 0,00357

genetycznie poprzez dziedziczenie odmienności funkcjonowania układu dopaminergicznego.

Stwierdzono zależność pomiędzy występowaniem określonych alleli polimorfizmu Taq IA genu receptora DRD2 a preferencją sacharozy wśród alkoholików ($p = 0,00161$). Wykazano częstsze występowanie alleli A1 u probandów będących s.l. (76,67% vs 23,33%) oraz częstsze występowanie alleli A2 u probandów s.d. (56,38% vs 43,62%) – tabela 4. Poza tym stwierdzono zależność pomiędzy występowaniem określonych genotypów polimorfizmu Taq IA genu receptora DRD2 a preferencją sacharozy wśród alkoholików ($p = 0,00810$). Wykazano częstsze występowanie genotypu A2A2 u probandów będących s.d. (76,67% vs 40,63%), częstsze występowanie genotypu A1A2 u probandów będących s.l. (46,88% vs 23,33%). Nie stwierdzono występowania genotypu A1A1 u probandów będących s.d. w odróżnieniu od probandów będących s.l., gdzie genotyp ten występował u 12,5% badanych (tab. 5).

Nie stwierdzono w analizie jakichkolwiek statystycznie istotnych zależności pomiędzy występowaniem określonych alleli, genotypów polimorfizmu egzonu 8 czy rejonu promotora a preferencją sacharozy wśród probandów. W dalszej kolejności przeprowadzona została podobna analiza polimorfizmów genu receptora DRD2 rejonu promotora,

egzonu 8, TaqIA rodziców. Na podstawie analiz częstości występowania alleli, genotypów i haplotypów wymienionych polimorfizmów nie stwierdzono różnic w ich dystrybucji wśród rodziców w zależności od obecności lub braku cechy s.l.

Dyskusja

W przeprowadzonej analizie poszukiwano powiązań pomiędzy przynależnością do określonego podtypu alkoholizmu wg Lescha lub Cloningera a obecnością cechy s.l. u probandów. Ogółem przebadano 63 osoby. W przypadku klasyfikacji Lescha nie stwierdzono zależności pomiędzy preferencją sacharozy a przynależnością do określonego podtypu alkoholizmu. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku analizy typologii Cloningera. Następnie oceniano związek pomiędzy preferencją sacharozy probandów a preferencją sacharozy ojców. Wykazano zależność ($p = 0,04845$) pomiędzy preferencją sacharozy ojców (bez względu na ich uzależnienie) a preferencją sacharozy synów. Poza tym wykazano również zależność ($p = 0,03780$) pomiędzy preferencją sacharozy probandów a preferencją sacharozy niezależnionych ojców, a także zależność

przy porównaniu synów z rodzicami łącznie ($p = 0,04508$). Wydaje się jednak, iż ta istotność statystyczna miała przede wszystkim związek z zależnościami ojca i syna, ponieważ nie wykazano istotności statystycznej przy porównaniu matek i synów ($p = 0,41433$). Wyniki te mogą wskazywać, iż preferencja wysokich stężeń sacharozy dziedziczy się w linii męskiej. Przeprowadzona w tej części analiza badań nie ma odpowiedników w dostępnym piśmiennictwie. Może mieć to związek z problemami w rekrutacji grupy badanej, które to trudności napotkano również w tej pracy. Były one przede wszystkim związane z uwarunkowaniami dyskwalifikującymi poszczególnych uczestników z badania, czyli np. zgoda uczestników na przeprowadzenie badania, wiek badanych rodziców i związane z tym deficyty poznawcze, obciążenia internistyczne, niepełne rodziny. W przeprowadzonych badaniach narzędziem przesiewowym używanym do oceny uzależnienia rodziców była skala AUDIT. Zgodnie z doniesieniami literaturowymi za wartość świadcząca o możliwości uzależnienia rodziców przyjęto wynik ≥ 10 pkt [17, 24]. W tej sytuacji kryteria uzależnienia od alkoholu spełniało jedynie 8 rodziców (7 ojców i 1 matka), z których analizie preferencji poddano 6 ojców, nie biorąc pod uwagę matek z racji małej liczebności grupy. W analizie nie wykazano zależności pomiędzy uzależnieniem ojca a obecnością cechy s.l. u syna. W opracowaniu *Kampov-Polevova i wsp.* z 2001 r. postawiono pytanie, czy korelacja pomiędzy preferencją wysoko stężonych roztworów sacharozy a uzależnieniem od alkoholu ma tło genetyczne, czy jest związana z wpływem etanolu na zmysł smaku. W przeprowadzonej analizie wykazano, iż osoby z obciążeniem rodzinnym bez względu na przynależność do danej grupy (badana czy kontrolna) 3-krotnie częściej wybierały wysoko stężone roztwory sacharozy w porównaniu do badanych bez obciążeń rodzinnych. W pracy własnej również wykazano, że samo nadużywanie alkoholu determinowało wybór wysoko stężonych roztworów sacharozy [5]. W kolejnych badaniach tego autora przeprowadzono porównanie pomiędzy preferencją sacharozy przez dorosłe dzieci w zależności od obciążenia alkoholizmem ojca. Uzyskane wyniki pokazały, iż osoby z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku alkoholizmu ojca (FH+) 2,5-krotnie częściej przejawiały cechę s.l. (preferencja stężeń 0,83 M) w porównaniu do osób bez takich obciążeń (FH-). Poza tym wykazano, iż osoby (FH-) uważały dwa najniższe stężenia słodkich roztworów (0,05 i 0,1 M) jako neutralne w odróżnieniu od (FH+), którzy oceniali je jako nieprzyjemne [6]. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych przez *Wrońskiego i wsp.* [25] oceniono zależność pomiędzy odpowiedzią smakową na roztwory sacharozy i uzależnieniem od alkoholu, poza tym rozpatrywano wpływ obciążenia rodzinnego na odpowiedź smakową badanych. Nie wykazano wpływu uzależnienia na preferencję roztworów sacharozy w porównaniu z grupą kontrolną. Potwierdzono, iż liczba alkoholików przejawiających cechę s.l., obciążonych wywiadem rodzinnym w kierunku uzależnienia jest statystycznie istotnie wyższa niż w grupie alkoholików s.l.

bez obciążeń rodzinnych (77,3% vs 47,8%; $p < 0,05$). Wyniki badań własnych są zgodne z badaniami *Ścińskiej i wsp.* [10], którzy porównali odpowiedź na 4 podstawowe smaki (słodki, gorzki, kwaśny i słodki) pomiędzy synami obciążonymi alkoholizmem ojca a odpowiednio dobraną grupą kontrolną bez takich obciążeń. W wynikach badań nie znaleziono związku pomiędzy uzależnieniem ojca a wzmożoną preferencją sacharozy przez syna, a także nie wykazano takiej zależności w odczuwaniu smaku gorzkiego. Okazało się jednak, iż pozytywny wywiad rodzinny skutkuje wyższą oceną intensywności mało stężonych kwaśnych roztworów ($p < 0,01$) w porównaniu do grupy kontrolnej oraz wyraźną oceną awersyjną roztworów słonych w porównaniu do grupy kontrolnej ($p < 0,01$). Na podstawie tych danych zasugerowano, iż wyniki opracowania wskazują na wyraźny związek pomiędzy odpowiedzią awersyjną na smak słony a rodzinną historią uzależnienia. Należy jednak pamiętać, iż opisane powyżej badanie różniło się od badania przeprowadzonego w pracy własnej. Przede wszystkim średnia wieku badanej grupy przez *Ścińską i wsp.* wynosiła $15,4 \pm 0,9$ lat, natomiast średnia wieku grupy alkoholików w pracy własnej $34,38 \pm 8,12$ lat, co mogło mieć wpływ na ocenę roztworów sacharozy. Zgodnie z wcześniejszymi opracowaniami wiadomo, iż preferencja roztworów sacharozy maleje z wiekiem. Dzieci w wieku 10 lat preferują wyższe stężenia sacharozy niż osoby w wieku 15 lat, a obie z tych grup wiekowych preferują wyższe stężenia niż osoby dorosłe w wieku ok. 25 lat. Mogło to więc wpłynąć na właściwą reaktywność na smak, która nie była jeszcze w pełni wykształcona [26], poza tym na jej rozwój mogło mieć również oddziaływać środowisko, w którym dorastali (status materialny, rodziny, uboższa dieta itd). W omawianym badaniu badani otrzymywali do oceny 4 odmienne smaki, co również mogło wpływać na zmienioną odpowiedź hedonistyczną w stosunku do prezentowanych roztworów. Kolejną pracą pozostającą w zgodzie z wynikami tego opracowania jest praca *Boguckiej-Bonikowskiej i wsp.* [9], w której ponownie badano odpowiedź na cztery podstawowe smaki, a także analizowano wpływ uzależnienia od alkoholu ojca na preferencje roztworów sacharozy uzależnionego syna. Ocena przyjemności z odczuwanego smaku słodkiego zmieniała się wraz ze zmianą koncentracji roztworów sacharozy, podobnie jak w przypadku roztworów słonych i gorzkich ($p < 0,05$), nie wykazano takiego związku w przypadku roztworów kwaśnych ($p > 0,05$). W pracy nie wykazano jakiegokolwiek różnicy w proporcjach s.l. przy porównaniu osób z obecnością lub brakiem obciążenia rodzinnego (zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, $p > 0,05$). Badanie nie potwierdziło tezy *Smitha* [27], iż alkoholicy mają wyższy próg odczuwania smaku gorzkiego, jednak należy tutaj mieć na uwadze zupełnie odmienną procedurę badawczą. Wyniki pracy nie potwierdziły doniesień *Ścińskiej i wsp.* [10] sugerujących, iż alkoholicy (FH+) różnią się od grupy kontrolnej wyraźną oceną awersyjną roztworów chlorku sodu oraz wyższą oceną intensywności mało stężonych kwaśnych. Również podobne wyniki do wyników własnych uzyskali

Agabio i wsp. [28], którzy wskazali na brak różnic w ilościach wypijanych roztworów sacharozy pomiędzy liniami szczurów preferujących alkohol (sP) a liniami nieprzejawiającymi takich skłonności (sNP). Układ nagrody jest układem, w którego funkcjonowanie są zaangażowane przede wszystkim szlaki nerwowe związane z funkcjonowaniem przekąźnictwa dopaminergicznego. Należy jednak pamiętać, iż poza nimi ważną rolę w jego funkcjonowaniu odgrywa przekąźnictwo opioidergiczne, a także układy działające poprzez neurony serotoninowe, kannabinoidowe i GABA. Ich działanie może się sprowadzać do wpływu na działanie receptorów dopaminergicznych, jak też modyfikować metabolizm dopaminy [29]. Przy obecnym stanie wiedzy bierze się pod uwagę istnienie trzech systemów nagradzających:

1. VTA (system zlokalizowany w okolicach pola brzuszno-nakrywki) związany z pozytywnymi wzmocnieniami oraz wpływający na poszukiwanie substancji.

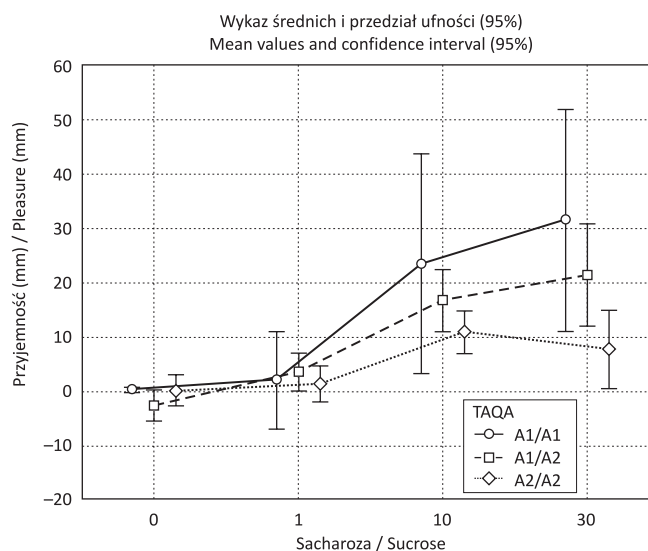
2. Układ okołokomorowy odpowiedzialny za unikanie i wzmocnienia negatywne.

3. Obszar nigrostriatalny, który odgrywa rolę w przyjmowaniu posiłków.

Istnieje wiele doniesień mówiących o związkach pomiędzy zaburzeniami transmisji dopaminergicznej a uzależnieniem od alkoholu. Zarówno alkohol, jak i słodkie substancje powodują wśród zwierząt laboratoryjnych aktywację zakończeń dopaminergicznych w obrębie struktur limbicznych, dzięki czemu mogą zwiększać stężenie dopaminy w mózgowiu. Szczury, które otrzymywały do picia w powtarzający się sposób 0,3 M roztwór glukozy, miały zwiększony obrót dopaminy w porównaniu z tymi, które otrzymywały do picia wodę [30]. Istnieją doniesienia mówiące o tym, iż związki blokujące przekąźnictwo dopaminowe mogą w selektywny sposób zmniejszać spożycie słodkich roztworów przez zwierzęta [31]. Tak więc można stwierdzić, iż zmiany w transmisji dopaminergicznej związane z czynnikami genetycznymi (mutacje genu dla receptora D2) mogą mieć wpływ na różnicę w nagradzającym działaniu alkoholu i substancji słodkich, co może prowadzić do korelacji pomiędzy preferencją wysokich stężeń sacharozy a rodzinnym występowaniem alkoholizmu wśród mężczyzn [25, 32]. W świetle przedstawionych powyżej faktów przeprowadzono w grupie wszystkich objętych badaniem osób analizę powiązania określonych polimorfizmów genu receptora DRD2 a preferencją smaku słodkiego.

Badania probandów

W przeprowadzonych badaniach probandów analizowano polimorfizmy DRD2 (egzon 8, TaqIA, promotor). Poszukiwano związków pomiędzy zmiennością genetyczną polimorfizmów receptora dopaminergicznego a odpowiedzią hedonistyczną badanych na wzrastające stężenia sacharozy. Wykazano zależność pomiędzy występowaniem alleli A1 TaqIA a preferencją sacharozy wśród probandów ($p = 0,00161$). Stwierdzono występowanie statystycznie istotnej zmiany w dystrybucji genotypu polimorfizmu Taq IA genu receptora DRD2 a preferencją sacharozy wśród



Ryc. 1. Zależność pomiędzy odpowiedzią hedonistyczną na wzrastające stężenia sacharozy a określonymi genotypami TaqI A probandów

Fig. 1. Correlation between the hedonistic response to rising concentrations of sucrose and TaqI A genotypes in probands

alkoholików ($p = 0,00810$). Wykazano asocjację pomiędzy występowaniem określonych genotypów Taq IA a oceną hedonistyczną roztworów przez synów (ryc. 1). Obecność w genotypach alleli z TaqIA jest determinantą odpowiedzi na smak słodki. Każdy dodatkowy allel A1 podwyższa odpowiedź hedonistyczną na dwa najwyższe stężenia sacharozy.

Można również spojrzeć na tę sytuację w sposób odwrotny, kiedy to każdy dodatkowy allel A2 obniża odpowiedź hedonistyczną w dwóch najwyższych stężeniach sacharozy. Rola allela A1 TaqIA może wynikać z dwóch przyczyn. Po pierwsze może tu występować zjawisko tzw. upośledzonego syndromu nagrody (*reward deficiency syndrome*) [33]. Przyjmuje się, że w związku z tym, iż na funkcjonowanie układu nagrody ma wpływ kilka układów modulujących, określona kombinacja polimorfizmów genów kodujących proteiny dla neuroprzekazników może skutkować nieprawidłowym jego działaniem i deficytami neuroprzekąźnictwa. Poprzez ten mechanizm dochodzić może do niedostatecznej stymulacji powodowanej przez nagrody naturalne, takie jak jedzenie czy seks, i w końcowym efekcie poprzez poszukiwanie innych, silniejszych wrażeń prowadzić do uzależnienia. W badaniach własnych nie wykazano zależności pomiędzy występowaniem alleli A1 a ilościami spożywanego alkoholu, dłużej trwających ciągów, wypalaniem większej ilości papierosów czy wreszcie wyższego poziomu BMI (w kontekście dostymulowywania się dodatkowymi posiłkami). Istnieje jednak wiele doniesień w piśmiennictwie na temat związków polimorfizmu TaqIA, w tym głównie alleli A1, z alkoholizmem, uzależnieniem od narkotyków, paleniem papierosów, hazardem czy otyłością [34, 35]. Po drugie, może występować zjawisko odwrotne, tzn. nie występuje tutaj deficyt neuroprzekąźnictwa, natomiast dochodzi do sytuacji, gdzie wraz ze wzrostem stężeń sacharozy wzrasta odczuwanie przyjemności. Doświadczenia takie były wykonywane na szczurach.

Pokazano tam liniową zależność pomiędzy podawaniem roztworów, w których wzrastało stężenie sacharozy, a wzrostem przepływu i stężeń dopaminy w jądrze półleżącym [30]. Może to być bardzo niebezpieczne zjawisko, ponieważ przekładając to na sytuację, kiedy podobne jak te powstające przy ocenianiu słodkich roztworów sacharozy doznania będą występowały, np. podczas przyjmowania różnorodnych substancji psychoaktywnych, prowadzić to może w prostej linii do wzrostu ilości wypijanego alkoholu czy ilości przyjmowanych narkotyków, pozbawiając chorego jakiegokolwiek motywacji do zaprzestania ich używania, powodując poważne szkody zdrowotne, społeczne itd. Z przeprowadzonej analizy wynika, iż istnieje wyraźny związek pomiędzy cechą s.l. probandów a polimorfizmem TaqIA. Natomiast zarówno marker genetyczny, który stanowi w tym przypadku polimorfizm TaqIA, jak i marker psychofizjologiczny, który stanowi obecność cechy s.l., nie są dodatkowymi markerami endofenotypu związanego z typologiami Lescha lub Cloningera.

Wnioski

1. W przedstawionej pracy nie znaleziono związków pomiędzy przynależnością probandów do określonego podtypu alkoholizmu dziedzicznego rodzinnie (typ I wg Lescha, typ 2 wg Cloningera) a preferencją wysokich stężeń sacharozy (cecha *sweet liking*).

2. Wykazano statystycznie istotną zależność pomiędzy preferencją wysokich stężeń sacharozy przez synów a preferencją tych roztworów przez ojców. Probandzi kwalifikowani jako *sweet likers* posiadali częściej ojców kwalifikowanych jako *sweet likers*.

3. Nie wykazano związku cechy *sweet liking* synów z uzależnieniem ojca, ani z jednoczesnym występowaniem u ojca uzależnienia i preferencji wysokich stężeń sacharozy, jakkolwiek badania dotyczyły małej grupy osób.

4. W opracowaniu wykazano statystycznie istotną asocjację pomiędzy występowaniem określonych alleli TaqIA a preferencją sacharozy u synów. Obecność allela A1 determinowała odpowiedź hedonistyczną na dwa najwyższe stężenia sacharozy. Podobnych zależności nie wykazano w odniesieniu do rodziców.

5. Nie wykazano zależności w odpowiedzi hedonistycznej na roztwory sacharozy w odniesieniu do pozostałych badanych polimorfizmów genu receptora DRD2 zarówno u probandów, jak i rodziców.

Piśmiennictwo

1. *Samochowiec A., Mordasiewicz A., Arentowicz G., Samochowiec J.*: Addiction pathogenesis in genetic research. *Psychiatria*. 2005, 2, 9–18.
2. *Samochowiec J., Kucharska-Mazur J., Grzywacz A., Jabłonski M., Rommelspacher H., Samochowiec A. et al.*: Family-based and case-control study of DRD2, DAT, 5-HTT, COMT genes polymorphisms in alcohol dependence. *Neurosci Lett*. 2006, 410, 1–5.

3. *Lesch O.M., Kefer J., Lentner S., Mader R., Marx B., Musalek M. et al.*: Diagnosis of chronic alcoholism- classificatory problems. *Psychopathology*. 1990, 23, 88–96.
4. *Cloninger C.R., Sigvardsson S., Gilligan S., von Knorring A., Reich T., Bohman M.*: Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism. *Adv Alcohol Subst Abuse*. 1988, 7, 3–16.
5. *Kampov-Polevoy A.B., Tsoi M.V., Zvartau E.E., Neznanov N.G., Khalitov E.*: Sweet liking and family history of alcoholism in hospitalized alcoholic and non-alcoholic patients. *Alcohol Alcohol*. 2001, 36, 165–170.
6. *Kampov-Polevoy A.B., Garbutt J.C., Khalitov E.*: Family history of alcoholism and response to sweets. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003, 27, 1743–1749.
7. *Kampov-Polevoy A.B., Ziedonis D., Steinberg M.L., Pinsky I., Krejci J., Eick C. et al.*: Association between sweet preference and paternal history of alcoholism in psychiatric and substance abuse patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003, 27, 1929–1936.
8. *Kranzler H.R., Sandstrom K.A., Van Kirk J.*: Sweet taste preference as a risk factor for alcohol dependence. *Am J Psychiatry*. 2001, 158 (5), 813–815.
9. *Bogucka-Bonikowska A., Scinska A., Koros E., Polanowska E., Habrat B., Woronowicz B. et al.*: Taste responses in alcohol-dependent men. *Alcohol Alcohol*. 2001, 36, 516–519.
10. *Scinska A., Bogucka-Bonikowska A., Koros E., Polanowska E., Habrat B., Kukwa A. et al.*: Taste responses in sons of male alcoholics. *Alcohol Alcohol*. 2001, 36, 79–84.
11. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne. UWM „Vesalius”, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Kraków-Warszawa 1997, 74, 179–182.
12. *Samochowiec J., Kucharska-Mazur J., Grzywacz A., Pelka-Wysiecka J., Mak M., Samochowiec A. et al.*: Genetics of Lesch's typology of alcoholism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008, 32 (2), 423–427.
13. *Tombaugh T.N., McIntyre N.J.*: The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. 1992, 40 (9), 922–935.
14. *Beck A.T., Steer R.A., Beck J.S., Newman C.F.*: Hopelessness, depression, suicidal ideation, and clinical diagnosis of depression. *Suicide Life Threat Behav*. 1993, 23, 139–145.
15. *Bruss G.S., Gruenberg A.M., Goldstein R.D., Barber J.P.*: Hamilton Anxiety Rating Scale Interview guide: joint interview and test-retest methods for interrater reliability. *Psychiatry Res*. 1994, 53 (2), 191–202.
16. *Snaith R.P., Hamilton M., Morley S., Humayan A., Hargreaves D., Trigwell P.*: A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br J Psychiatry*. 1995, 167, 99–103.
17. *Bohn M.J., Babor T.F., Kranzler H.R.*: The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): validation of a screening instrument for use in medical settings. *J Stud Alcohol*. 1995, 56 (4), 423–432.
18. *Jones B.P., Butters N., Moskowitz H.R., Montgomery K.*: Olfactory and gustatory capacities of alcoholic Korsakoff patients. *Neuropsychologia*. 1978, 16, 323–337.
19. *Hummel T., Sekinger B., Wolf S.R., Pauli E., Kobal G.*: "Sniffin' Sticks": olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997, 22, 39–52.
20. *Hummel T., Konnerth C.G., Rosenheim K., Kobal G.*: Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001, 110, 976–981.
21. *Bogucka-Bonikowska A., Baran-Furga H., Chmielewska K., Habrat B., Scinska A., Kukwa A. et al.*: Taste function in methadone-maintained opioid-dependent men. *Drug Alcohol Depend*. 2002, 68, 113–117.
22. *Kobal G., Hummel T., Sekinger B., Barz S., Roscher S., Wolf S.*: "Sniffin' Sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*. 1996, 34 (4), 222–226.
23. *Schaid D.J.*: Transmission disequilibrium, family controls, and great expectations. *Am J Hum Genet*. 1998, 63 (4), 935–941.

24. Reinert D.F., Allen J.P.: The alcohol use disorders identification test: an update of research findings. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007, 31 (2), 185–199.
25. Wroński M., Skrok-Wolska D., Samochowiec J., Ziolkowski M., Swiecicki L., Bieńkowski P. et al.: Perceived intensity and pleasantness of sucrose taste in male alcoholics. *Alcohol Alcohol.* 2007, 42 (2), 75–79.
26. De Graaf C., Zandstra E.H.: Sweetness intensity and pleasantness in children, adolescents, and adults. *Physiol Behav.* 1999, 67, 513–520.
27. Smith S.E.: Taste thresholds in drug addicts and alcoholics. *Br J Addict Alcohol Other Drugs.* 1972, 67 (4), 317–321.
28. Agabio R., Carai M.A., Lobina C., Pani M., Reali R., Bourov I. et al.: Dissociation of ethanol and saccharin preference in sP and sNP rats. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000, 24 (1), 24–29.
29. Bozarth M.A.: Ventral tagmental reward system. In: *Brain Reward Systems and Abuse*. Eds: L. Orland, J. Engel. Raven Press, New York 1987, 1–17.
30. Hajnal A., Smith GP., Norgren R.: Oral sucrose stimulation increases accumbens dopamine in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004, 286, 31–37.
31. Leeb K., Parker L., Eikelboom R.: Effects of pimozide on the hedonic properties of sucrose: analysis by taste reactivity test. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991, 39, 895–901.
32. Kampov-Polevoy A.B., Eick C., Boland G., Khalitov E., Crews F.T.: Sweet liking, novelty seeking, and gender predict alcoholic status. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004, 28, 1291–1298.
33. Comings D.E., Blum K.: Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res.* 2000, 126, 325–341.
34. Nisoli E., Brunani A., Borgomainerio E., Tonello C., Dioni L., Briscini L. et al.: D2 dopamine receptor (DRD2) gene Taq1A polymorphism and the eating-related psychological traits in eating disorders (anorexia nervosa and bulimia) and obesity. *Eat Weight Disord.* 2007, 12 (2), 91–96.
35. Preuss U.W., Zill P., Koller G., Bondy B., Soky M.: D2 dopamine receptor gene haplotypes and their influence on alcohol and tobacco consumption magnitude in alcohol-dependent individuals. *Alcohol Alcohol.* 2007, 42 (3), 258–266.

RAFAL RUDZIŃSKI, JADWIGA BANACH

WPLYW DYMU PAPIEROSOWEGO NA PRZEBIEG I STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA PROCESU ZAPALNEGO W TKANKACH PRZYŻĘBIA*

THE EFFECT OF TOBACCO SMOKE ON THE COURSE AND SEVERITY OF INFLAMMATION IN PERIODONTAL TISSUES*

Zakład Periodontologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n med. *Jadwiga Banach*

Summary

Introduction: The spreading habit of smoking and the characteristic effects of components of tobacco smoke make nicotine the main etiologic factor of many diseases and the factor which modifies their course. Inflammation of periodontal tissues is included here.

The aim of this work was to investigate the effect of tobacco smoke on some clinical parameters of periodontal tissues in adults, habitual smokers of tobacco, who reported with chronic periodontitis, and whose general state of health was otherwise normal.

Material and methods: We enrolled 85 patients with chronic periodontitis. Patients who smoked tobacco since at least 5 years without interruption, 10 cigarettes per day or more, were allocated to one group. The control group consisted of 47 patients who never smoked. We analyzed the Approximal Plaque Index (API), the modified Sulcular Bleeding Index (mSBI), pocket depth, clinical attachment loss, and number of teeth lost due to periodontitis.

Results and conclusions: The results of clinical tests were analyzed with Statistica Pl version 7.1 software package. Our analysis of API% demonstrated significantly higher values in habitual cigarette smokers. To the contrary, the Sulcular Bleeding Index (mSBI%) was significantly smaller in smokers. Mean pocket depth values and the clinical attachment loss were greater in habitual smokers. Tobacco smokers demonstrated significantly greater mean number of missing

teeth due to chronic periodontitis. It follows that tobacco smoking is a relevant risk factor of periodontitis.

K e y w o r d s: cigarette smoke – periodontitis.

Streszczenie

Wstęp: Rozpowszechnienie nałogu tytoniowego oraz szczególnie wpływ składowych dymu tytoniowego sprawiają, że nikotynizm może być głównym czynnikiem etiologicznym oraz modyfikującym przebieg wielu schorzeń, w tym i zapaleń tkanek przyzębia.

Celem pracy było zbadanie wpływu dymu papierosowego na wybrane parametry kliniczne tkanek przyzębia u pacjentów dorosłych, ogólnie zdrowych, nałogowo palących tytoń z zapaleniem przyzębia przewlekłym.

Materiał i metody: W badaniach uczestniczyło 85 pacjentów z zapaleniem przyzębia przewlekłym. Pacjentów zakwalifikowano do 2 grup badanych w zależności od stwierdzonego nałogu tytoniowego. Grupę I stanowiło 38 nałogowych palaczy, palących od minimum 5 lat bez przerwy, minimum 10 papierosów dziennie, natomiast grupę II, będąca jednocześnie kontrolną, 47 pacjentów z przewlekłym zapaleniem przyzębia, nigdy niepalących papierosów. Oceniano: wskaźnik higieny jamy ustnej (API), zmodyfikowany wskaźnik krwawienia z kieszonki przyzębnej (mSBI), głębokość kieszonek przyzębnych, utratę

* Badania wykonano w ramach grantu PAM-02/07/PB; nr 403 034 32/2046.

* Supported with grant PAM-02/07/PB; № 403 034 32/2046.

przyczepu nabłonkowo-łącznotkankowego oraz liczbę zębów utraconych z powodu zapalenia przyzębia.

Wyniki i wnioski: Otrzymane wyniki badań klinicznych poddano analizie statystycznej z użyciem pakietu komputerowego Statistica Pl wersja 7.1. Analiza wskaźnika płytki nazębnej w przestrzeniach międzyzębowych API% wykazała istotnie wyższe wartości w grupie pacjentów nałogowo palących papierosy. Odmiennie natomiast kształtowały się wartości mSBI%. W grupie palaczy był on istotnie niższy. Średnie wartości głębokości kieszonek przyzębnych oraz utraty przyczepu nabłonkowo-łącznotkankowego były wyższe u pacjentów nałogowo palących. Istotnie wyższą średnią liczbę zębów utraconych z powodu przewlekłego zapalenia przyzębia stwierdzono także u osób palących tytoń. Palenie tytoniu stanowi zatem właściwy czynnik ryzyka zapalenia przyzębia.

H a s ł a: dym papierosowy – zapalenie przyzębia.

Wstęp

W Polsce, pomimo stopniowego obniżania się rocznego spożycia papierosów, ekspozycja na dym tytoniowy w dalszym ciągu należy do najwyższych na świecie. W naszym kraju pali ok. 10 mln dorosłych Polaków (40% mężczyzn oraz 28% kobiet) [1, 2, 3]. Ze względu na wysokie rozpowszechnienie nałogu oraz jego wyjątkową szkodliwość dla zdrowia jest on głównym czynnikiem etiologicznym wielu chorób oraz czynnikiem modyfikującym ich przebieg. Szczegółowe biochemiczne analizy dymu tytoniowego doprowadziły do zidentyfikowania tysięcy związków chemicznych, z których przeważająca większość to związki silnie toksyczne, wykazujące aktywne działanie antygenowe, cytotoksyczne, mutagenne i karcynogenne. Najlepiej poznanym farmakologicznie aktywnym składnikiem tytoniu jest nikotyna i dzięki wieloletnim badaniom biochemicznym i immunochemicznym udało się ustalić podstawowe szlaki metaboliczne, którym podlega w organizmie człowieka [4, 5, 6].

W dostępnym piśmiennictwie na temat wpływu nałogu papierosowego na stan zdrowia jamy ustnej opisywanych jest co najmniej kilka mechanizmów patologicznych zachodzących w tkankach przyzębia u osób palących papierosy [7, 8, 9]. Jednym z najwcześniej zauważalnych skutków używania tytoniu są zaniedbania higieniczne. W związku ze wzrostem stężenia jonów wapnia, fosforu i obniżeniem pH płytki nazębnej dochodzi do wzrostu jej mineralizacji, co ułatwia oraz nasila nawarstwianie się kamienia zarówno naddziąsłowego, jak i poddziąsłowego.

U palaczy zmienia się charakter flory bakteryjnej zasiedlającej środowisko jamy ustnej. Palenie papierosów sprzyja kolonizacji bakterii potencjalnie patogennych dla tkanek przyzębia, takich jak Gram-ujemne pałeczki względnie beztlenowe *Aggregatibacter actinomycetem-comitans*, bezwzględnie beztlenowe: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella*

intermedia, *Tannerella forsythiensis* oraz krętki, głównie *Treponema denticola* [10, 11, 12]. Skład biofilmu bakteryjnego jest bowiem jednym z podstawowych czynników ryzyka. W wyniku zaniedbań higienicznych, zaistnienia dodatkowych czynników miejscowych ułatwiających akumulację płytki bakteryjnej, dochodzi do jego różnicowania i dojrzewania. *Van Winkelhoff i wsp.* porównywali skład płytki bakteryjnej u 94 osób ze zdrowym przyzęciem lub z zapaleniem dziąseł i u 116 pacjentów ze średnim lub ciężkim zapaleniem przyzębia. W grupie badanej oceniano skład mikroflory kieszonki przyzębnej objętej najbardziej zaawansowanym procesem chorobowy. W wyniku analizy ilorazu szans (*odds ratio* – OR) wykazano, że patogenami najsilniej powiązаныmi z zapaleniem przyzębia są *P. gingivalis* i *T. forsythia* (OR wynosiły odpowiednio 12,3 i 10,4). Kolejnymi bakteriami występującymi częściej w grupie badanej były *P. micros* (OR 7,7) i *A. actinomycetemcomitans* (OR 3,1) [13]. Stosunkowo niski OR dla *A. actinomycetemcomitans* prawdopodobnie wynika z faktu, że jest to bakteria powiązana przede wszystkim z agresywnym zapaleniem przyzębia, na które cierpią zwłaszcza ludzie młodzi [14, 15].

Wiele badań, w tym przekrojowe, kohortowe oraz interwencyjne, dowiodło, iż u palaczy tytoniu zapalenia przyzębia mają większą częstotliwość, zasięg oraz intensywność w porównaniu z osobami niepalącymi. Przeważnie ocenia się, że względne ryzyko wystąpienia u nich choroby przyzębia jest 2,5–6-krotnie większe. Według *Papapanou i Lindhe* iloraz szans rozwoju ciężkiego przebiegu zapalenia przyzębia u palących wynosi 2,82. Występowanie zaś głębokich kieszonek przyzębnych u palaczy w wieku 20–33 lat jest 14-krotnie częstsze [16].

Także inne istniejące długofalowe badania nad populacją osób palących papierosy, w większości mające charakter porównawczy, dowodzą, że rzucenie palenia poprawia stan przyzębia, jak również, że zapalenie przyzębia występuje rzadziej u byłych niż u obecnych palaczy. *Grossi i wsp.* w badaniach na grupie 1361 osób w wieku 35–74 lat stwierdzili, że u palaczy występuje większe ryzyko destrukcji tkanek przyzębia niż u osób niepalących, odpowiednio dla palących małą i dużą liczbę papierosów (OR wynosiło 3,25 i 7,28) [17]. Natomiast *Haber i Kent* w badaniu porównującym częstotliwość nałogu palenia papierosów wykazali, iż ryzyko wystąpienia średnio zaawansowanego lub ciężkiego zapalenia przyzębia było 3,3-krotnie wyższe u osób palących niż u niepalących (OR 3,3), podczas gdy przy porównaniu byłych palaczy i osób obecnie niepalących stosunek ten wynosił 2,1 [18]. W kolejnym badaniu *Haber* wykazał także, że częstość i stopień nasilenia zapalenia przyzębia jest większy u osób palących niż u byłych palaczy [19].

Stoltenberg i wsp. w badaniu na grupie 615 osób dorosłych, po uwzględnieniu i wyłączeniu z kalkulacji innych czynników wpływających na stan przyzębia, jak wiek, płeć i obecność zębów nazębnych, udowodnili, że iloraz szans obecności średniej głębokości kieszonek przyzębnych większy niż 3,5 mm w losowo wybranym sekcencie zębów bocznych był 5-krotnie wyższy u palaczy [11].

Celem pracy było zbadanie wpływu dymu papierosowego na wybrane parametry kliniczne tkanek przyzębia u pacjentów dorosłych, ogólnie zdrowych, nałogowo palących tytoń z zapaleniem przyzębia przewlekłym.

Material i metody

Badania zostały zrealizowane dzięki współpracy Zakładu Periodontologii Katedry Stomatologii Zachowawczej i Periodontologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (PUM). Zostały zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną PUM uchwałą nr BN-001/89/06 z dnia 21 czerwca 2006 r. Wszystkie osoby biorące udział w badaniach wyraziły zgodę na ich przeprowadzenie oraz zostały poinformowane o zakresie i celu.

W badaniach uczestniczyło 85 pacjentów w wieku 24–71 lat z zapaleniem przyzębia przewlekłym, których zakwalifikowano do dwóch grup badanych w zależności od stwierdzonego nałogu tytoniowego.

Grupę I stanowiło 38 nałogowych palaczy (P), tj. pacjentów palących od minimum 5 lat bez przerwy, minimum 10 papierosów dziennie. Rozpiętość wieku wśród tych pacjentów wahała się pomiędzy 24.–74. rokiem życia, a średnia wieku wynosiła 49 lat. Grupę II, będąca jednocześnie kontrolną, stanowiło 47 pacjentów z przewlekłym zapaleniem przyzębia, nigdy niepalących papierosów (NP). Rozpiętość wieku wśród tych pacjentów wahała się pomiędzy 26.–66. r.ż., a średnia wieku wynosiła 47 lat.

W grupach badanych były 43 kobiety (18 kobiet nałogowo palących tytoń i 25 kobiet nigdy niepalących) oraz 42 mężczyzn (20 mężczyzn nałogowo palących tytoń i 22 mężczyzn nigdy niepalących papierosów).

Pacjentów kwalifikowano do grup badanych na podstawie wywiadu, badania klinicznego oraz ankiety określającej nałóg palenia tytoniu. Pomiarów klinicznych dokonano w jednorodnych warunkach gabinetu stomatologicznego.

Oceniano: wskaźnik higieny jamy ustnej (API) wg *Langeto i wsp.* [20], zmodyfikowany wskaźnik krwawienia z kieszonki przyzębnej (mSBI) wg *Mühlemanna i Sona* [15], głębokość kieszonek przyzębnych (*pocket depth* – PD w mm), utratę przyczepu nabłonkowo-łącznotkankowego (*clinical attachment loss* – CAL w mm) oraz liczbę zębów utraconych z powodu zapalenia przyzębia.

Głębokość kieszonek przyzębnych wyznaczano sondą WHO-621 i była to odległość między brzegiem dziąsła wolnego a dnem kieszonki przyzębnej (mm), zaś utratę przyczepu nabłonkowo-łącznotkankowego wyznaczano jako odległość od granicy szkliwno-cementowej do dna kieszonki przyzębnej (mm).

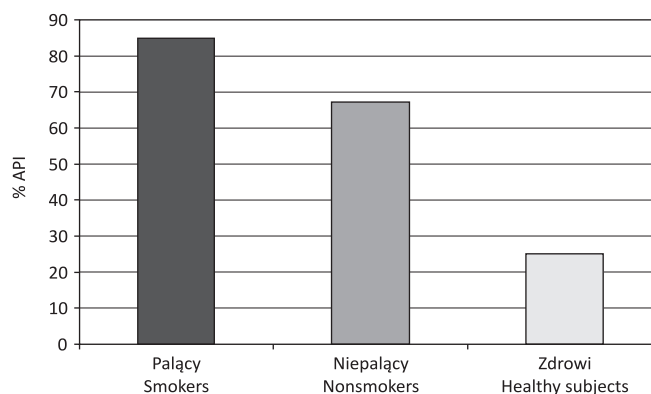
Analiza statystyczna

Otrzymane wyniki badań klinicznych poddano analizie statystycznej z użyciem pakietu komputerowego Statistica Pl

wersja 7.1. Rozkłady większości analizowanych zmiennych mierzalnych istotnie odbiegały od rozkładu normalnego (test Shapiro–Wilka), dlatego zastosowano metody nieparametryczne: test U Manna–Whitneya dla porównań między grupami oraz współczynnik korelacji rang Spearmana dla oceny korelacji pomiędzy zmiennymi. Jako próg istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

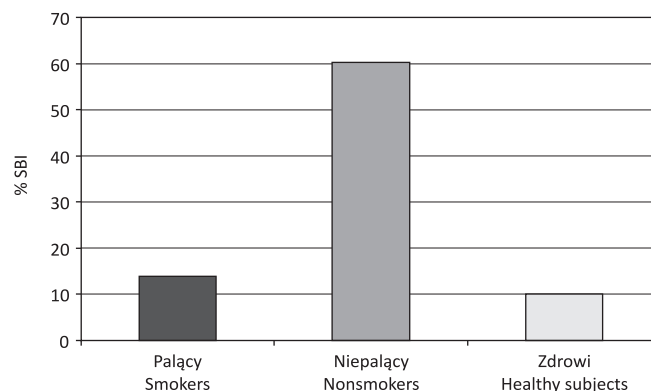
Analiza statystyczna nie wykazała różnic istotnych pod względem wieku i płci pacjentów w badanych grupach ($p = 0,293353$). Analiza wskaźnika płytki nazębnej w przestrzeniach międzyzębnych – API% (ryc. 1) wykazała istotnie wyższe wartości w grupie P wynoszące aż 84,9% ($\pm 10,8$) w porównaniu z NP – 67,2% ($\pm 17,6$), $p < 0,00001$.



Ryc. 1. Porównanie aproksymalnego wskaźnika płytki bakteryjnej (API%) w grupie pacjentów palących i niepalących z zapaleniem przyzębia przewlekłym ($p < 0,00001$)

Fig. 1. Comparison of the Approximal Plaque Index (API%) in smokers and nonsmokers with chronic periodontitis ($p < 0.00001$)

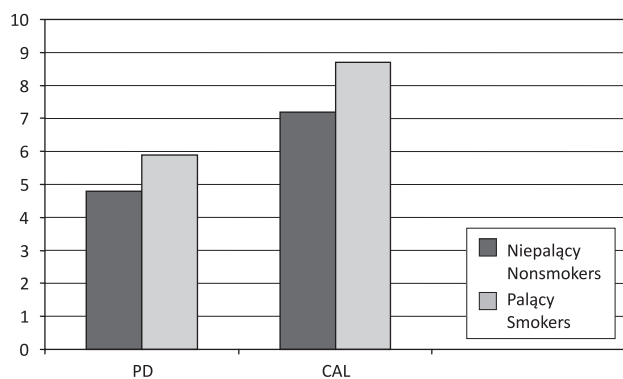
Odmienne natomiast kształtowały się wartości mSBI% (ryc. 2). W grupie palaczy był on istotnie niższy i wynosił tylko 13,9% ($\pm 7,7$), a u pacjentów niepalących aż 60,3% ($\pm 18,7$), $p < 0,00001$.



Ryc. 2. Porównanie zmodyfikowanego wskaźnika krwawienia (mSBI%) w grupie pacjentów palących i niepalących z zapaleniem przyzębia przewlekłym ($p < 0,00001$)

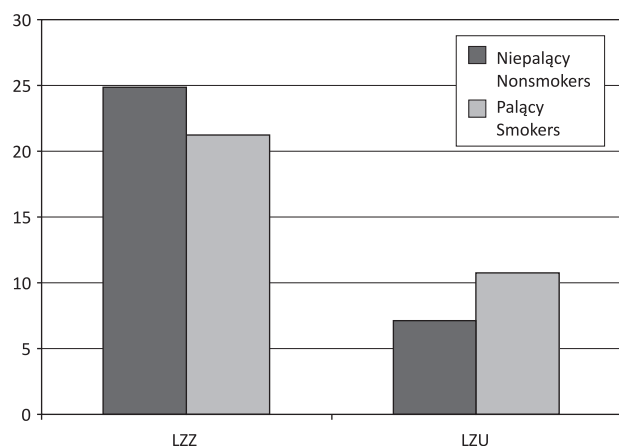
Fig. 2. Comparison of the modified Sulcular Bleeding Index (mSBI%) in smokers and nonsmokers with chronic periodontitis ($p < 0.00001$)

Analizie poddano także wartości PD oraz CAL, które podano w mm (ryc. 3). Średnia wartość PD u pacjentów niepalących wynosiła 4,8 mm ($\pm 1,1$), natomiast u osób nałogowo palących 5,9 mm ($\pm 1,3$), $p < 0,001$. Natomiast średnia wartość CAL u NP to 7,2 mm ($\pm 1,8$), zaś u P 8,7 mm ($\pm 2,2$), $p < 0,0007$.



Ryc. 3. Porównanie średnich wartości parametrów klinicznych przyzębia: głębokości kieszonek przyzębnych (PD), utraty przyczepu nabłonkowo-łącznotkankowego (CAL) w grupie osób niepalących i nałogowo palących tytoń z zapaleniem przyzębia przewlekłym

Fig. 3. Comparison of mean values for clinical parameters of periodontium: pocket depth (PD) and clinical attachment loss (CAL) in nonsmokers and smokers with chronic periodontitis



Ryc. 4. Porównanie średniej liczby zębów utraconych (LZU) i zachowanych (LZZ) w grupie pacjentów niepalących i nałogowo palących tytoń z zapaleniem przyzębia przewlekłym ($p < 0,005$)

Fig. 4. Comparison of mean number of lost (LZU) and retained (LZZ) teeth in nonsmokers and smokers with chronic periodontitis ($p < 0,005$)

Istotnie wyższą średnią liczbę zębów utraconych z powodu przewlekłego zapalenia przyzębia (LZU) stwierdzono także u osób palących – 10,8 zębów ($\pm 6,4$) w porównaniu z pacjentami niepalącymi – 7,1 zębów ($\pm 4,8$), $p < 0,005$ (ryc. 4).

Dyskusja

Bezpośrednią przyczyną wystąpienia zapalenia przyzębia są patogenne drobnoustroje biofilmu bakteryjnego oraz modyfikowana odpowiedź immunologiczna gospodarza.

Na wystąpienie i przebieg zapalenia przyzębia przewlekłego wpływa też szereg czynników modyfikujących wewnątrz- oraz zewnątrzpochodnych. Główną determinantę stanowią uwarunkowania genetyczne, natomiast właściwym czynnikiem ryzyka jest palenie tytoniu [14].

Miejsce i rolę czynników ryzyka we współczesnej koncepcji chorób przyzębia przedstawił w 2001 r. Williams, dzieląc je na wrodzone i genetyczne oraz nabyte i środowiskowe. Zaproponował on podział czynników ryzyka na możliwe i niemożliwe do kontrolowania oraz ankietowy praktyczny sposób oceny stopnia ryzyka wystąpienia zaawansowanej periodontopatii, gdzie nadrzędnym kryterium jest palenie tytoniu [21].

Z przeprowadzonych badań własnych wynika, że w populacji 85 badanych ogólnie zdrowych osób z zapaleniem przyzębia przewlekłym 44,7% to osoby nałogowo palące tytoń, z czego 47,4% stanowiły kobiety, a 52,6% mężczyźni. Większość prowadzonych badań epidemiologicznych w świecie odnotowuje wyższy odsetek palących mężczyzn w stosunku do kobiet, natomiast w Szwecji odsetek palących mężczyzn (21%) jest nieco niższy niż odsetek nałogowo palących kobiet (24%) [2, 22, 23].

Paczyńska i wsp. w badaniach ankietowych dotyczących nałogu tytoniowego i zdrowia jamy ustnej, w oparciu o kwestionariusz opracowany przez Tokio University zatytułowany Medical Outcome Study and Oral Health Score 8020, stwierdza, że w grupie 506 osób palenie tytoniu było częstsze u najmłodszych, tj. w 18. r.ż. (20,7%) w porównaniu z osobami starszymi > 25 . r.ż. (11,29%). Ponadto w obu grupach także częściej paliły kobiety [24].

Nałóg palenia tytoniu stanowi problem ogólnospołeczny nie tylko w Polsce, ale i w wielu krajach na świecie. W ostatnich latach zaczęto zwracać szczególną uwagę na zależność ryzyka wystąpienia zapaleń przyzębia z nałogowym paleniem tytoniu. Ukazało się wiele naukowych publikacji potwierdzających zwiększoną częstość występowania zapaleń przyzębia oraz ich wzmożoną intensywność u osób ekspozowanych na działanie dymu tytoniowego. Grossi i wsp. w badaniu > 1400 osób w wieku 24–74 lat stwierdzili 2,5–7-krotnie częstsze występowanie zapaleń przyzębia u palaczy w porównaniu do osób niepalących [17].

U pacjenta nałogowo palącego papierosy pogarsza się higiena jamy ustnej. Palenie tytoniu utrudnia utrzymanie prawidłowej higieny poprzez gromadzenie się biofilmu bakteryjnego, osadów i przebarwień nikotynowych. Dochodzi do maskowania podstawowych wykładników zapalenia dziąseł, jak obrzęk, zaczerwienienie oraz niezwykle istotny objaw krwawienia z kieszonki przyzębnej. Przyczyniają się do tego termiczne i chemiczne mechanizmy oddziaływania składników dymu tytoniowego, a także bezpośrednie naczynioskurczowe działanie nikotyny i jej metabolitów [25, 26, 27].

W badaniach własnych analizowano grupy osób z zapaleniem przyzębia przewlekłym, nałogowo palące tytoń i osoby nigdy niepalące papierosów. Odnotowano pogorszenie higieny jamy ustnej u pacjentów palących tytoń.

Średnia wartość wskaźnika API% u tych osób wynosiła aż 84,9%, natomiast u pacjentów niepalących papierosów 67,2%. W obu analizowanych grupach pacjentów z zapaleniem przyzębia przewlekłym higiena była zła, lecz u nałogowych palaczy tytoniu zdecydowanie gorsza.

Witula i wsp., zgodnie z otrzymanymi wynikami przeprowadzonych badań w grupie pacjentów intensywnie palących tytoń, potwierdzają gorszy stan higieny jamy ustnej w grupie pacjentów palących papierosy. Interpretowany przez nich wskaźnikiem higieny jamy ustnej Plaque Index wynosił u nałogowych palaczy średnio 2,00, natomiast u osób niepalących przyjmował średnią wartość 1,72 [28]. *Tonetti i wsp.* także wyselekcjonowali pacjentów z zaawansowaną periodontopatią palących i niepalących. Wśród osób palących zanotowali również gorszą higienę jamy ustnej, wyrażoną odsetkiem powierzchni zębów z płytką bakteryjną – wskaźnik O’Leary ($16,4 \pm 5,4$ vs $9,6 \pm 5,1\%$) [12].

Kowalski i wsp. przedstawili wartości wskaźników przyzębia w grupie osób badanych, podzielonych ze względu na nawyk palenia oraz rodzinne występowanie zapalenia przyzębia. Dowiedli wyższych wartości wskaźnika płytki API ($68,4$ – $54,8\%$) w grupie osób palących tytoń w porównaniu z osobami niepalącymi [29]. W innych badaniach *Kowalski i wsp.*, analizując wpływ wybranych czynników ryzyka na wybrane parametry kliniczne i immunologiczne osób z zapaleniem przyzębia, wykazali również złą, ale porównywalną higienę jamy ustnej ($72,6$ – $74,1\%$) w grupie pacjentów palących i niepalących [30]. Podobnie *Kurhańska-Flisykowska i Sobieska* w swoich badaniach wykazały porównywalną higienę jamy ustnej, tj. 3,3% badanych powierzchni zębów pokrytych biofilmem bakteryjnym u niepalących i 4,3% powierzchni u palących papierosy [31].

Badania nad paleniem tytoniu jako czynnikiem ryzyka istotnym w etiologii zapaleń przyzębia przewlekłych wskazują, że zarówno krwawienie z kieszonki przyzębnej podczas zgłębnikowania, jak i rozpoznawalne klinicznie wykładniki zapalenia obserwuje się u nałogowych palaczy rzadziej niż u osób niepalących papierosów. Ponadto udowodniono, że doświadczalnie wywołane zapalenie dziąseł i rozwój zapalenia w odpowiedzi na obecność płytki bakteryjnej przebiegają u palaczy tytoniu łagodniej niż u osób niepalących [32]. Objaw krwawienia z dziąsła jest jednym z kryteriów intensywności reakcji zapalnej w przyzębiu. W badaniach własnych posłużono się mSBI%. Objaw ten bowiem wyprzedza zmiany zabarwienia i obrzęku dziąsła. Delikatne zgłębnikowanie kieszonek przyzębnych sondą periodontologiczną z siłą nacisku nieprzekraczającą 0,25 N wykazało, że w grupie osób nałogowo palących wskaźnik krwawienia był znamienne niższy, wynosząc 13,9%, co wskazuje jedynie na łagodne zapalenie dziąseł. Natomiast w grupie pacjentów z zapaleniem przyzębia przewlekłym niepalących papierosów wynosił on aż 60,3%, świadcząc o zaawansowanym i uogólnionym zapaleniu tkanek przyzębia.

Z badań *Kurhańskiej-Flisykowskiej i Sobieskiej* wynika, że krwawienie z kieszonki przyzębnej ustabilizowało się na stosunkowo niskim poziomie, aczkolwiek niższa,

zredukowana wartość wskaźnika cechowała grupę osób nałogowo palących tytoń (4% SBI u palących, 6% SBI u niepalących) [31]. Nieco wyższy odsetek miejsc krwawiących na granicy istotności statystycznej u osób palących z zaawansowanym zapaleniem przyzębia zanotowali w swoich badaniach *Tonetti i wsp.* [12]. Wartość zredukowanego objawu krwawienia (*bleeding on probing* – BOP) u palaczy wynosiła 10,5% ($\pm 4,2$), podczas gdy u osób niepalących 7,6% ($\pm 3,3$), $p = 0,0115$.

Kowalski i wsp. dowiedli zaś wyższych wartości wskaźnika krwawienia ($23,3$ – $19,0\%$) [29]. Podobnie w innych badaniach, *Kowalski i wsp.*, analizując wpływ wybranych czynników ryzyka na wybrane parametry kliniczne i immunologiczne osób z chorobą przyzębia, wykazali niskie odsetki wskaźnika krwawienia z kieszonki przyzębnej ($22,6$ – $21,4\%$) w grupie zarówno pacjentów palących, jak i niepalących [30]. Natomiast na podstawie badań *Prebera i Bergströma* jednoznacznie wynika, iż palaczy z zapaleniem przyzębia cechuje mniejsze krwawienie podczas zgłębnikowania przyzębia standardową sondą periodontologiczną (27% SBI) w porównaniu do osób niepalących papierosów (40% SBI), pomimo porównywalnie złej higieny jamy ustnej wyrażonej wskaźnikiem płytki [33].

Interesujące badania przedstawili *Nair i wsp.*, którzy analizowali parametr krwawienia z kieszonki przyzębnej u osób nałogowo palących tytoń przed zaprzestaniem palenia i kilka tygodni po zaprzestaniu palenia papierosów. Okazało się, że wskaźnik krwawienia znacząco wzrósł z 16% do 32% krwawiących kieszonek przyzębnych po 6 tygodniach od zaprzestania palenia, pomimo poprawy higieny jamy ustnej. Stanowi to kolejny dowód na to, iż palenie tytoniu istotnie modyfikuje proces zapalny w obrębie tkanek przyzębia i zmiany te mogą być odwracalne po zerwaniu z nałogiem tytoniowym [34].

Shimazaki i wsp. na licznej grupie 958 osób badanych potwierdzili także, że palenie tytoniu jest czynnikiem ryzyka zapaleń przyzębia. Stwierdzili oni pogorszenie wszystkich parametrów klinicznych przyzębia u osób palących tytoń, poza wskaźnikiem krwawienia z kieszonki przyzębnej. Nałogowych palaczy tytoniu cechowała większa utrata przyczepu nabłonkowo-łącznotkankowego (≥ 5 mm), większa głębokość kieszonek przyzębnych (≥ 4 mm) oraz BOP przy zgłębnikowaniu kieszonek przyzębnych. Autorzy dowiedli więc, że palenie tytoniu zwiększa stopień zaawansowania zapalenia przyzębia i ma jednocześnie wygaszający wpływ na objaw krwawienia z kieszonki przyzębnej [35].

Istotne parametry kliniczne obrazujące zmiany w tkankach przyzębia dają badanie głębokości kieszonek przyzębnych i utraty przyczepu nabłonkowo-łącznotkankowego. Badania własne przeprowadzone u pacjentów ogólnie zdrowych z zapaleniem przyzębia przewlekłym nałogowo palących tytoń wykazały zdecydowanie pogorszenie wszystkich ocenianych parametrów tkanek przyzębia w porównaniu z pacjentami nigdy niepalącymi papierosów z zapaleniem przyzębia przewlekłym. U osób palących tytoń istotnie większa była zarówno utrata przyczepu

nabłonkowo-łącznotkankowego ($8,7 \pm 2,2$ vs $7,2 \pm 1,8$ mm CAL), jak i głębokość kieszonek przyzębnych ($5,9 \pm 1,3$ vs $4,8 \pm 1,1$ mm PD).

Zwiększony stopień utraty przyczepu nabłonkowo-łącznotkankowego wyrażony tworzeniem się patologicznych kieszonek przyzębnych u osób nałogowo palących tytoń potwierdzają też badania innych autorów, prowadzone często na licznych grupach pacjentów. *Kurhańska-Flisykowska* i *Sobieska* w badaniach nad paleniem tytoniu a biochemicznymi wykładnikami ostrej fazy zapalenia dokonały oceny stanu przyzębia u pacjentów palących i niepalących z zapaleniem przyzębia przewlekłym. Autorki wykazały głębokość kieszonek przyzębnych od 3,91 mm u osób niepalących do 4,3 mm u palących. Natomiast średnia utrata przyczepu łącznotkankowego wyniosła 2,93 u niepalących i 3,20 mm u palaczy [31].

Kowalski i wsp., badając częstość występowania kieszonek przyzębnych, dowiedli wyższych wartości odsetka kieszonek przyzębnych głębszych niż 4 mm (PD > 4 mm) w grupie osób palących tytoń w porównaniu z osobami niepalącymi (17,6–15,7%). Jakkolwiek statystycznie różnice dla badanych zmiennych nie były wysoce znamienne [29].

W innych badaniach *Kowalski i wsp.*, analizując wpływ wybranych czynników ryzyka na wybrane parametry kliniczne i immunologiczne osób z zapaleniem przyzębia, wykazali istotne różnice pomiędzy średnią głębokością kieszonek przyzębnych osób palących i niepalących (6,6 mm vs 5,2 mm). Średnia głębokość kieszonek była istotnie wyższa u palących. Również odsetek kieszonek przyzębnych > 4 mm był wyższy u osób palących w porównaniu z osobami niepalącymi papierosów (16,3% vs 14,0%) [30]. Podobnie *Razali i wsp.* udowodnili cięższy przebieg zapalenia przyzębia przewlekłego u pacjentów nałogowo palących tytoń. Nałogowi palacze tytoniu w wieku ≥ 45 lat mieli ok. 15% więcej kieszonek przyzębnych o głębokości 4–7 mm i 7% więcej kieszonek przyzębnych > 7 mm w porównaniu z osobami niepalącymi papierosów [36]. Także *Van der Weijden i wsp.* dowiedli miejscowego, destrukcyjnego na tkanki przyzębia działania dymu tytoniowego. Wykazali istotnie większą liczbę kieszonek przyzębnych, większą lub równą 5 mm w okolicy siekaczy i zębów przedtrzonowych w szczęce, co związane jest zapewne z bezpośrednią ekspozycją tkanek przyzębia na dym tytoniowy [9]. Podobnie *Yamamoto i wsp.*, monitorując wpływ nałogu palenia tytoniu na przyzębie, zanotowali istotnie wyższe wartości zarówno PD, jak i CAL > 3,5 mm u pacjentów palących w porównaniu z niepalącymi [37].

Martinez-Canut i wsp. zebrali interesujące wyniki badań przeprowadzonych na grupie 889 osób palących i niepalących. Wykazali, że intensyfikacja nałogu tytoniowego przez wzrost liczby wypalanych papierosów zwiększa stopień zaawansowania zapalenia przyzębia. Wypalanie kolejnego jednego papierosa dziennie, następnie do 10 i do 20 papierosów powoduje wzrost utraty przyczepu nabłonkowo-łącznotkankowego kolejno o 0,5% CAL, 5% CAL, 10% CAL. Wartości utraty przyczepu nabłonkowo-

łącznotkankowego dla osób palących < 20 papierosów dziennie to średnio rocznie $4,36 \pm 1,23$ mm, natomiast dla osób wypalających > 20 papierosów średnia utrata wynosiła $4,50 \pm 1,04$ [38].

Ciekawe badania zaprezentowali *Tonetti i wsp.*, określając parametry przyzębia w wyselekcjonowanej grupie pacjentów z zaawansowaną periodontopatią zakwalifikowanych do sterowanej regeneracji tkanek przyzębia. Tu odmiennie istotnie wyższe wartości CAL i PD zanotowali w grupie osób niepalących w porównaniu z palaczami (CAL $11,6 \pm 2,8$ vs $9,6 \pm 1,7$ mm; PD $8,7 \pm 2,1$ vs $7,3 \pm 2,0$ mm). Ponadto przeanalizowali oni uzysk przyczepu nabłonkowo-łącznotkankowego, badając tych samych pacjentów po roku od operacji metodą sterowanej regeneracji tkanek przyzębia. Dowiedli, iż pacjenci nałogowo palący tytoń mieli znacznie mniejszy uzysk przyczepu po zabiegu w porównaniu z pacjentami niepalącymi ($2,1 \pm 1,2$ mm vs $5,2 \pm 1,9$ mm) [12].

W badaniach własnych podjęto analizę liczby utraczonych zębów z powodu zapalenia przyzębia u nałogowych palaczy w porównaniu z osobami niepalącymi papierosów. Wykazano większą liczbę zębów utraconych w efekcie zapalenia przyzębia przewlekłego kształtującą się na poziomie $10,8 \pm 6,4$ zębów u nałogowych palaczy tytoniu w porównaniu do osób niepalących papierosów, u których liczba utraconych zębów wynosiła $7,1 \pm 4,8$. Na fakt występowania zwiększonej utraty zębów u palaczy wskazali także *Razali i wsp.* [36]. Stwierdzili, że ryzyko destrukcji tkanek przyzębia w tym i tkanki kostnej wyrostka zębołowego szczęki oraz żuchwy wzrasta z wiekiem, co z kolei wiąże się z czasem trwania nałogu tytoniowego. Nałogowi palacze tytoniu w wieku ≥ 45 lat utracili większą liczbę zębów z powodu przewlekłego zapalenia przyzębia. Mieli oni także ok. 13% większą utratę kości wyrostka zębołowego zarówno w szczęce, jak i w żuchwie. Z badań *Albandera i wsp.* wynika również, iż większą utratę zębów zaobserwowali oni u nałogowych palaczy (5,1% brakujących zębów) w porównaniu z byłymi palaczami (3,9%) i osobami niepalącymi (2,1%) [7].

Przedstawione dane epidemiologiczne i kliniczne ukazują zasięg nałogu tytoniowego, a przeprowadzone już badania naukowe poświadczają etiologię wielu chorób systemowych z nałogiem palenia tytoniu oraz bezpośredni związek tego nałogu z zapaleniem przyzębia. Palenie tytoniu traktowane jest w kategoriach czynnika ryzyka tych chorób, jako przyczyna zaostrzenia ich przebiegu i utrudnionego gojenia tkanek przyzębia. Dlatego też walka z nałogiem powinna stać się elementem terapii pacjenta z zapaleniem przyzębia przewlekłym. Oczywiście jest określona rola zespołu stomatologicznego, znaczenie promocji zdrowia i prewencji chorób przyzębia. Lekarz dentysta zajmuje uprzywilejowaną pozycję w zakresie edukacji prozdrowotnej z uwagi na najbardziej regularny kontakt z pacjentem od wczesnego jego dzieciństwa.

Zdecydowana większość populacji ma świadomość związku palenia tytoniu z licznymi chorobami układu

oddechowego, sercowo-naczyniowego i innych schorzeń metabolicznych. Mniej znany jest fakt, że palenie tytoniu ma bezpośredni wpływ na stan zdrowia jamy ustnej. Zwiększone jest ryzyko wystąpienia zapalenia przyzębia, upośledzone gojenie się zmian chorobowych w obrębie jamy ustnej, zwiększone ryzyko powikłań prowadzonego leczenia błony śluzowej jamy ustnej oraz wzrastająca liczebność nowotworów jamy ustnej.

Wolska i Latak w 2005 r. przeprowadzili badania określające poziom wiedzy na temat szkodliwości nałogu tytoniowego wśród ludzi młodych żyjących w dużych miastach w Polsce oraz uczących się w szkołach średnich i na uczelniach. Okazało się, że poziom wiedzy na temat szkodliwości jest zaskakująco wysoki. Niepokojący okazał się jednak fakt, że mimo tej wysokiej świadomości olbrzymi procent młodych, wykształconych osób sięga po papierosa. Wydaje się, że jest to metoda rozwiązywania sytuacji stresowych i ogólnie przyjęta norma w analizowanym społeczeństwie [39].

Inne badania Wituła i wsp. przeprowadzone na grupie losowo wybranych pacjentów Poradni Chirurgii Szczękowo-Twarzowej w wieku 21–64 lat wyłoniły 34% pacjentów z badanej populacji przyznających się do nałogowego palenia tytoniu pomimo swej wysokiej świadomości o szkodliwości i skutkach nałogu oraz prozdrowotnym wysiłku lekarzy prowadzących [28].

Wnioski

Palenie tytoniu nadal pozostaje jednym z głównych problemów zdrowia publicznego w naszym kraju i stanowi właściwy czynnik ryzyka zapalenia przyzębia.

Piśmiennictwo

- Piekoszewski W., Florek E.: Markery narażenia na dym tytoniowy. Katedra Toksykologii, Akademia Medyczna w Poznaniu, Poznań 2001.
- Piekoszewski W., Florek E.: Tytoń w liczbach na początku nowego stulecia. *Przegl Lek.* 2006, 63, 10.
- Polakowska M., Piotrowski W., Tykarski A., Drygas W., Wyrzykowski B., Pająk A. et al.: Nałóg palenia tytoniu w populacji polskiej. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol Pol.* 2005, 63, Suppl. 4, 626–631.
- Benowitz N.L., Jacob P. III: Effects of cigarette smoking and carbon monoxide on nicotine and cotinine metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 2000, 67, 653–659.
- Kyerematen G.A., Morgan M.L., Chattopadhyay B., de Bethizy J.D., Vesell E.S.: Disposition of nicotine and eight metabolites in smokers and nonsmokers: Identification in smokers of two metabolites that are longer lived than cotinine. *Clin Pharmacol Ther.* 1990, 48, 641–651.
- Tutka P., Mosiewicz J., Wielosz M.: Pharmacokinetics and metabolism of nicotine. *Pharmacol Rep.* 2005, 57, 143–153.
- Alblander J.M., Streckfus Ch.F., Adesanya M.R., Winn D.M.: Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol.* 2000, 71, 1874–1881.
- Jaroniewski W.: Tytoń – historia szkodliwości palenia. *Farm Pol.* 1995, 51, 13, 573–578.
- Van der Weijden G.A., de Slegte C., Timmerman M.F., van der Velden U.: Periodontitis in smokers and non-smokers: intra-oral distribution of pockets. *J Clin Periodontol.* 2001, 28 (10), 955–960.
- Beck J.D., Cusmano L., Green-Helms W., Koch G.G., Offenbacher S.: A 5-year study of attachment loss in community-dwelling older adults: incidence density. *J Periodontol Res.* 1997, 32, 506–515.
- Stoltenberg J.L., Osborn J.B., Pihlstrom B.L., Herzberg M.C., Aepli D.M., Wolff L.F. et al.: Association between cigarette smoking, bacterial pathogens, and periodontal status. *J Periodontol.* 1993, 64, 1225–1230.
- Tonetti M.S., Pini-Prato G., Cortellini P.: Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in infrabony defects. A preliminary retrospective study. *J Clin Periodontol.* 1995, 22 (3), 229–234.
- Van Winkelhoff A.J., Loos B.G., van der Reijden W.A., van der Velden U.: Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *J Clin Periodontol.* 2002, 29 (11), 1023–1028.
- Genco R.J.: Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol.* 1996, 67, Suppl. 10, 1041–1049.
- Mühlemann H.R., Son S.: Gingival sulcus bleeding – a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta.* 1971, 14, 107.
- Papapanou P., Lindhe J.: Epidemiology of periodontal disease. In: *Clinical Periodontology and implant dentistry*. Eds: J. Lindhe, T. Karring, N.P. Lang. Munksgaard, Copenhagen 1998, 69–97.
- Grossi S.G., Genoa R.S., Machtei E.E.: Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol.* 1995, 66, 23–29.
- Haber I., Kent R.: Cigarette smoking in a periodontal practice. *J Periodontol.* 1992, 63, 100–106.
- Haber I.: Cigarette smoking: a major risk factor for periodontitis. *Compend Contin Educ Dent.* 1994, 15, 1002–1008.
- Lange D.E., Plagmann H.C., Eenboom A., Promsberger A.: Klinische Bewertungsverfahren zur Objectivierung der Mundhygiene. *Dtsch Zahnartzl Z.* 1977, 32, 44–47.
- Williams R.C.: Periodontal disease. The emergence of a new paradigm. *Compend Contin Educ Dent.* 2001, 22, 3–6.
- Glimore A., Pomerlau J., McKee M.: Prevalence of smoking in 8 countries of the former Soviet Union: results from the living conditions, lifestyles and health study. *Am J Public Health.* 2004, 94, 2177.
- Hoch E., Muehlig S., Hofer M.: How prevalent is smoking and nicotine dependence in primary care in Germany? *Addiction.* 2004, 99, 1163.
- Paczyńska E., Jurga-Krokowicz J., Deregowaska-Nosowicz P., Czarnecka B., Shaw H.: Smoking and periodontal disease – results of an epidemiological survey. *Przegl Lek.* 2008, 65 (10), 451–454.
- Apatzidou D.A., Riggio M.P., Kinane D.F.: Impact of smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of adult patients with periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005, 32 (9), 973–983.
- Bergstrom J., Eliasson S., Preber H.: Cigarette smoking and periodontal bone loss. *J Periodontol.* 1991, 62, 242–246.
- Mosley L.H., Finseth F.: Nicotine and its effect on wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 1978, 61, 4, 570–575.
- Wituła A., Drugacz J., Malara P.: Wpływ palenia tytoniu na stan uzębienia i występowania chorób przyzębia wśród pacjentów Kliniki Chirurgii Szczękowo-Twarzowej ŚAM w Katowicach. *Przegl Lek.* 2005, 62, 10, 1001–1003.
- Kowalski J., Górska R., Gregorek H.: The role of interleukin-1B in periodontal disease – influence of selected risk factors, role of initial phase of treatment. *Dent Med Probl.* 2002, 39 (1), 23–29.
- Kowalski J., Górska R., Gregorek H., Madaliński K.: Wpływ wybranych czynników ryzyka na wybrane parametry kliniczne i immunologiczne osób z chorobą przyzębia. *Stom Współcz.* 1999, 6 (5), 27–30.
- Kurhańska-Flisykowska A., Sobieska M.: Tobacco smoking and biochemical acute phase markers among the patients with chronic periodontal disease. *Przegl Lek.* 2008, 65 (10), 483–485.
- Lang N.P., Tonetti M.S.: Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral Health Prev Dent.* 2003, 1, 7.
- Preber H., Bergström J.: Occurrence of gingival bleeding in smoker and non-smoker patients. *Acta Odontol Scand.* 1985, 43 (5), 315–320.

34. *Nair P., Sutherland G., Palmer R.M., Wilson R.F., Scott D.A.*: Gingival bleeding on probing increases after quitting smoking. *J Clin Periodontol.* 2003, 30 (5), 435–437.
35. *Shimazaki Y., Saito T., Kiohara Y., Kato I., Kubo M., Iida M. et al.*: The influence of current and former smoking on gingival bleeding: the Hisayama study. *J Periodontol.* 2006, 77 (8), 1430–1435.
36. *Razali M., Palmer R.M., Coward P., Wilson R.F.*: A retrospective study of periodontal disease severity in smokers and non-smokers. *Br Dent J.* 2005, 198 (8), 495–498.
37. *Yamamoto Y., Nishida N., Tanaka M., Hayashi N., Matsuse R., Nakayama K. et al.*: Association between passive and active smoking evaluated by salivary cotinine and periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005, 32 (10), 1041–1046.
38. *Martinez-Canut P., Lorca A., Magán R.*: Smoking and periodontal disease severity. *J Clin Periodontol.* 1995, 22 (10), 743–749.
39. *Wolska A., Latak D.*: Smoking tobacco among young people in grammar-school, secondary-school and high-school and knowledge of relating wholesome threats. *Przegl Lek.* 2005, 62 (10), 1108–1111.

PIOTR SIENKIEWICZ

**ALKOHOL ETYLOWY I ŚRODKI PSYCHOAKTYWNE U PACJENTÓW
Z URAZAMI GŁOWY I TUŁOWIA LECZONYCH NA ODDZIALE CHIRURGII
OGÓLNEJ WOJEWÓDZKIEGO SZPITALA SPECJALISTYCZNEGO
W SIEDLCACH***

**ETHYL ALCOHOL AND PSYCHOACTIVE DRUGS IN PATIENTS WITH HEAD AND
TRUNK INJURIES TREATED AT THE DEPARTMENT OF GENERAL SURGERY,
PROVINCIAL HOSPITAL IN SIEDLCE***

Oddział Chirurgii Ogólnej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Siedlcach
ul. Poniatowskiego 26, 08-110 Siedlce
Kierownik: dr n. med. *Henryk Komoń*

Summary

Introduction: Drug abuse is a social, moral, and penal problem in Poland since many years. Ethyl alcohol remains the prime cause of concern. The effect of narcotics (including alcohol) on trauma has been the object of investigations for years.

Study objectives: 1) To determine the reliability of subjective assessment of sobriety of the patient by the physician. 2) To determine correlations between inebriety, duration of hospital stay, type and extent of surgical intervention, and death. 3) To compare blood alcohol content measured with an immunoenzyme assay and the reference gas chromatographic method (GC-headspace). 4) To assess correlations between GCS score, type of trauma, and blood alcohol content.

Material: The study was done in 207 patients referred between 1.07.2008 and 30.06.2009 to the hospital's emergency department due to trauma of the head and/or trunk.

Results: The significant role of ethyl alcohol in trauma of the head and trunk has been corroborated, in particular in young males admitted from Friday to Monday between 8:00 pm and 8:00 am. Ethyl alcohol in serum was detected in 34% of patients (40.1% of males and 12.5% of females) qualified to the test. The presence of alcohol in blood

correlated with pedestrian or cyclist road accidents or violence (assault). Fractures of the skull and surgical treatment of wounds were significantly more frequent in inebriated patients. Inebriated patients were more inclined to leave the hospital on demand. According to the GCS score, 55.8% of patients with less than 15 points were inebriated. Disorders of speech were observed by the physician in only 47.9% of inebriated patients. The smell of alcohol on the breath was noted in 81.69% of inebriated patients and 60.42% of them admitted drinking alcohol. Subjective assessment of sobriety/inebriety by the physician was correct in 81.7% of patients. The involvement of drugs acting like alcohol in trauma is marginal in Siedlce and its region. Xenobiotics were found in just three of 207 patients qualified to the test. The immunoenzyme assay used at the hospital for the measurement of blood alcohol content cannot serve for medico-legal purposes because its results are 1.2 times above true values. This fact is particularly important for values between 0.2 and 0.5 when legal responsibility is to be decided.

Conclusions: 1) The accuracy of subjective assessment of sobriety of patients by the surgeon ranges from 48% to 82%. 2) Sobriety/inebriety correlated with circumstances of trauma, type of trauma, lower GCS score, and extent of surgical intervention. 3) Inebriety at admission did not

* Zwięzła wersja rozprawy doktorskiej przyjętej przez Radę Wydziału Lekarskiego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Promotor: prof. dr hab. n. med. *Krzysztof Borowiak*. Oryginalny maszynopis obejmuje: 91 stron, 16 rycin, 31 tabel, 109 pozycji wykorzystanego piśmiennictwa.

* Concise version of doctoral thesis approved by the Council of the Faculty of Medicine, Pomeranian University in Szczecin. Promotor: prof. *Krzysztof Borowiak* M.D., D.M., Sc Habil. Original typescript comprises: 91 pages, 16 figures, 31 tables, 109 references.

correlate with the duration of hospital stay. 4) The immuno-enzyme assay is sufficiently sensitive and accurate for diagnostic and clinical purposes. For medicolegal purposes, however, results provided by this method should be verified by gas chromatography.

K e y w o r d s: trauma – alcohol – subjective assessment of sobriety.

Streszczenie

Wstęp: Nadużywanie środków odurzających w Polsce jest od wielu lat problemem społecznym, moralnym i karnym. Prym wśród tych substancji wciąż wiedzie alkohol etylowy. Wpływ środków odurzających (w tym alkoholu) na specyfikę doznanego urazu jest od lat obiektem badań.

Cel: 1. Ocena wiarygodności subiektywnej oceny stanu nietrzeźwości pacjenta przez lekarza. 2. Ustalenie zależności między stanem trzeźwości a specyfiką doznanych obrażeń, okresem hospitalizacji, rodzajem i zakresem interwencji chirurgicznej oraz możliwym zgonem. 3. Porównanie alkoholemii uzyskanej metodą immunoenzymatyczną oraz referencyjną metodą chromatografii gazowej (GC-headspace). 4. Ocena korelacji punktacji w skali Glasgow (Glasgow coma scale – GCS) z rodzajem doznanych obrażeń oraz z poziomem alkoholu we krwi.

Material: Do badania zakwalifikowano 207 pacjentów leczonych w okresie 1.07.2008–30.06.2009 r., przyjmowanych w trybie ostrodyżurowym z powodu urazu głowy i/lub tułowia.

Wyniki: Potwierdzono istotny udział alkoholu etylowego w doznanych urazach głowy i tułowia, zwłaszcza wśród młodych mężczyzn przyjmowanych do szpitala od piątku do poniedziałku w godzinach 20.00–8.00. U 34% pacjentów zakwalifikowanych do badania stwierdzono w surowicy obecność alkoholu etylowego (40,1% mężczyzn i 12,5% kobiet). Zauważono korelacje między obecnością alkoholu we krwi a potrąceniem pieszego lub rowerzysty oraz przemocą fizyczną (pobicie). Stwierdzono również, że pacjenci nietrzeźwi istotnie częściej doznawali w wyniku urazu złamania czaszki i częściej wymagali chirurgicznego zaopatrzenia ran. Nietrzeźwi również częściej wypisywali się ze szpitala na własną prośbę. Analizując punktację w GCS, zauważono, że 55,8% pacjentów, którzy uzyskali poniżej 15 punktów, było nietrzeźwych. Tylko u 47,9% nietrzeźwych lekarz stwierdził zaburzenia mowy, u 81,69% nietrzeźwych wyczuł zapach alkoholu z ust, 60,42% nietrzeźwych przyznało się, że spożywało alkohol, a tylko u 81,7% pacjentów lekarz subiektywnie prawidłowo ocenił stan trzeźwości. W Siedlcach i okolicach marginalny jest udział środków działających podobnie do alkoholu w urazach. Tylko u 3 pacjentów z 207 zakwalifikowanych do badania stwierdzono obecność ksenobiotyków. Stosowana w szpitalu immunoenzymatyczna metoda określania poziomu alkoholu we krwi nie może być stosowana do celów

medyczo-sądowych, gdyż 1,2-krotnie zawyża wyniki. Dotyczy to zwłaszcza wartości 0,2–0,5, które są bardzo ważne z punktu widzenia odpowiedzialności prawnokarnej.

Wnioski: Trafność subiektywnej oceny przez chirurga stanu trzeźwości pacjentów wynosi 48–82%. Wykazano istotną zależność między stanem trzeźwości pacjenta a okolicznościami urazu, specyfiką obrażeń, niższą punktacją w GCS oraz zakresem interwencji chirurgicznej. Nie potwierdzono współzależności stanu nietrzeźwości pacjenta w chwili przyjęcia z długością hospitalizacji. Metoda immunoenzymatyczna jest wystarczająco czuła i precyzyjna dla celów diagnostyczno-klinicznych. Natomiast uzyskane wyniki z uwagi na obserwowane zawyżane stężenia wymagają dla celów medyczo-sądowych każdorazowej weryfikacji metodą chromatografii gazowej.

H a s ł a: uraz – alkohol – subiektywna ocena stanu trzeźwości.

Wstęp

Urazy stały się chorobą cywilizacyjną i są uważane obecnie za trzecią co do częstości przyczynę zgonów w krajach wysoko rozwiniętych. Industrializacja, mechanizacja czynności domowych, a zwłaszcza rozwój motoryzacji przyczyniły się do wzrostu liczby urazów. Obserwowana od półwiecza rosnąca liczba urazów czaszkowo-mózgowych wywołana jest głównie wypadkami komunikacyjnymi. Obecnie przyjmuje się również, że jest to główna przyczyna śmierci ludzi młodych (18.–25. r.ż.). Alkohol etylowy uważa się za najważniejszy czynnik ryzyka w urazach, który – jak się szacuje – odpowiada za śmierć ok. 30% pacjentów z odniesionymi obrażeniami. Po spożyciu alkoholu wzrasta ryzyko wystąpienia wszystkich typów obrażeń doznanych w wyniku wypadków komunikacyjnych, upadków z wysokości, pobić i samouszkodzeń.

Pomimo zwiększenia liczebności oddziałów neurochirurgicznych w kraju, tylko ok. 25% chorych z urazami czaszkowo-mózgowymi trafia do specjalistycznych ośrodków. Pozostali pacjenci leczeni są w ramach oddziałów chirurgii ogólnej bez zaplecza neurochirurgicznego. Pacjenci z ciężkimi urazami (również czaszkowo-mózgowymi) leczeni są w szpitalach zapewniających całodobową ostrodyżurową diagnostykę urazową (m.in. tomografię komputerową).

Każde głębokie zaburzenie świadomości, niezależnie od czynnika sprawczego, wymaga hospitalizacji lub obserwacji szpitalnej, a każdy pacjent nieprzytomny powinien być traktowany jako człowiek w stanie zagrożenia życia. Nietrzeźwość ofiar i maskujący wpływ alkoholu na objawy wywołane urazem nie ułatwiają prawidłowego rozpoznania. Zdarza się, że lekarz, wyczuwając zapach alkoholu z ust pacjenta, pobeżnie traktuje możliwe obrażenia, uważając, że stan zdrowia (zwłaszcza zaburzenia świadomości) wywołany jest działaniem alkoholu. Zaburzenia świadomości związane z nadużyciem alkoholu początkowo nakładają

się i maskują skutki urazu. Nierzadko lekarzowi trudno jest rozstrzygnąć *in extenso*, czy utrata przytomności wywołana jest z urazem głowy, upojeniem alkoholowym, czy – jak często bywa – przyczyniają się do tego oba czynniki naraz. Dlatego w każdym niejasnym przypadku należy zlecić co najmniej kilkugodzinną obserwację w ambulatorium, aby nie popełnić błędu [1, 2].

Podczas ostatnich 15 lat w praktyce klinicznej i orzecznictwie medyczno-sądowym pojawił się nowy problem. Coraz częściej notowanym czynnikiem ryzyka wypadków i obrażeń ciała są inne niż alkohol środki psychoaktywne o działaniu odurzającym i halucynogennym. Dostępność i popularność tzw. narkotyków rekreacyjnych (amfetaminy i marihuany), szczególnie wśród ludzi młodych, powoduje, że z roku na rok wzrasta liczba uczestników wypadków, wykroczeń i przestępstw, a także ofiar aktów przemocy, będących pod wpływem działania tych związków.

Postępowanie wobec nietrzeźwych pacjentów z doznanymi urazami czaszkowo-mózgowymi obejmuje obszerną problematykę zarówno z zakresu chirurgii, toksykologii, jak i deontologii oraz etyki lekarskiej. Popełniane w tej materii błędy wynikają w głównej mierze z dość powszechnej niechęci do chorych nietrzeźwych, którzy są pacjentami uciążliwymi, nierzadko zaniedbanymi sanitarnie i agresywnymi. Lekarze niechętnie decydują się na przyjęcie takiego pacjenta na oddział szpitalny, ponieważ pozbawia to komfortu innych chorych. Ponadto powszechność nadużywania alkoholu doprowadziła do „społecznej znieczulicy”.

W wielu mniejszych ośrodkach lekarz dyżurny nadal nie ma możliwości laboratoryjnego oznaczenia etanolu u pacjenta. Zmuszony jest polegać na własnym doświadczeniu zawodowym i subiektywnej ocenie organoleptycznej. Problem jest o tyle istotny, że dokładna ocena stanu trzeźwości pacjenta po urazie warunkuje prawidłowe prowadzenie procesu diagnostyczno-terapeutycznego, a w przyszłości jest niezbędna do często koniecznego w tego rodzaju przypadkach opiniowania sądu-lekarskiego.

Mając to na uwadze, przyjęto następujące założenia i cele badawcze: 1) ocenę wiarygodności subiektywnej oceny stanu nietrzeźwości pacjenta przez lekarza w warunkach chirurgicznej izby przyjęć, w odniesieniu do późniejszych wyników badań laboratoryjnych; 2) ustalenie zależności między stanem nietrzeźwości a specyfiką doznanych obrażeń, okresem hospitalizacji, rodzajem i zakresem interwencji chirurgicznej i możliwym zgonem; 3) porównanie poziomów alkoholu etylowego uzyskanych metodą immunoenzymatyczną oraz referencyjną metodą chromatografii gazowej (GC-headspace); 4) ocenę korelacji punktacji w skali Glasgow (Glasgow coma scale – GCS) z rodzajem doznanych obrażeń oraz z poziomem alkoholu we krwi.

Material i metody

Badaniem objęto chorych powyżej 15. r.ż. przyjmowanych z powodu urazu na Oddział Chirurgii Ogólnej

Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Siedlcach w okresie 1.07.2008–30.06.2009 r. Kryterium włączenia do badania był: 1) odniesiony uraz głowy i/lub tułowia; 2) czas, jaki upłynął od chwili urazu do pobrania materiału do badań, nie dłuższy niż 6 godzin.

Pacjenci kwalifikowani byli do hospitalizacji decyzją lekarza dyżurnego Szpitalnego Oddziału Ratunkowego na podstawie ciężkości urazu, stanu ogólnego, konsultacji specjalistycznych i wyników badań. Krew i moczu na badania pobierane były na Oddziale Chirurgii Ogólnej tuż po przyjęciu. Po przemyciu skóry niealkoholowym środkiem dezynfekcyjnym pobierano ok. 10 mL krwi i nie mniej niż 20–30 mL moczu. Pobrany materiał trafiał do szpitalnego laboratorium, gdzie mocz był zamrażany, a krew odwirowywana. W surowicy krwi oznaczany był alkohol, a pozostała objętość surowicy była zamrażana. Dodatkowo u pacjentów wymagających wykonania kraniotomii z powodu krwiaka oprócz krwi i moczu pobierany był krwiak podczas operacji w objętości 10–50 mL, który niezwłocznie był zamrażany.

Oznaczano poziom alkoholu w laboratorium szpitalnym enzymatyczną metodą ilościowego oznaczania alkoholu w surowicy z użyciem dehydrogenazy alkoholowej na analizatorze Cobas Integra za pomocą kaset Etanol Gen.2 (ETOH2).

Po dostarczeniu materiału do Zakładu Medycyny Sądowej PUM niezwłocznie oznaczano etanol zarówno w moczu, jak i w surowicy techniką GC Head Space z wykorzystaniem aparatu Perkin Elmer Autosampler XL z detekcją FID. Ponadto w próbkach surowicy i moczu oznaczano poziom opiatów, amfetaminy i jej analogów, kokainy, tetrahydrokanabinoli (THC) oraz benzodiazepin, na analizatorze Siemens Syva ETS przy użyciu firmowych kit-testów.

Opracowania statystycznego danych oraz wyników dokonano za pomocą programów MS Excel oraz Statistica 6.0. Dla grup badanych i kontrolnych obliczono i przedstawiono w formie tabelarycznej podstawowe parametry statystyczne. Ponieważ przeprowadzona analiza przy pomocy testu Shapiro–Wilka wykazała, iż rozkład większości analizowanych parametrów istotnie odbiega od rozkładu normalnego, dlatego do dalszej oceny zastosowano testy nieparametryczne: Anova Kruskala–Wallisa, U Manna–Whitneya, współczynnik korelacji liniowej Pearsona, χ^2 , współczynnik korelacji rang Spearmana (R_s). Jako próg istotności statystycznej dla wszystkich obliczeń przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Na Oddział Chirurgii Ogólnej w okresie obejmującym przeprowadzane badania przyjętych było 380 pacjentów z różnymi urazami. Do ostatecznego udziału w badaniach zakwalifikowano 207 osób, co stanowiło 54,47% ogółu. W grupie 207 pacjentów zakwalifikowanych do badania większość stanowili mężczyźni (159 osób, 76,8% badanych),

natomiast kobiet było 48 (23,2% ogółu badanych). Wiek zakwalifikowanych do badania pacjentów zawierał się w szerokim przedziale 15–90 lat (średnia 40 lat). Dla kobiet średni wiek wynosił 47,3 lata, dla mężczyzn 37,9 lat. Najlicniejszą grupę stanowili pacjenci między 21–30. r.ż.

Ustalenie wyjściowej przyczyny doznanego urazu wykazało, że najczęściej notowane były: upadek z wysokości lub na równej powierzchni – 87 osób (42%), urazy doznane w wyniku wypadków samochodowych – 49 osób (23,7%), pobicie – 43 osób (20,8%). Znacznie rzadziej okoliczności doznania urazu związane były z pożarami zabudowań i potrąceniem pieszego uczestnika ruchu drogowego – 7 osób (3,4%), wypadkami motocyklowymi i rowerowymi – po 5 osób (2,4%), a zupełnie sporadycznie notowaną przyczyną było potrącenie rowerzysty i uraz spowodowany samouszkodzeniem – po 2 osoby (0,96%).

W wyniku przedstawionych zdarzeń pacjenci doznali różnego rodzaju obrażeń, z których najczęściej stwierdzono: wstrząśnienie mózgu – 118 osób; krwiak śródczaszkowy, rana głowy i złamanie czaszki – po 41 pacjentów. Rzadziej było to złamanie żeber – 28 osób, stłuczenie klatki piersiowej – 17 osób, stłuczenie brzucha – 15 osób, rana klatki piersiowej i brzucha – odpowiednio 6 i 5 pacjentów. Ilość doznanych obrażeń (318) przekraczała ilość pacjentów zakwalifikowanych do badania (207), co wynikało z faktu, że niektórzy pacjenci posiadali 2 rodzaje obrażeń lub więcej.

Przyjęci pacjenci wymagali różnego okresu hospitalizacji, a także różnego zakresu postępowania i wdrożonego leczenia. W większości przypadków u 132 pacjentów (65%) ograniczało się to do kilkugodzinnej obserwacji w warunkach oddziału. Szycie ran w następstwie doznanych urazów przeprowadzono u 44 pacjentów (21%), u kolejnych 17 osób (8%) trepanację czaszki, u 7 osób drenaż jamy opłucnej (3%) i u 7 laparotomię (3%). Po zakończeniu leczenia pacjenci zwalniani byli z oddziału chirurgii. Najczęściej był to wypis do domu – 163 osoby (78,7%), przeniesienie na inny oddział w celu dalszego leczenia specjalistycznego – 23 pacjentów (11,1%) lub wypis na własną prośbę pacjenta – 15 osób (7,2%). W 6 przypadkach zanotowano zgon pacjenta, co stanowiło 2,9% wszystkich badanych.

Dla celów klinicznych poziom alkoholu oznaczany był metodą immunoenzymatyczną w laboratorium Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Siedlcach. Stwierdzono, że 80 z 207 badanych pacjentów było pod działaniem alkoholu etylowego. Natomiast przyjmując dla tej oceny klasyfikację medyczno-sądową, ustalono, że w analizowanej grupie 207 pacjentów – 127 osób było trzeźwych (62%), 71 osób było nietrzeźwych (34%), natomiast stan 9 osób zakwalifikowano jako stan po spożyciu alkoholu (4%). Dalsze porównania badanych parametrów przeprowadzono z zastosowaniem podziału pacjentów na dwie grupy: 1) pacjentów nietrzeźwych, u których stężenie alkoholu w surowicy krwi przekraczało 0,5 mg/mL (71 osób, 34%); 2) pacjentów, którzy nie byli nietrzeźwi, u których alkohol zawierał się w przedziale 0,0–0,49 mg/mL. Byli to pacjenci trzeźwi lub po spożyciu alkoholu (136 osób, 66%).

Porównanie stężenia alkoholu, czasu hospitalizacji, wieku i punktacji w GCS dla kobiet i mężczyzn wykazało istotną zależność między tymi parametrami a płcią. U kobiet zauważono średnio niższe stężenia alkoholu (w surowicy i w moczu), krótszy okres hospitalizacji, wyższą punktację w GCS i starszy wiek. Ocena stanu trzeźwości kobiet i mężczyzn wykazała, że w grupie 159 mężczyzn było 65 nietrzeźwych, co stanowiło 40,1% badanych. Natomiast w 48-osobowej grupie kobiet stan nietrzeźwości stwierdzono jedynie u 6 osób (12,5%). Średnie stężenie alkoholu dla całej grupy pacjentów wyniosło 0,54 mg/mL. Najwyższe stężenia alkoholu obserwowano w surowicy pacjentów w przedziale wieku 40–50 lat. Natomiast istotnie statystycznie niższe stężenia alkoholu stwierdzano u osób powyżej 60. r.ż. i w przedziale wiekowym 15–20 lat. Porównanie średniego stężenia alkoholu we krwi pacjentów w odniesieniu do poszczególnych dni tygodnia wykazało znacząco niższe stężenia alkoholu w surowicy krwi u pacjentów przyjmowanych na oddział chirurgii od wtorku do czwartku. Natomiast stężenia alkoholu u pacjentów przyjmowanych od piątku do poniedziałku było istotnie wyższe od średniego uzyskanego dla całej grupy badanej. Po podziale pacjentów na przyjętych od wtorku do czwartku (74 osoby) oraz przyjętych od piątku do poniedziałku (133 osoby) stwierdzono istotnie wyższe statystycznie stężenie alkoholu u pacjentów przyjmowanych do szpitala w okresie weekendowym. Według uzyskanych rezultatów 42,86% pacjentów przyjmowanych w dniach weekendowych jest nietrzeźwych (w drugiej grupie tylko 18,92%), a co istotne, pacjenci ci stanowili aż 80,28% wszystkich nietrzeźwych przyjętych w okresie całego tygodnia. Próba znalezienia koincydencji między stanem trzeźwości a godziną przyjęcia pacjenta do szpitala pozwoliła stwierdzić, że aż 66,2% nietrzeźwych pacjentów było przyjętych w godzinach nocnych (między godziną 20.00 a 8.00). Jednocześnie warto podkreślić, że blisko połowa (47,47%) wszystkich pacjentów przyjęta w tych godzinach była nietrzeźwa.

Wbrew przewidywaniom, nie znaleziono wyraźnej zależności między stanem nietrzeźwości a długością pobytu na oddziale. Nie wykazano także takiego związku w odniesieniu do wieku pacjenta. Zauważono natomiast w przebiegającej liczbie przypadków wyraźnie niższą punktację w GCS u pacjentów nietrzeźwych.

Analizując rodzaj doznanych przez pacjentów obrażeń, zauważono, że jedynie złamanie czaszki było znamienne statystycznie związane z wysokością stężenia alkoholu w surowicy krwi i w moczu. Stężenia alkoholu u pacjentów ze stwierdzonym złamaniem czaszki były istotnie wyższe od obserwowanych przy innych obrażeniach.

Urazy brzucha (tępe i penetrujące) związane były ze statystycznymi różnicami stężeń alkoholu, ale notowanymi tylko dla moczu (późna faza upojenia alkoholowego). W przypadku ran penetrujących stężenie alkoholu w moczu było wyraźnie wyższe, natomiast w przypadku stłuczenia brzucha niższe. Czas hospitalizacji był czynnikiem istotnym statystycznie dla większości rodzajów obrażeń, oprócz ran klatki piersiowej i brzucha oraz stłuczenia brzucha. Dłuższy

pobyt miał miejsce w przypadku krwaka śródczaszkowego, złamania czaszki oraz urazów klatki piersiowej. Dłuższy pobyt był również charakterystyczny dla pacjentów, którzy nie doznali wstrząśnienia mózgu i nie mieli rany głowy.

Wiek odgrywał istotną rolę u pacjentów ze wstrząśnieniem mózgu (częściej doznawali wstrząśnienia pacjenci młodszy), krwakiem śródczaszkowym (częściej starsi) oraz przy złamaniu żeber (częściej starsi). Natomiast znacząco mniej punktów w GCS uzyskiwali pacjenci z krwakiem śródczaszkowym, bez cech wstrząśnienia mózgu, ze złamaną czaszką i bez złamania żeber.

Pod tym samym kątem przeanalizowano rodzaj koniecznej interwencji chirurgicznej. Wyższe stężenie alkoholu stwierdzano u pacjentów, którzy wymagali chirurgicznego zaopatrzenia ran. Dłuższy pobyt w szpitalu związany był z wykonaniem trepanacji, drenażu opłucnej oraz laparotomii. Zaskakująco krótsza była natomiast hospitalizacja pacjentów z ranami. Wiek pacjenta związany był istotnie tylko z wykonaną kraniotomią (procedura ta wykonywana była częściej u starszych). Również niższa punktacja w GCS związana była wyłącznie z wykonaną trepanacją.

Porównując okoliczności doznania urazu, stwierdzono korelacje między wyższym od średniej stężeniem alkoholu u pacjenta a przypadkami pobicia oraz potrąceniem rowerzysty i pieszego. Zgon pacjenta korelował dodatnio z bardziej zaawansowanym wiekiem pacjentów oraz z niższą punktacją w GCS. Również konieczność przeniesienia pacjenta na inny oddział związana była z niższą punktacją w GCS w momencie przyjęcia.

Rozpatrując losy pacjentów po zakończeniu leczenia na oddziale chirurgii w odniesieniu do ich stanu trzeźwości w chwili przyjęcia, zauważono jeszcze jedną istotną statystycznie zmienną. Okazało się, że w stanie nietrzeźwości było ponad 39% pacjentów przeniesionych na inne oddziały i aż 60% pacjentów, którzy wypisali się na własną prośbę.

Stan przytomności przyjmowanych pacjentów korelował istotnie statystycznie praktycznie z wszystkimi analizowanymi parametrami. Pacjenci nieprzytomni mieli wyższe średnie stężenie alkoholu w surowicy i w moczu, byli starsi, dłużej hospitalizowani i mieli mniej punktów w GCS. Jednocześnie należy podkreślić, że 54,3% pacjentów nieprzytomnych w chwili przyjęcia było nietrzeźwych. Porównując ocenę stanu świadomości pacjentów w chwili przyjęcia przy zastosowaniu GCS do ich stanu trzeźwości stwierdzono, że 40,85% pacjentów, u których stwierdzono w surowicy etanol oceniono poniżej 15 punktów. Ponad połowa pacjentów, którzy mieli poniżej 15 punktów GCS, była nietrzeźwych (55,77%), a alkohol wyraźnie przekraczał stężenie 0,5 mg/L. Z drugiej strony 83,09% pacjentów trzeźwych lub będących w stanie po spożyciu (0,2–0,5 mg/L) otrzymało wartość 15 punktów w GCS.

Część zakwalifikowanych do badania pacjentów (41) operowano z powodu ostrego krwaka śródczaszkowego. Wykonano 17 kraniotomii z ewakuacją krwaka przymózgowego. U 4 pacjentów był to krwiak nadwardówkowy, u 9 podwardówkowy, a u 4 osób były to ewakuowane

jednocześnie oba rodzaje krwaków. Wynaczyniona krew usuwana była w postaci świeżego skrzepu oraz płynnej krwi, aktywnie napływającej z uszkodzonych naczyń.

Analiza statystyczna danych dotyczących pacjentów z krwakiem wskazuje istotną korelację w zestawieniu z długością pobytu, wiekiem pacjenta i punktami w GCS. Nie stwierdzono natomiast statystycznej zależności między powstaniem krwaka śródczaszkowego a stężeniem alkoholu we krwi pacjenta. Podobne zależności uzyskano analizując przypadki pacjentów z przeprowadzoną kraniotomią. Zarówno w przypadku krwaków śródczaszkowych, jak i wykonanych kraniotomii nie stwierdzono zależności z wysokością stężenia alkoholu w surowicy i w moczu.

Poszukując zależności między stężeniem alkoholu w operowanym krwaku a stężeniem alkoholu w surowicy stwierdzono istotną statystycznie korelację ($p < 0,05$), przy czym średnie stężenie alkoholu w krwaku było 0,54-krotnie większe niż średnie stężenie alkoholu w surowicy. Może być to ważny aspekt praktyczny dla orzecznictwa alkoholowo sądowego w odniesieniu do faktycznej oceny stanu trzeźwości w momencie doznania urazu przez sprawcę lub ofiarę wypadku komunikacyjnego.

Dyskusja

Alkohol i środki podobnie działające wykazują aktywność biologiczną w odniesieniu do czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN) zarówno bezpośrednio, jak i poprzez szlaki neuroprzekaznictwa. Wpływają na tę drogę na sprawność psychomotoryczną człowieka, upośledzając koncentrację i powodując spadek krytycyzmu oraz zdolności postrzegania oraz właściwej oceny sytuacji. Jest to szczególnie istotne dla bezpieczeństwa w ruchu drogowym oraz na stanowisku pracy [3]. Z badań ankietowych przeprowadzonych w 2006 r. przez TNS OBOP wynika, że 17% dorosłych Polaków przyznaje się do prowadzenia samochodu po spożyciu alkoholu co najmniej raz w życiu, a blisko 12% deklaruje, że zdarzało się to częściej [4].

Stężenie alkoholu u pacjenta podczas przyjęcia do szpitala jest niezależnym czynnikiem rokowniczym przeżycia po doznaniem urazu głowy. Stwierdzono również, że sama obecność alkoholu we krwi zwiększa ryzyko doznania urazu, jednak nie wpływa na ciężkość obrażeń [5, 6, 7]. Jednocześnie udowodniono, że alkohol etylowy jest inhibitorem aktywności monocytów i makrofagów, hamuje syntezę TNF α i interleukiny 8 (IL-8), przez co wykazuje działanie immunosupresyjne. W opinii licznych badaczy powoduje to zwiększenie ryzyka pourazowych infekcji, ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS) i niewydolności wielonarządowej, co przyjmuje się za główną przyczynę dłuższych hospitalizacji nietrzeźwych, pourazowych pacjentów, a przez to zwiększonych kosztów leczenia [8].

W przeciwieństwie do przytoczonych wcześniej doniesień, wyniki przedstawianych badań własnych nie potwierdziły jednoznacznie, aby upojenie alkoholowe wiązało się

z wystąpieniem dodatkowych powikłań klinicznych lub z wyraźnie dłuższą hospitalizacją pacjentów w regionie siedleckim. Według różnych autorów odsetek pacjentów z urazami, u których we krwi jest obecny alkohol etylowy, waha się w szerokim przedziale 25–53% [9, 10, 11]. Zwykle etanol stwierdza się u mężczyzn poniżej 35. r.ż., przyjmowanych do szpitala w nocy z soboty na niedzielę w godzinach 21.00–9.00, a średnie stężenie wynosi 0,96 mg/mL [11, 24]. Przedstawione w pracy wyniki badań własnych potwierdziły istotny udział alkoholu etylowego w powstawaniu urazów głowy i tułowia. Pacjenci nietrzeźwi stanowili 34% wszystkich zakwalifikowanych do badania. Uzyskane dane demograficzne i socjologiczne były również zgodne z obserwacjami przedstawianymi przez innych autorów. Zdecydowaną większość zakwalifikowanych do badania pacjentów stanowili mężczyźni w młodym wieku, u których stwierdzano zwykle wyższe stężenia alkoholu i dłuższy czas hospitalizacji w porównaniu do kobiet. Przedstawione wyniki potwierdziły również, że największy odsetek nietrzeźwych pacjentów po urazie to mężczyźni (40,1%) hospitalizowani od piątku do poniedziałku w godzinach 20.00–8.00. Stwierdzono, że aż 42,9% wszystkich pacjentów przyjmowanych w tym okresie było nietrzeźwych, z czego aż 66,2% nietrzeźwych było przyjętych w godzinach 20.00–8.00. Co istotne, grupa ta stanowiła jednocześnie aż 80,3% ogółu nietrzeźwych. Potwierdzać by to mogło obserwowany przez socjologów proces zachodzących przemian kulturowych w polskim społeczeństwie. Obecnie wśród ludzi młodych rozpowszechniony jest zwyczaj weekendowego nadużywania napojów alkoholowych lub ich zamienników w trakcie różnego rodzaju spotkań towarzyskich.

Spożycie alkoholu przed doznaniem oparzeniem jest niezależnym czynnikiem rokowniczym. Śmiertelność w porównywalnych grupach (wiek, płeć, powierzchnia i głębokość oparzenia, długość pobytu w OIT) jest większa u osób będących pod wpływem alkoholu (31,5%) niż u trzeźwych (18,1%). Według *Haum i wsp.* aż 41,9% oparzeń związanych jest z nadużywaniem alkoholu [10, 14].

Odsetek pieszych i rowerzystów, którzy doznali urazu będąc pod wpływem alkoholu, wynosi średnio 42%, tylko w Szwecji ten odsetek jest wyraźnie niższy (19%). U tych pacjentów wysokie stężenie alkoholu nie jest związane z ciężkością urazu ani śmiertelnością. Ma natomiast wpływ na powikłania i długość hospitalizacji [23, 25].

Przedstawiona w pracy analiza okoliczności doznanego przez pacjentów urazu wskazuje jednoznacznie na współzależność między obecnością alkoholu we krwi a potrąceniem rowerzysty i pieszego oraz przemocą (pobicie). Liczba zanotowanych tego rodzaju przypadków i czas zdarzeń potwierdzają często podnoszony problem, że pieszy i rowerzysta poruszający się po polskich drogach, przede wszystkim w okresie jesienno-zimowym, są szczególnie narażeni na doznanie obrażeń.

W badaniach przeprowadzonych w Niemczech wśród pacjentów, którzy doznali urazu po upadku, 22% było pod wpływem alkoholu (40,2% mężczyzn, 7,6% kobiet), a u 5,5%

stwierdzono obecność benzodiazepin we krwi (8,5% mężczyzn, 3,2% kobiet) [11].

Zaobserwowano, że w wyniku obrażeń spowodowanych upadkiem częściej urazów głowy doznawali poszkodowani, u których stwierdzono obecność alkoholu we krwi (48%), niż pacjenci trzeźwi (9%). Jednocześnie grupa pacjentów nietrzeźwych (39%) doznawała rzadziej obrażeń kończyn niż pacjenci trzeźwi (76%). W podobnych badaniach przeprowadzonych w USA alkohol był obecny u 41% pacjentów, a THC u 37%. Pacjenci ci mieli zwykle niższą wartość oceny w GCS, częściej wymagali interwencji chirurgicznej, częściej byli przyjmowani na oddział intensywnej terapii, a czas ich hospitalizacji był dłuższy. W grupie tej stwierdzono również wyższą śmiertelność [16, 17].

W badaniach własnych, oceniając doznane przez pacjentów urazy, zauważono, że jedynie złamanie czaszki było istotnie statystycznie powiązane z upojeniem alkoholowym, a pacjenci z tej grupy posiadali wyraźnie wyższe stężenia alkoholu w surowicy i w moczu, w porównaniu do pozostałych pacjentów. Natomiast punktacja w GCS korespondowała ze zmianami wewnątrzczaszkowymi (złamanie czaszki, wstrząśnienie mózgu i krwiak śródmózgowy). Uzyskane wyniki wykazały jednoznacznie, że pacjenci nietrzeźwi częściej wymagali chirurgicznego zaopatrzenia ran. W przeprowadzonych badaniach nie wykazano natomiast związku losów pacjenta po zakończonym leczeniu szpitalnym a obecnością alkoholu w chwili przyjęcia. Zwraca jednak uwagę fakt, że aż 60% pacjentów, którzy wypisali się na własną prośbę, było nietrzeźwych. Nie potwierdzono również związku przyczynowo-skutkowego między zanotowanymi zgonami pacjentów a stanem trzeźwości. Wykazano, że rokowania w głównej mierze zależały od wieku pacjenta i punktacji w GCS, co wiązało się z ciężkością doznanych obrażeń mózgu.

Rozpoznanie różnicowe między ciężkim urazem czaszkowo-mózgowym a wyłącznie upojeniem alkoholowym u pacjenta z wyczuwalnym zapachem alkoholu z ust jest niewątpliwie trudnym wyzwaniem diagnostycznym dla lekarza. Przeoczenie w początkowym okresie objawów pierwotnego uszkodzenia mózgu (występującego również w znacznym upojeniu alkoholowym), takich jak ból i zawroty głowy oraz nudności i wymioty, prowadzić może do wtórnego i często nieodwracalnego uszkodzenia OUN spowodowanego obrzękiem mózgu, wzrostem ciśnienia śródczaszkowego i spadkiem perfuzji, skutkujących często śmiercią [12, 18].

Alkohol może ograniczać skuteczność stosowania GCS w ocenie stanu świadomości. Alkohol wpływa depresyjnie na OUN, obniża świadomość, może powodować stupor, śpiączkę, a nawet zgon w wyniku depresji ośrodkowego. Wbrew początkowym przypuszczeniom, że alkohol istotnie zmniejsza liczbę punktów w GCS u pacjentów po urazie głowy, dotychczasowe badania nie potwierdziły jednoznacznie tej hipotezy. Alkohol tylko w nieznacznym, nieistotnym klinicznie stopniu obniża wyniki GCS. Ocenia się, że wartość GCS u pacjentów ze stężeniem alkoholu we

krwi powyżej 2,4 mg/mL może być niższa o 2–3 punkty. Różnica ta jest bardziej zauważalna u pacjentów pod wyraźnym wpływem alkoholu (stężenie > 2,5 mg/m), którzy doznali istotnego uszkodzenia mózgu (GCS poniżej 8 pkt.). Wobec tego przyjęto, że skala GCS nie może służyć do oceny stanu świadomości u pacjentów nietrzeźwych. Przypisywanie niskiej wartości GCS wyłącznie stanowi nietrzeźwości opóźnia rozpoczęcie diagnostyki i leczenia oraz pogarsza rokowanie [17, 19, 20, 21]. Niezależnie od przedstawionych wątpliwości dotyczących przydatności stosowania skali Glasgow u pacjentów nietrzeźwych, wyniki przeprowadzonego badania pozwoliły wykazać, że punktacja w GCS była istotnie związana ze stanem nietrzeźwości. Aż 55,8% pacjentów, którzy byli oceniani poniżej 15 punktów w GCS, było nietrzeźwych, a stężenie alkoholu zawarte było w przedziale 0,37–3,3 mg/mL (średnio 0,96 mg/mL).

Najczęściej stwierdzanym narkotykiem wśród rannych w wypadkach kierowców samochodowych są kanabinoidy. Aktywną postać THC stwierdza się u 2,6–4,5% kierowców w Australii. W USA obserwuje się zdecydowanie większy odsetek kierowców motocykli będących pod wpływem marihuany (32%) niż kierowców samochodów (2,7%). Mężczyźni (zwykle młodsi) częściej nadużywali alkoholu i marihuany, natomiast kobiety (częściej starsze) – benzodiazepin [3, 22, 23]. U osób w wieku podeszłym stosowanie benzodiazepin jest związane ze zwiększonym ryzykiem wypadków drogowych [24]. W Nowym Jorku kokaina jest wykrywana u 26% ofiar śmiertelnych urazów u młodych mężczyzn. Natomiast w Kalifornii w latach 90. stwierdzono prawie podwojenie liczby pacjentów po urazie, u których stwierdzono metamfetaminę we krwi (z 7,4% do 13,4%). W tym samym czasie nieznacznie zwiększył się udział w urazach kokainy (z 5,8% do 6,2%), ale widocznie zmniejszył się udział alkoholu (z 43% do 35%) [6].

Natomiast w duńskich badaniach dotyczących obecności narkotyków we krwi kierowców wykazano, że substancje te są stwierdzane jedynie u 7,8% kierowców. Są to w kolejności częstości występowania: kannabinoidy (3,3%), benzodiazepiny (3%), opiaty (1,8%), amfetamina i ekstazy (1,5%) oraz kokaina (0,6%) [19].

W międzynarodowych badaniach nadzorowanych przez Uniwersytet w Maastricht wykazano, że 4–12% kierowców brało udział w wypadku samochodowym, będąc pod wpływem narkotyków, a badania angielskie szacują te dane na 18%. Natomiast we Francji 1 na 6 wypadków jest spowodowany użyciem kannabinoidów [25]. We Włoszech u 46% kierowców poszkodowanych w wypadkach samochodowych stwierdzano alkohol i/lub środki podobnie działające. W grupie tej najczęściej obecne były kannabinoidy (19%), alkohol (10%), amfetamina (7%), kokaina (6%), benzodiazepiny (10%) [26]. Przyniesione badania europejskie wskazują, że skala problemu środków podobnie działających do alkoholu i ich udziału w powstawaniu urazów jest różna w poszczególnych krajach. Własne rezultaty nie potwierdziły znaczącego wpływu substancji działających podobnie do alkoholu na oceniane w badaniu parametry

w populacji siedleckiej. Stwierdzono jedynie 3 przypadki użycia takich substancji wśród badanych (THC – 1 pacjent, MDMA – 1 pacjent, amfetamina – 2 pacjentów). Jednakże uzyskane w badaniu wyniki odbiegają diametralnie nie tylko od statystyk światowych, ale również obserwacji dotyczących większości regionów w Polsce. Wydaje się, że wynikać może to z mniejszej zamożności oraz trudniejszego dostępu do narkotyków, przede wszystkim wskazuje jednak na istniejące regionalne różnice kulturowe i preferowanie w ocenianym regionie alkoholu jako tradycyjnej używki rekreacyjnej.

Metody immunoenzymatyczne (EMIT, FPIA) i chromatografii gazowej (GLC) należą do najczęściej rutynowo stosowanych technik analitycznych oceny stężenia alkoholu etylowego zarówno dla celów klinicznych, jak i medycyno-sądowych. Jednak zwraca uwagę fakt, że jak wykazano – 41,6% wyników oznaczeń uzyskanych metodą enzymatyczną było nieznacznie niższych lub równych oznaczeniom sposobem chromatografii gazowej, a aż w ponad połowie wypadków wyniki były zawyżone [2].

Ostatnie spostrzeżenie jest istotne dla granicznych w sensie prawnym stężeń etanolu – 0,2–0,5 mg/mL. W praktyce nierzadko wyniki laboratoryjnych badań klinicznych wykorzystywane są przez policję i prokuraturę w dalszym postępowaniu przygotowawczym. Przeprowadzone porównanie wyników oznaczeń alkoholu w surowicy krwi uzyskanych w Laboratorium Wojewódzkiego Szpitala w Siedlcach i ZMS PAM miało na celu interpretację wyników dwóch zastosowanych metod oznaczeń alkoholu w kontekście ich znaczenia dowodowego dla celów możliwego postępowania karnego. Zauważono, że wyniki oznaczeń alkoholu w surowicy w Siedlcach były średnio 1,2-krotnie wyższe od wyników z ZMS PAM, co skutkowało częstszym kwalifikowaniem stanu po użyciu alkoholu i nietrzeźwości u pacjentów na podstawie badań przeprowadzonych w Siedlcach. Wskazuje to na konieczność ostrożnego wykorzystywania dowodowego wyników uzyskanych metodą immunoenzymatyczną w postępowaniu sądowym. Zaobserwowane średnio 1,37-krotnie wyższe stężenie alkoholu w moczu niż w osoczu wskazywało na to, że w czasie pobierania próbek alkohol był już w fazie eliminacji z ustroju, co potwierdza spożycie alkoholu przed odniesieniem urazu, ponieważ materiał do badań pobierano 1–6 godzin po urazie.

Ocena alkoholemii w krwiakach mózgowych, zarówno dla celów klinicznych, jak i sądowych, nie jest powszechną praktyką, a przydatność tego rodzaju badań została opisana jedynie w nielicznych doniesieniach. Krew płynna lub skrzep zabezpieczone podczas operacji krwiaków śródczaszkowych nadal nie należą do standardowego materiału w badaniach alkoholometrycznych, a rezultaty tych badań nie były dotychczas powszechnie publikowane. Istnieją doniesienia, których wyniki wskazują na dokładniejszą ocenę stężenia alkoholu w momencie urazu na podstawie badań krwiaka, w porównaniu z krwią. Wynika to z faktu, że alkohol w krwiaku w ciągu kilku godzin po urazie nie ulega tak szybkim przemianom metabolicznym jak we krwi.

Zdarzyć się też może wyższe stężenie alkoholu we krwi niż w krwiku, co zwykle świadczy o spożywaniu alkoholu po doznanym urazie głowy skutkującym powstaniem krwiaka [17, 27].

Podjęta w pracy próba oceny przydatności analizy stężenia alkoholu w krwiakach śródczaszkowych wykazała, że może to być efektywna metoda oceny trzeźwości pacjenta w chwili urazu, szczególnie w przypadku niemożliwości szybkiego oznaczenia poziomu we krwi z uwagi na stan zdrowia pacjenta i konieczne zabiegi medyczne. Może mieć to istotne znaczenie dla orzecznictwa sądowno-lekarskiego, ale pod pewnymi warunkami. Alkohol w krwiakach utrzymuje się do 72 godz., a jego eliminacja trwa średnio 2–3-krotnie wolniej niż z krwi obwodowej. Oceniając uzyskane rezultaty, należy mieć jednak na uwadze stan uwodnienia krwiaka i uwzględnić to w końcowych wnioskach. Podobne zastrzeżenia zgłaszane są w przypadku oceny stężenia alkoholu w żółci i cieple szklistym [21, 28]. W przypadku pacjentów żyjących, u których uzyskano ostry urazowy krwiak w wyniku operacji kilka godzin po urazie, stopień uwodnienia krwiaka nie różnił się w sposób istotny od uwodnienia krwi pełnej obwodowej (70,1% vs. 68%).

Średnie stężenie alkoholu w krwiaku było 0,54-krotnie większe niż średnie stężenie alkoholu w surowicy. Podobną zależność znaleziono dla stężenia alkoholu w krwiaku i w moczu, z tym że średnie stężenie alkoholu w krwiaku było 0,34-krotnie większe niż średnie stężenie w moczu. Potwierdzałyby to wyniki wcześniejszego badania krwi, według których w chwili pobrania materiału do badań alkohol był w fazie eliminacji i był spożywany przed urazem. W badaniach uwzględniono fakt, że stężenie alkoholu we krwi pełnej różni się od stężenia w surowicy krwi. Chcąc otrzymać wynik stężenia alkoholu we krwi, należy wynik stężenia w osoczu podzielić przez 1,18. Różnica kliniczna jest niewielka, natomiast istotne jest to przy opiniowaniu sądowno-lekarskim [29]. W przeprowadzonych analizach dotyczących stężenia alkoholu w krwiaku pominięto również ocenę stopnia uwodnienia krwiaka, ponieważ analizowano wyłącznie świeże krwiaki pourazowe (do 6 godzin po urazie) i założono, że stopień uwodnienia krwi i krwiaka jest praktycznie taki sam [27].

Jednym z istotnych założonych celów badawczych było ustalenie wiarygodności oceny stanu trzeźwości pacjenta na podstawie subiektywnego badania przeprowadzonego przez lekarza dyżurnego. Dotychczas ten problem był niezwykle rzadko podnoszony w Polsce. Również w światowym piśmiennictwie medycznym trudno znaleźć wyniki szerszych badań w tej materii.

Okazało się, że tylko 60,42% nietrzeźwych pacjentów przyznało się do spożycia alkoholu w dniu urazu lub w dniu poprzedzającym. Co ważne, do spożywania alkoholu przyznało się także 8,3% pacjentów, którzy nie byli nietrzeźwi.

Lekarz dyżurny przyjmujący pacjenta na oddział, dokonując subiektywnej oceny stanu trzeźwości, prawidłowo ocenił stan 81,7% nietrzeźwych pacjentów. Jednocześnie

jednak aż u 6,62% pacjentów trzeźwych błędnie przyjął, że są oni pod wpływem alkoholu.

U 81,69% przyjmowanych do szpitala nietrzeźwych pacjentów lekarz wyczuł zapach alkoholu z ust, ale wyczuł go również u prawie 6% (5,88%) pacjentów trzeźwych.

Mało wiarygodnym kryterium okazała się ocena stanu pacjenta na podstawie mowy. Lekarz tylko u 47,9% nietrzeźwych stwierdził zaburzenia mowy, ale jednocześnie stwierdził je również aż u 18,4% pacjentów trzeźwych.

Jednym z istotniejszych założeń przy ustalaniu celów przedstawianej pracy było wykazanie przydatności klinicznej, usprawnienia procesu diagnostycznego i korzyści dla pacjenta oddziału chirurgii, które wnoszą prawidłowo przeprowadzone badanie toksykologiczne. Wydaje się, że znaczenie diagnostyczne i korzyści terapeutyczne wynikające z wczesnego przeprowadzenia oceny poziomu alkoholu i tzw. „profilu toksyn” u pacjentów chirurgicznych są niedoceniane przez lekarzy specjalności zabiegowych. Sądzić należy, że przedstawione wyniki wykazały konieczność powszechniejszego stosowania tych badań na oddziałach zabiegowych w Polsce. Dodatkowym, aczkolwiek ważnym argumentem, może być przeprowadzona w ostatnich latach w USA analiza stosunku kosztów poniesionych w procesie leczenia w odniesieniu do korzyści terapeutycznych, która wykazała, że dzięki każdemu 1 dolarowi wydanemu na badania toksykologiczne pacjentów z doznanym urazem oszczędza się 3,8 dolara w trakcie dalszego leczenia [22].

Wnioski

Przeprowadzone badania i uzyskane rezultaty pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

1. Trafność subiektywnej oceny stanu trzeźwości pacjentów przez chirurga waha się 48–82% w zależności zarówno od doświadczenia lekarza, jak i doznanych przez pacjenta obrażeń. Nie może zatem stanowić podstawy do pewnego rozpoznania upojenia alkoholowego, tak w aspekcie klinicznym, jak i przede wszystkim prawnym.

2. Wykazano istotną zależność między stanem nietrzeźwości pacjenta a okolicznościami urazu, specyfiką obrażeń, niższą punkcją w GCS oraz zakresem interwencji chirurgicznej.

3. Nie potwierdzono współzależności stanu nietrzeźwości pacjenta w chwili przyjęcia z długością hospitalizacji.

4. Metoda immunoenzymatyczna jest wystarczająco czuła i precyzyjna dla celów diagnostyczno-klinicznych. Natomiast uzyskane wyniki z uwagi na obserwowane zawiązane stężenia wymagają dla celów medyczno-sądowych każdorazowej weryfikacji metodą chromatografii gazowej.

Piśmiennictwo

1. Głowacki J., Marek Z.: Urazy czaszki i mózgu. Rozpoznawanie i opiniowanie. Krakowskie Wydawnictwo Medyczne, Kraków 2000, 11–142.

2. Światowy Raport Zdrowia 2001. Zdrowie psychiczne: nowe spojrzenie, nowa nadzieja. Instytut Psychiatrii i Neurologii. 2002, 3, 1–8.
3. *Drummer O.H.*: The role of drugs in road safety. *Australian Prescriber*. 2008, 31 (2), 33–35.
4. *Vanek V.W., Dickey-White H., Signs S.A., Schechter M.D., Buss T., Kulics A.T.*: Concurrent use of cocaine and alcohol by patients treated in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 1996, 28 (5), 508–514.
5. *Cherner M., Temkin N.R., Machamer J.E., Dikmen S.S.*: Utility of a composite measure to detect problematic alcohol use in persons with traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001, 82, 780–786.
6. *Moore Ernest E.*: Alcohol and trauma: the perfect storm. *J Trauma Injury*. 2005, 59 (3), 53–56.
7. *Sperry J.L., Gentilello L.M., Minei J.P., Diaz-Arrastia R.R., Friese R.S., Shafi S.*: Waiting for the patient to “sober up”: effect of alcohol intoxication on Glasgow Coma Scale score of brain injured patients. *J Trauma*. 2006, 61 (6), 1305–1311.
8. *Milovanovic A.V., DiMaio V.J.M.*: Death due to concussion and alcohol. *Am J Forensic Med Pathol*. 1999, 20 (1), 6–9.
9. *Bostwick J.M., Seaman J.S.*: Hospitalized patients and alcohol: who is being missed? *Gen Hosp Psychiatry*. 2004, 26, 59–62.
10. *Haum A., Perbix W., Hack H.J., Stark G.B., Spilker G., Doehn M.*: Alcohol and drug abuse in burn injuries. *Burns*. 1995; 21 (3), 194–199.
11. *Kurt T.L.*: Serum alcohol is not the same as blood alcohol concentration. *Ann Emerg Med*. 1995, 25 (3), 430–431.
12. *Edna T.H.*: Alcohol influence and head injury. *Acta Chir Scand*. 1982, 148, 209–212.
13. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Picie alkoholu przez młodzież: czynniki ryzyka i konsekwencje. *Alkohol i Nauka*. 1999, 3, 1–6.
14. *Goldfrank L.R., David R.*: Boyd lecture in trauma care and emergency medical systems: “The surgical complications of toxins.” *J Emerg Med*. 1999; 17 (6), 1055–1064.
15. *Nordqvist C., Holmqvist M., Nilsen P., Bendtsen P., Lindqvist K.*: Usual drinking patterns and non-fatal injury among patients seeking emergency care. *Public Health*. 2006, 120, 1064–1073.
16. *Draus J.M. Jr, Santos A.P., Franklin G.A., Foley D.S.*: Drug and alcohol use among adolescent blunt trauma patients: dying to get high? *J Pediatr Surg*. 2008, 43, 208–211.
17. *Öström M., Eriksson A.*: Pedestrian fatalities and alcohol. *Accid Anal Prev*. 2001, 33, 173–180.
18. *Buss T.F., Abdu R., Walker J.R.*: Alcohol, drugs, and urban violence in a small city trauma center. *J Subst Abuse Treat*. 1995, 12 (2), 75–83.
19. *Boyle M.J., Vella L., Moloney E.*: Role of drugs and alcohol in patients with head injury. *J R Soc Med*. 1991, 84, 608–610.
20. *Brickley M.R., Shepherd J.P.*: The relations between alcohol intoxication, injury severity and Glasgow Coma Score in assault patients. *Injury*. 1995, 26 (5), 311–314.
21. *Riggs J.E., Schochet S.S.*: Ethanol level differential between postmortem blood and subdural hematoma. *Mil Med*. 1998, 163, 722–724.
22. *Ehrich P.F., Brown J.K., Drongowski R.*: Characterisation of the drug-positive adolescent trauma population: should we, do we, and does it make a difference if we test? *J Pediatr Surg*. 2006, 41, 927–930.
23. *Potocka-Banaś B., Borowiak K., Janus T.*: Alkohol etylowy – wybrane problemy kliniczne i diagnostyczne. *Diag Lab*. 2008, 44, 225–230.
24. *Barbone F., McMahon A.D., Davey P.G., Morris A.D., Reid I.C., McDevitt D.G. et al.*: Association of road-traffic accidents with use of benzodiazepine use. *Lancet*. 1998, 352, 1331–1336.
25. *Meropol S.B., Moscati R.M., Lillis K.A., Ballow S., Janicke D.M.*: Alcohol-related injuries among adolescents in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 1995, 26 (2), 180–186.
26. *Giovanardi D., Castellana C.N., Pisa S., Poppi B., Pinetti D., Bertolini A. et al.*: Prevalence of abuse of alcohol and other drugs among injured drivers presenting to the emergency department of the University Hospital of Modena, Italy. *Drug Alcohol Depend*. 2005, 80, 135–138.
27. *Boonyoung S., Narongchai P., Junkuy A.*: The relationship of alcohol concentration in epidural or acute sub-dural hematoma compared with vitreous humor and femoral blood. *J Med Assoc Thai*. 2008, 91 (5), 754–758.
28. *Chowanec M., Olszowy Z., Maliński M.*: Przydatność badania stężenia alkoholu etylowego w krwiakach śródczaszkowych w ocenie sądowo-lekarskiej nietrzeźwości. *Arch Med Sądowej Kryminol*. 2000, 4, 1–15.
29. *Kibayashi K., Matri A.R., Hirsch C.S.*: Cocaine induced intracerebral hemorrhage: analysis of predisposing factors and mechanisms causing hemorrhagic strokes. *Hum Pathology*. 1995; 26 (6), 659–663.

TADEUSZ ZAJĄCZKOWSKI

**POCZĄTKI LECZNICTWA PRZECIWGRUŻLICZEGO W SZCZECINIE.
HERMANN BRAEUNING (1880–1946) – PIERWSZY DYREKTOR SZPITALA
PRZECIWGRUŻLICZEGO W SZCZECINIE-ZDUNOWIE (HOHENKRUG)**

**THE BEGINNINGS OF ANTITUBERCULOSIS SERVICE IN STETTIN. HERMANN
BRAEUNING – THE FIRST DIRECTOR OF THE TUBERCULOSIS HOSPITAL
IN STETTIN-HOHENKRUG (SZCZECIN-ZDUNOWO)**

Klaus Groth Str. 16
D-45472 Muelheim an der Ruhr

Summary

The beginnings of organized treatment for patients with tuberculosis (TB) in Stettin date back to the last decade of the nineteenth century and are traced to the Municipal Hospital in Stettin-Pommerensdorf (Szczecin-Pomorzan). Treatment of patients with TB in Pomerania improved with the opening of the Tuberculosis Hospital in Hohenkrug (Szczecin-Zdunowo).

The author presents the history of the leading German Tuberculosis Hospital in Hohenkrug from its opening in 1915 till 1945 highlighting its important role in the health care system of the entire Pomerania. Biographical details of the first director of the Hospital, Professor Hermann Braeuning, are provided. The Tuberculosis Hospital in Hohenkrug (Szczecin-Zdunowo) quickly emerged as a modern research, educational, and therapeutic facility.

Key words: history of medicine – Hermann Braeuning – tuberculosis – Stettin.

Streszczenie

Tradycja leczenia chorych z gruźlicą płuc w Szczecinie sięga początku lat 90. XIX w. i rozpoczęła się w Szpitalu Miejskim na Pomorzanach. Dopiero po wybudowaniu Szpitala Przeciwgruźliczego w Hohenkrug (Szczecin-Zdunowo) doszło do poprawy opieki nad chorymi na gruźlicę na Pomorzu.

Autor przedstawił ten przodujący w Niemczech pod względem naukowym i leczniczym Szpital Przeciwgruźliczy od powstania w 1915 r. do 1945 r., podkreślając jego ważną rolę w systemie opieki zdrowotnej na całym Pomorzu.

Celem pracy było również przedstawienie szczegółów biografii prof. Hermanna Braeuninga, pierwszego dyrektora szpitala. Szpital Przeciwgruźliczy w Hohenkrug (Szczecin-Zdunowo) osiągnął szybko poziom nowoczesnej instytucji w zakresie naukowym, dydaktycznym, jak i usługowym.

Hasła: historia medycyny – Hermann Braeuning – gruźlica – Szczecin.

**Początki leczenia przeciwgruźliczego
w Szczecinie**

Początki oddzielnego lecznictwa zamkniętego dla chorych na gruźlicę datują się w Szczecinie na 1892 r., kiedy dyrektor Szpitala Miejskiego, prof. Karl Schuchard (1856–1901) przedstawił propozycję, by do budowanego wówczas domu ozdrowieńców po tyfusie brzuszny przyjmować również „anemiczne” dziewczęta oraz rekonwalescentów po ostrych chorobach płucnych i tzw. początkujących płucno-chorych [1]. W tym celu powstało specjalne Towarzystwo do Walki z Gruźlicą istniejące aż do II wojny światowej.

W 1900 r. prof. Ernst Neisser (1863–1942) otworzył w Klinice Chorób Wewnętrznych w Szczecinie pododdział

obserwacji pacjentów podejrzanych o gruźlicę. Chorzy byli przyjmowani na przebadanie i obserwację 6-dniową. Koszt wynosił 1,- RM dziennie. Na drugim pododdziale leczono chorych z zaawansowaną gruźlicą. Profesor Neisser zorganizował także przychodnię przykliniczną, w której obserwowano pacjentów z silną reakcją na tuberkulinę, bez klinicznych oznak gruźlicy. Tam też leczono chorych zastrzykami tuberkuliny, przeprowadzono badania profilaktyczne oraz badano płwocinę na prątki gruźlicy. W latach 1911–1915 dr Braeuning, adiunkt oddziału, był kierownikiem tej przychodni [2].

Należy przypomnieć, że w XIX w. i początkach XX chorzy na gruźlicę najczęściej umierali. Brakowało nie tylko lekarstw, ale też skutecznych sposobów leczenia. Dopiero po odkryciach Roberta Kocha (1843–1910) w 1882 r., kiedy poznano przyczynę choroby, można było przeciwdziałać zakażeniu i opracować sposób leczenia chorych. Odkrycie promieni „X” przez Konrada Roentgena w 1895 r. umożliwiło kliniczne rozpoznanie gruźlicy płuc i obserwację jej przebiegu podczas terapii [3].

Budowa sanatorium/Szpitala Przeciwgruźliczego w Hohenkrug (Szczecin-Zdunowo)

Zespół szpitalny Hohenkrug budowano w dwóch etapach. Pierwsze zabudowania na 164 łóżka oddano do użytku w 1915 r. W 1930 r. wybudowano pozostałe budynki i urządzono nowoczesny blok operacyjny. Jego dyrektorem został 35-letni adiunkt Oddziału Wewnętrznego Szpitala Miejskiego w Szczecinie – dr Hermann Braeuning. Oprócz pracy w klinice prowadził Przykliniczną Poradnię Przeciwgruźliczą. Z inicjatywy swego szefa – prof. Ernsta Neissera oraz inspiracji prof. Carla Flügge został gruntownie przygotowany do tego stanowiska. Dzięki niezwyklej pracowitości i zdolnościom organizacyjnym dr Braeuning doprowadził ośrodek przeciwgruźliczy w Zdunowie do poziomu najlepszego w Niemczech, tak w zakresie naukowym, dydaktycznym, jak i usługowym [2, 4].

Hermann Braeuning

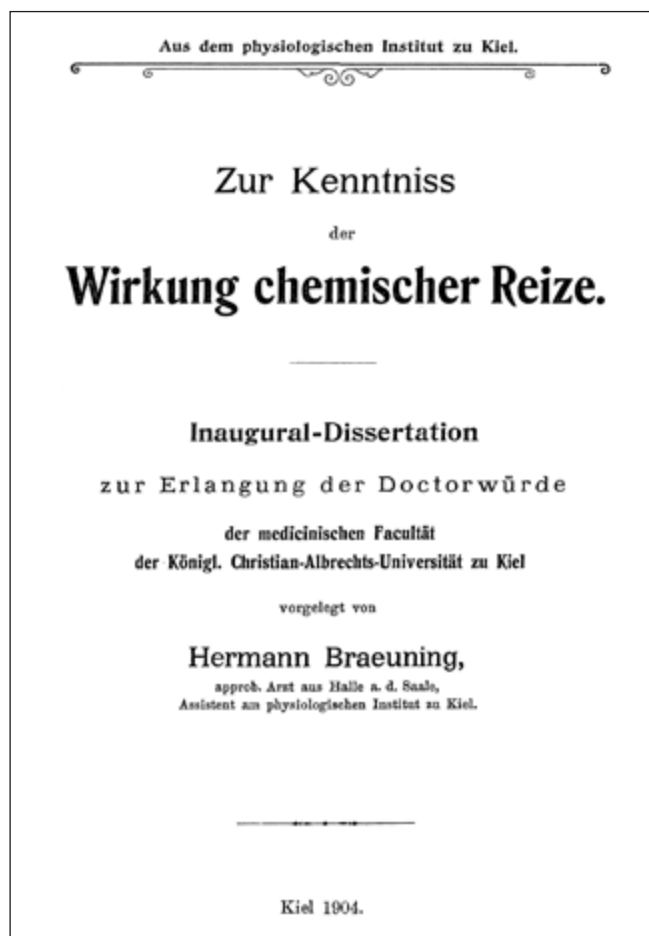
Wczesne lata

Hermann Bernhard Braeuning urodził się 19 stycznia 1880 r. jako syn profesora gimnazjum w Halle (ryc. 1). Od Wielkanocy 1886 do jesieni 1898 r. uczęszczał do Gimnazjum Państwowego w Halle. Maturę otrzymał w sierpniu 1898 r. W latach 1898–1903 studiował medycynę na Uniwersytecie w Halle (letni semestr 1899 r. studiował w Monachium). Dyplom lekarza otrzymał 4 sierpnia 1903 r. Od 1 września 1903 do 1905 r. pracował jako asystent w Instytucie Fizjologii w Kilonii. W 1904 r. otrzymał tytuł doktora medycyny na podstawie pracy „Zur Kenntniss der Wirkung chemischer Reize” („W sprawie działania chemicznych bodźców”) – rycina 2 [5].



Ryc. 1. Profesor Hermann Braeuning (1880–1946)

Fig. 1. Professor Hermann Braeuning (1880–1946)



Ryc. 2. Strona tytułowa pracy doktorskiej, 1904

Fig. 2. Doctoral thesis, 1904

Wykształcenie internistyczne

Doświadczenie zawodowe w zakresie chorób wewnętrznych zdobył, pracując jako asystent na oddziałach internistycznych w Stralsundzie i Szczecinie oraz w latach 1908–1912 jako adiunkt w Klinice Chorób Wewnętrznych w Szczecinie (kierownik: prof. Ernst Neisser). Klinika Chorób Wewnętrznych w Szczecinie posiadała w roku jej powstania (1895) 160 łóżek. Ciągle się rozrastała i w 1930 r. liczyła 400 łóżek. Pod kierownictwem swego szefa, pracowitego klinicysty i postępowego prężnego naukowca, dr Braeuning nie tylko zapoznał się z tajnikami aktualnej medycyny i jej trendów, ale również brał czynny udział w badaniach naukowych i studiach klinicznych. Opublikował wspólnie ze swym szefem, a także samodzielnie kilka prac, m.in. z diabetologii, przemiany tłuszczów, o przedwczesnym nasyceniu czy wędrującym zapaleniu żył. W 1910 r. dr Braeuning opracował system odżywiania chorych (Diätsystem), który został wprowadzony w szpitalach. Ten tzw. szcześciński system (Stettiner System) został wydany w formie broszury „Taschenbuch der Diät” i opublikowany w czasopiśmie „Zeitschrift für physikalische und diätetische Therapie 1912”, Bd. XVI [6, 7, 8].

Zainteresowanie chorobami zakaźnymi i gruźlicą

Profesor Neisser należał do nielicznych internistów, który od rozpoczęcia pracy na Pomorzanach wykazywał duże zainteresowanie chorobami zakaźnymi oraz problemem gruźlicy. Już w 1899 r. otworzył pododdział do walki z gruźlicą, a rok później oddział obserwacji chorych na gruźlicę. Rocznie badano tam 300–400 chorych z podejrzeniem gruźlicy. W latach 1911–1915 dr Braeuning prowadził przykliniczną poradnię dla chorych na gruźlicę na Pomorzanach. W przychodni badano chorych, wykonywano badania bakteriologiczne płwociny itp. Prowadzono też badania naukowe, których wyniki publikowano. Po wybuchu I wojny światowej dr Braeuning został wcielony do wojska z zadaniem zorganizowania Przeciwgruźliczego Szpitala Wojskowego w Szpitalu Miejskim na Pomorzanach. Pracował w ciężkich warunkach lokalowych oraz borykał się z trudnościami kadrowymi. Pracował z dwoma studentami medycyny i „nieprzeszkolonymi pielęgniarkami”. Pielęgniarki zostali wcieleni do wojska, a pielęgniarki i młode dziewczęta nie chciały pracować na gruźlicy. Sytuacja znacznie się poprawiła po oddaniu nowego szpitala w Zdunowie [2].

Praca w Szczecinie-Zdunowie (Hohenkrung) w latach 1915–1945

Po wybudowaniu Szpitala Przeciwgruźliczego w Szczecinie-Zdunowie w 1915 r. na 174 łóżka dr Braeuning został jego pierwszym dyrektorem (ryc. 3). Wojsko zarekwirowało 100 łóżek szpitalnych. Okresowo hospitalizowano do 200 żołnierzy chorych na gruźlicę. Dopiero w 1919 r. zlikwidowano lazaret [7]. W 1930 r. wybudowano pozostałe budynki i urządzono nowoczesny blok operacyjny z oddzielnym septycznym i aseptycznym obejściem operacyjnym.



Ryc. 3. Szpital w Zdunowie

Fig. 3. Hospital in Hohenkrung

Początkowo leczenie chorych z gruźlicą płuc polegało głównie na odpoczynku, wysokokalorycznej diecie i terapii objawowej, lekami. Próbowano też chorych z gruźlicą leczyć bodźcowo, zastrzykami tuberkuliny i światłem. Później stopniowo zaniechano tej bodźcowej metody na korzyść leczenia operacyjnego. W 1930 r. urządzono w Zdunowie „filię chirurgiczną” Szpitala Miejskiego na Pomorzanach z nowoczesnymi salami operacyjnymi (aseptyczną i septyczną) wyposażonymi w komory nadciśnieniowe. Umożliwiło to wykonywać operacje na otwartej klatce piersiowej [1, 2].

W Hohenkrung leczono nowocześnie. Po wprowadzeniu odmy opłucnowej, metody przepalania zrostów i operacji plastycznej polegającej na przecinaniu albo resekowaniu żeber w czasie wytwarzania odmy opłucnowej w przebiegu terapii zapadowej gruźlicy wykonywano ponad 100 takich zabiegów rocznie. Leczenie operacyjne chorych na gruźlicę płuc polegało na unieruchomieniu jednego albo na przemian obu płuc, gdzie doprowadzano do czasowego zapadnięcia płuca za pomocą odmy powietrznej (*pneumothorax*) poprzez nacięcie lub resekcję żeber (*thoracoplastica*) lub jednostronne unieruchomienie przepony (zmniejszenie tzw. urazu oddechowego) poprzez zmiażdżenie albo przecięcie nerwu przeponowego na wysokości szyi (*phrenicosexhairesis*) – tzw. plomba zewnątrzopłucnowa polegała na wypełnieniu komory zewnątrzopłucnowej jałową parafiną. Te operacje wykonywano w Zdunowie dopiero od jesieni 1932 r. [1]. Leczone też chorych z gruźlicą kości. Chorych z gruźlicą układu moczowo-płciowego leczono najpierw w Szpitalu Miejskim w Szczecinie na Pomorzanach, a od początku lat 30. ubiegłego wieku w Zdunowie [3, 9]. Przed wybuchem II wojny światowej dzień obłożenie szpitala/sanatorium wynosiło 274 chorych, z tego 158 kobiet i 116 mężczyzn. Łącznie z personelem służby zdrowia znajdowało się tam 470 osób [10]. Doktor Braeuning był znakomitym organizatorem, bardzo dobrym lekarzem i niezmiernie pracowitym badaczem. Oprócz rutynowej działalności leczniczej i organizacyjnej był oddanym klinicystą i niestrudzonym naukowcem oraz utalentowanym pedagogiem.

Praca naukowa i pisarska

Doktor Braeuning przez ponad 25 lat był twórcą i animatorem nowoczesnego poradnictwa przeciwgruźliczego w Niemczech. Zwrócił uwagę na wpływ warunków społecznych na powstanie tej choroby. To odzwierciedla jego trochę przesadne i dzisiaj mniej aktualne stwierdzenie: „Die Tuberkulose ist nicht eine Krankheit an sich, sondern nur ein Symptom der sozialen Erkrankung der Familie” („Gruźlica nie jest chorobą samą w sobie, jest wyłącznie symptomem społecznego schorzenia rodziny”). W swoich badaniach i całej działalności wychodził z założenia, że gruźlica jest w pierwszej linii chorobą zakaźną. Studiował też epidemiologię gruźlicy wśród pielęgniarek zatrudnionych w jego instytucie. Wszystkie badania i opublikowane jego prace są dokładnie udokumentowane statystycznie [3].

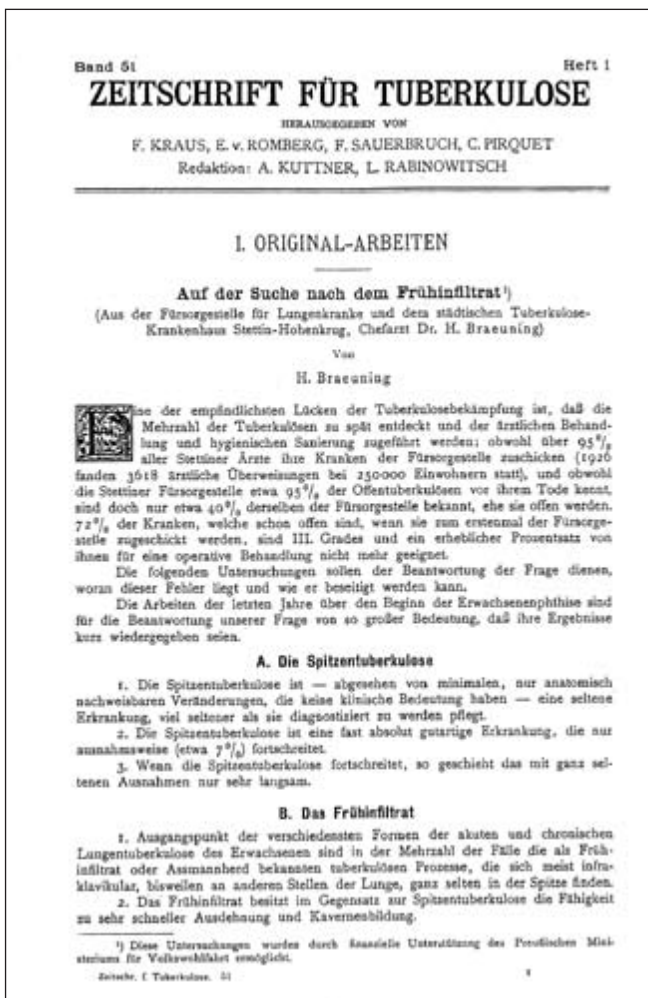
Braeuning był autorem lub współautorem setek fachowych artykułów, dziesiątek monografii, broszur popularno-naukowych (np. „Co wiem o gruźlicy?”, „Gruźlica i walka z nią w szkole”, „Gruźlica płuc i ciąża”), książek oraz podręczników z zakresu gruźlicy płuc (ryc. 4). Na podstawie jego corocznych sprawozdań z epidemiologii i wyników leczenia gruźlicy ustalono sposoby postępowania obowiązujące w całych Niemczech. Braeuning był aktywnym

uczestnikiem na niemieckich i międzynarodowych kongresach. Regularnie wygłaszał referaty i żywo uczestniczył w dyskusjach [10, 11, 12, 13].

Działalność dydaktyczno-szkoleniowa

Wzorowo urządzony Szpital Przewidujący w Zdunowie „ściągał do siebie” coraz częściej i coraz więcej lekarzy, którzy chcieli się szkolić. W 1927 r. Pruskie Ministerstwo Opieki Zdrowotnej podjęło ustawę o obowiązkowych kursach szkoleniowych dla lekarzy zajmujących się chorymi na gruźlicę. Rocznie organizowano w Zdunowie dwanaście 14-dniowych kursów. W każdym uczestniczyło 7 lekarzy ze Szczecina, miast powiatowych i z zagranicy, głównie z krajów skandynawskich. Kursanci otrzymywali bezpłatnie mieszkanie w szpitalu i materiały szkoleniowe. Po zakończeniu kursu wysyłano uczestników na 3 dni do Mansfeld (góry Harzu) w celu zapoznania się z wzorowo urządzonym ośrodkiem państwowym [13, 14].

Braeuning organizował w Szczecinie 4 razy w roku niedzielne szkolenia dla lekarzy z lecznictwa otwartego z całego Pomorza. Regularnie organizował też spotkania informacyjne z odczytami na tematy związane z problematyką gruźlicy dla pielęgniarek, uczennic Szkoły



Ryc. 4. Publikacja w „Zeitschrift für Tuberkulose”

Fig. 4. Article in „Zeitschrift für Tuberkulose”



Ryc. 5. Wydanie książkowe, 1943

Fig. 5. Book, 1943

Pielęgniarskiej i dla zainteresowanej tą problematyką publiczności [15]. W 1939 r. Braeuning otrzymał za całość pracy badawczo-naukowej tytuł profesora.

Okres wojenny (1939–1945). Ostatnie lata

W czasie II wojny światowej w sanatorium w Zdunowie urządzono Szpital Wojskowy, gdzie obok rannych i chorych na gruźlicę żołnierzy Wehrmachtu przyjmowano także cywilów. W pobliżu szpitala mieścił się również obóz pracy przymusowej na potrzeby kolei (Reichsbahnlager). W czasie II wojny światowej Braeuning nadal pracował, wydawał książki i pisał naukowe artykuły (ryc. 5). W 1945 r., tuż przed zakończeniem wojny, prof. Braeuning przeszedł na emeryturę. Opuścił Szczecin przed zbliżającą się ofensywą armii radzieckiej. Zmarł 11 marca 1946 r. w Berlinie [16].

Szpital przetrwał wojnę. Zabudowania pozostały i były wykorzystywane przez wojska radzieckie dla rannych. W tym czasie dokonano największych zniszczeń i grabieży. Większość aparatury została wywieziona w głąb Rosji. W części zabudowań urządzono stolarnię. Prawie w całości został zniszczony park otaczający teren szpitala. Resztę zniszczeń i dewastacji dokonali szabrownicy [3, 12].

Piśmiennictwo

1. Braeuning H.: Tuberkulosenkrankenhaus und Tuberkulosenfürsorge sowie ihre Entwicklung aus dem Städtischen Krankenhause. In: Gottschalk A., Mayer O., Mühlmann E.: Die Städtischen Krankenanstalten Stettins. Selbstverlag, 1931, 94–112.
2. Gottschalk A., Mayer O., Mühlmann E.: Die Städtischen Krankenanstalten Stettins. Selbstverlag, 1931.
3. Zajączkowski T.: The Tuberculosis Hospital in Hohenkrug, Stettin. Department of Genitourinary Tuberculosis in Szczecin-Zdunowo. De Historia Urologiae Europaeae. 2009, 16, 43–65.
4. Sedlaczek A.: Pięćdziesiąt lat w Zdunowie – ludzie i ich działania. In: Księga Pamiątkowa. 50 lat 1949–1999. Specjalistyczny Szpital im. prof. Alfreda Sokołowskiego w Szczecinie-Zdunowie, Szczecin 1999, 9–12.
5. Beitzke H.: Hermann Braeuning. Ergebnisse der gesamten Tuberkulose Forschung. Georg Thieme, Stuttgart, 1953, 7.
6. Braeuning H.: Zur Kenntnis der Wirkung chemischer Reize. Inaugural Dissertation. 1904.
7. Archives and Libraries of the University Halle and University of Kiel.
8. Braeuning H.: Zum 70. Geburtstag prof. dr Ernst Neissers. 16.V.1933. Zeitschrift für Tuberkulose. 1933, 67 (5), 375–377.
9. Redecker F.: Zum 60. Geburtstag Hermann Braeunings. Zeitschrift für Tuberkulose. 1940, 84 (3), 121–122.
10. Turek-Kwiatkowska L.: Szpital Przeciwgruźliczy w Zdunowie. In: Księga Pamiątkowa. 50 lat 1949–1999. Specjalistyczny Szpital im. Prof. Alfreda Sokołowskiego w Szczecinie-Zdunowie, Szczecin 1999, 5–7.
11. Ickert F.: Hermann Braeunings Bedeutung für die Tuberculosebekämpfung nach seinen Veröffentlichungen im Bd. 51–83 der „Zeitschrift für Tuberkulose“. Zeitschrift für Tuberkulose. 1952, 100 (4–5), 193–200.
12. Seifert E.: Aus gemeinsamer Arbeit mit Hermann Braeuning. Zeitschrift für Tuberkulose. 1940, 84 (3), 123–125.
13. Archive of the Tuberculosis Hospital in Szczecin-Zdunowo (Hohenkrug).
14. Braeuning H., Neisen A.: Prognose der offenen Tuberkulose, Technik der Prognosesteigerung und Rentabilität des Heilverfahrens. Zeitschrift für Tuberkulose. 1936, 75 (5–6), 305–330.
15. Ickert F.: Nachruf. Hermann Braeuning zum Gedanken. Zeitschrift für Tuberkulose. 1950, 94 (3–4), 212–213.
16. Zajączkowski T.: Profesor Hermann Bernhard Braeuning (1880–1946) – pierwszy dyrektor Szpitala Przeciwgruźliczego w Szczecinie-Zdunowie. Przegl. Urol. 2007, 9 (4), 76–79.

JOANNA SŁOWIK, ANNA JURCZAK, MACIEJ ŻAROW¹

THE APPLICATION OF QUALITY GUIDELINES OF THE EUROPEAN SOCIETY OF ENDODONTOLOGY IN DENTAL PRACTICE IN POLAND

ZASTOSOWANIE WYTYCZNYCH JAKOŚCIOWYCH EUROPEJSKIEGO TOWARZYSTWA ENDODONTOLOGII W PRAKTYCE STOMATOLOGICZNEJ W POLSCE

Pracownia i Oddział Stomatologii Dziecięcej Instytutu Stomatologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Montelupich 4, 31-155 Kraków
Kierownik: dr n. med. *Anna Jurczak*

¹ NZOZ SPS „Dentist”
pl. Inwalidów 7/5, 30-033 Kraków

Streszczenie

Wstęp: Analizie poddano stosowanie endodontycznych wytycznych jakościowych Europejskiego Towarzystwa Endodontologii przez polskich dentystów: endodontów, innych specjalistów i praktyków ogólnych (DGPs).

Material i metody: Badanie przeprowadzono w 2008 r. wśród 544 dentystów, którzy uczestniczyli w zajęciach praktycznych i wykładach. Zbierano informacje o płci, stażu zawodowym, rodzaju praktyki, specjalizacji i liczbie wypełnień korzeniowych wykonywanych w tygodniu. Pytano o stosowanie koferdamu, endometru, zdjęć rentgenowskich, powiększenia za pomocą lupy lub mikroskopu, narzędzi rotacyjnych niklowo-tytanowych (NiTi), ciepłej gutaperki oraz o przeprowadzenie leczenia w ciągu nie więcej niż 2 wizyt. Możliwe były 3 odpowiedzi: często, niekiedy, nigdy.

Wyniki: W grupie było 36,6% endodontów, 11,2% innych specjalistów i 52,2% DGPs. 95,9% endodontów, 98,4% innych specjalistów i 30,9% DGPs ($p < 0,001$) posiadało co najmniej 10-letni staż zawodowy; 61,4% endodontów wykonywało co najmniej 5 zabiegów tygodniowo w porównaniu z 60% DGPs i 42,4% innych specjalistów ($p < 0,05$).

Stosowanie zdjęć rentgenowskich, koferdamu, powiększenia i narzędzi rotacyjnych NiTi było podobne w grupach ($p = NS$). Praktycy ogólni częściej korzystali z endometru i wykonywali leczenie w ciągu nie więcej niż 2 wizyt

w porównaniu z endodontami i innymi specjalistami ($p < 0,05$). Praktycy ogólni częściej stosowali ciepłą gutaperkę niż endodonty ($p < 0,05$). Odsetek dentystów deklarujących stosowanie wszystkich 7 procedur jako „często” lub „niekiedy” był niski (8,2% – inni specjaliści, 6% – DGPs i 3% – endodonty; $p = NS$).

Wnioski: Stosowanie endodontycznych wytycznych jakościowych nie jest powszechne wśród polskich dentyistów. Lekarze dentyści, którzy niedawno ukończyli studia (DGPs) ściślej trzymają się wytycznych.

H a s ł a: endodoncja – wytyczne – Polska.

Summary

Introduction: We analyzed the application of endodontic quality guidelines of the European Society of Endodontology by Polish dentists: endodontists, other specialists, and dental general practitioners (DGPs).

Material and methods: A survey was done in 2008 among 544 dentists who attended hands-on sessions and lectures. The following data were collected: gender, professional experience, type of practice, specialization, and number of root fillings per week. Questions concerned the use of the rubber dam, electronic apex locator, radiographs, magnification by loupes or microscopes, nickel-titanium

(NiTi) rotary system, warm gutta-percha, and treatment completed during no more than 2 visits. 3 response options were available: often, occasionally, never.

Results: In the group we had 36.6% endodontists, 11.2% other specialists, and 52.2% DGPs. 95.9% of endodontists, 98.4% of other specialists, and 30.9% of DGPs ($p < 0.001$) had at least 10 years of professional experience. 61.4% of endodontists performed more than 5 procedures per week, compared with 60% of DGPs and 42.4% of other specialists ($p < 0.05$).

The use of radiographs, rubber dam, magnification, and NiTi rotary instruments was similar in the groups ($p = \text{NS}$). Dental general practitioners applied an electronic apex locator and completed the treatment during no more than 2 visits more often than endodontists and other specialists ($p < 0.05$). Dental general practitioners used warm gutta-percha more often than endodontists ($p < 0.05$). The percentage of dentists who declared use of all 7 procedures as “often” or “occasionally” was low (8.2% – other specialists, 6% – DGPs, and 3% – endodontists; $p = \text{NS}$).

Conclusions: The application of endodontic quality guidelines is not widespread among Polish dentists. Dentists who graduated more recently (DGPs) follow the guidelines more closely.

Key words: endodontics – guidelines – Poland.

Introduction

The quality guidelines of the European Society of Endodontology, published in 1994 and revised in 2006, include indications and contraindications for root canal treatment, recommendations on the standardized examination of diseased teeth, diagnostic tests, instruments, and treatment procedures. The aim of the guidelines is to achieve the highest possible quality of treatment of root canals [1]. Although the application of the guidelines by general practitioners in the European Union (EU) is rather limited [2, 3, 4, 5, 6], recent data from Sweden show that many dental general practitioners (DGPs) who have participated in an educational program in endodontics follow the recommended clinical endodontic protocols very closely [7]. The application of these guidelines in new member states of the EU has not been studied so far.

Poland is a member of the EU since 7 years and during this time the quality guidelines of the European Society of Endodontology have been used to foster good practice in Poland. Since the accession, all Polish dentists are obliged to participate in sessions (hands-on and lectures) that are a part of an official accreditation system for specialists and non-specialists alike (www.nil.org.pl). Currently, any dentist may perform endodontic treatment in Poland; specialization in a discipline dealing with endodontics (general dentistry, conservative dentistry or conservative dentistry and endodontics) is not needed.

So far, only one report has analyzed how far the recommended quality guidelines for endodontic treatment have

been introduced in Poland [8]. The study was carried out in a group of 180 dentists participating in the conference “New Horizons in Endodontics” in 2007. It was found that some recommended instruments and procedures are not used in Poland to a satisfactory extent. The authors did not investigate the impact of postgraduate education on compliance with the recommended techniques.

The aim of the present study was to analyze the application of the endodontic quality guidelines recommended by the European Society of Endodontology in a large representative sample of Polish dentists, including graduates of a specialization program in endodontics (endodontists), specialists in disciplines other than endodontics (other specialists), and DGPs. In particular, we studied the use of the rubber dam, electronic apex locators, radiographs, magnification by loupes or microscopes, nickel-titanium (NiTi) rotary systems, and warm gutta-percha. We also investigated whether the number of visits to complete endodontic treatment of a molar tooth was reduced as recommended in the guidelines.

Material and methods

Dentists who attended sessions (hands-on and lectures organized by the Polish Dental Society, Poldent Co. Ltd, and the “Dentist” Dental Educational Center) in Poland between March and December 2008 were asked to participate in a survey on the use of some endodontic instruments and the number of visits necessary for the completion of endodontic treatment. The questionnaire was handed to each participant at the beginning of each session. The participants were asked to complete the questionnaire before the end of the session and to mark the answer which best represented their clinical practice.

Part one of the questionnaire covered personal information: gender, years of professional experience, type of practice (community service or private practice), type of specialization (endodontics, other specialization, dental general practice), and the number of root fillings done per week (0–5, 6–10, 11–15, > 15). The second part of the questionnaire consisted of 7 questions assigned to one of three possible answers: “often”, “occasionally” or “never”, like in the questionnaire used by Bjorndal and Reit in their large survey among members of the Copenhagen Dental Association [9]. Questions addressed the frequency of rubber dam use, determination of working length by means of an electronic device, determination of working length with a radiograph and the instrument *in situ*, use of magnification (loupes or microscopes), use of NiTi rotary instruments, filling the root canals by means of warm gutta-percha, and completion of treatment of a molar tooth during no more than 2 visits.

Quantitative data were expressed as means \pm standard deviation. Qualitative data were expressed as percentages or absolute numbers. Comparisons between groups were made with the χ^2 test (nominal data) or Student’s t-test (interval

data). Differences at $p < 0.05$ were considered statistically significant. Calculations were performed with Statistica for Windows, v. 6.0 (StatSoft, Inc).

Results

The questionnaire was presented to 584 dentists and 544 of them (93.2%) responded. The sampling frame represented approximately 1.75% of all practicing Polish dentists. 82% of the dentists were women, the mean time of professional experience was 16 ± 10 years, 68% had their own private practice, and 32% were in community service, 36.6% were endodontists, 11.2% other specialists, and 52.2% DGPs.

Endodontists and other specialists practiced significantly longer than DGPs. 95.9% of the endodontists and 98.4% of other specialists had at least 10 years of professional experience compared with 30.9% for DGPs ($p < 0.001$). Endodontists and DGPs performed significantly more endodontic procedures per week compared with other specialists. At least 6 procedures per week were performed by 61.4% of the endodontists, 60% of DGPs, and 42.4% of other specialists ($p < 0.05$).

The 3 groups did not differ with respect to the frequency of use of radiographs, rubber dam, magnification, and NiTi rotary instruments. Apex location by radiography was marked "often" by 28.1% of endodontists, 33.8% of other specialists, and 33% of DGPs ($p = NS$). Rubber dam was used "often" by 11.6% of endodontists, 20% of other specialists, and 21.3% of DGPs ($p = NS$). Magnification use was marked "often" by 18.1% of endodontists, 32.8% of other specialists, and 20% of DGPs ($p = NS$). Nickel-titanium rotary instrument use was marked "often" by 34.2% of endodontists, 43.3% of other specialists, and 43.1% of DGPs ($p = NS$) – table 1. The groups differed in their use of electronic apex locator, warm gutta-percha, and completion of treatment during no more than 2 visits (table 1).

Electronic apex locators were used significantly more often by DGPs (75%) than by other specialists (56.6%; $p = 0.004$) and endodontists (52.3%; $p < 0.01$). Warm gutta-percha use was marked "often" by a similar percentage of DGPs and other specialists (17.1% vs 15.3%, respectively; $p = 0.73$) and less frequently by endodontists (8.2%) as compared with DGPs ($p = 0.005$). The answer "often" concerning completion of treatment during no more than 2 visits was given by 66.4% of DGPs, 51% of endodontists ($p = 0.01$), and 49.2% of other specialists ($p < 0.001$) – table 1.

The percentage of dentists who declared "often" or "occasionally" for all 7 procedures was similar in the three groups: 8.2% for other specialists, 6% for DGPs, and 3% for endodontists ($p = NS$).

Discussion

The present study shows that the use of instruments and procedures recommended in the quality guidelines of

Table 1. Application of the recommended instruments and completion of treatment during no more than two visits reported by endodontists, other specialists, and dental general practitioners (DGPs)

Tabela 1. Częstość stosowania zalecanych narzędzi stomatologicznych oraz zakończenie leczenia podczas jednej lub dwóch wizyt odnotowane przez endodontów, innych specjalistów oraz lekarzy dentystów ogólnych

Parameters Parametry	Endodontists Endodonci (n = 199)	Other specialists Inni specjaliści (n = 61)	DGPs (n = 284)	p*
Use of radiograph to establish apex location / Wykorzystanie zdjęć rentgenowskich do ustalenia długości kanału korzeniowego				
often / często (%)	28.1	33.8	33.0	0.058
occasionally (%) niekiedy (%)	40.0	49.2	45.4	
never / nigdy (%)	32.0	17.0	21.6	
Use of rubber dam / Zastosowanie koferdamu				
often / często (%)	11.6	20.0	21.3	0.071
occasionally (%) niekiedy (%)	19.2	20.0	20.2	
never / nigdy (%)	69.2	60.0	58.5	
Use of magnification Zastosowanie powiększenia				
often / często (%)	18.1	32.8	20.0	0.057
occasionally (%) niekiedy (%)	14.6	18.0	19.4	
never / nigdy (%)	67.3	49.2	60.0	
Use of NiTi rotary instruments Zastosowanie rotacyjnych narzędzi niklowo-tytanowych				
often / często (%)	34.2	43.3	43.1	0.36
occasionally (%) niekiedy (%)	43.4	35.0	43.4	
never / nigdy (%)	22.4	21.7	20.3	
Use of electronic apex locator / Zastosowanie elektronicznego miernika długości kanału korzeniowego				
often / często (%)	52.3	56.6	75.0	< 0.001
occasionally (%) niekiedy (%)	14.5	21.7	12.1	
never / nigdy (%)	33.2	21.7	12.5	
Use of warm gutta-percha Zastosowanie ciepłej kondensacji gutaperki				
often / często (%)	8.2	15.3	17.1	0.047
occasionally (%) niekiedy (%)	14.9	20.3	13.6	
never / nigdy (%)	76.8	64.4	69.3	
Treatment completed during no more than two visits / Leczenie endodontyczne zakończone na nie więcej niż dwóch wizytach				
often / często (%)	51.0	49.2	66.4	0.001
occasionally (%) niekiedy (%)	46.5	44.1	29.6	
never / nigdy (%)	2.5	6.7	2.5	

* χ^2 test (table 3×3), $df = 4$ / test χ^2 (tabela 3×3), $df = 4$

the European Society of Endodontology is rather limited in Poland and not much different from that in other countries of the European Union.

We analyzed the use of 7 instruments and procedures that are recognized as those which significantly affect the outcome or improve the quality of the dentist's work. We were not able to analyze the application of all recommendations because the respondents were asked to answer questions during lectures or seminars. To avoid disturbing their participation in the sessions, we designed the questionnaire to be filled in within no more than 3 minutes and to keep the possible answers unambiguous. In our opinion, this design accounts for the very high response rate (93.2%) in our study. Previously, a similar design achieved a response rate of 99.4% [10]. In the past, European studies were based mostly on postal questionnaires with a low response rate not exceeding 50% [11, 12]. Administration of the questionnaire through websites of local dental associations raised the response rate to 72.5% [9].

We believe that our survey carried out on a large number of Polish dentists (1.75% of all dentists in Poland) whose education and work experience reflect the Polish dentists' profile in these 2 areas (www.nil.org.pl) reveals the true application of endodontic guidelines in Poland.

The comparison of Polish dentists with dentists from other European countries with regard to the application of the recommended instruments and procedures is difficult because most surveys on this topic in Europe were made in the beginning of the century [9, 10, 11, 12]. During the last 5 years, only one survey (Swedish, on 195 DGPs), has been published [7].

All European questionnaires, including the present one, addressed the use of the rubber dam [7, 9, 10, 11, 12, 13]. The rubber dam is an excellent tool in preventing infections during dental treatment. It reduces bacterial contamination of the prepared root canal system from saliva and reduces the transmission of infective agents between the dentist and the patient [14, 15]. However, the use of the rubber dam in Poland is not widespread. In 2008, 70% of Polish dentists never used a rubber dam for endodontic treatment. In other European countries, its use is higher. For example, the number of dentists in Ireland and the UK who did not use the rubber dam during treatment of molar teeth was 40% [11]. In Sweden, it was as low as 10% [7].

It is well known that electronic and radiographic methods of measuring the length of root canals are more sensitive than the tactile approach. European guidelines recommend the initial use of an electronic device followed by radiographic confirmation of the estimated working length with the instrument *in situ*. It has been shown that modern electronic apex locators provide accurate canal root lengths [16]. Radiographs offer more information about the anatomy of the tooth. Furthermore, radiographs allow a permanent record to be made. In our study, we asked about the frequency of the use of both methods. We did

not question the dentists whether electronic measurement was followed by radiography.

We found that less than one-third of respondents had never used an electronic apex locator or radiographs for root canal measurement. Interestingly, the lowest percentage of those who did not use an electronic apex locator was among DGPs (12.5%), and the highest among endodontists (33%). In our opinion, this difference may be due to the fact that most DGPs graduated recently (10 years ago or less) from a dental school and were educated according to the newest endodontic guidelines. We found that an electronic apex locator was used twice as often as the radiographic method. In our opinion, this difference is caused by the lower price of electronic apex locators compared with radiography, as well as shorter time of the procedure. Our results are in line with the results of a previous Polish survey which showed that an electronic apex locator is used by 61% of respondents. Unfortunately, we are unable to compare our findings on the application of the radiological method with the study of *Olczak and Pawlicka* who asked whether respondents could take radiographs at their office and did not ask if they performed the procedure [8]. To our surprise, the use of an electronic apex locator in the European Union was limited 5 years ago, varying from 20% [10] to 49% [11]. Recent data from Sweden in 2008 show that the measurement of working length was performed by almost 100% of respondents irrespective of their participation in an endodontic educational program [7]. Greater adoption of working length measurements recently noted in Poland and Sweden may be due to the natural diffusion over time of this procedure among dentists.

Our study showed that magnification is "often" or "occasionally" used by 33–50% of respondents. The type of postgraduate education did not significantly affect the frequency of use of loupes or microscopes although the lowest percentage was reported by endodontists. A previous Polish survey showed that loupes are used by 11.3% and microscopes by 8.2% of respondents [8]. We believe that the figures presented in our study reflect Polish clinical practice more accurately than before as our study group was more representative for the Polish population of dentists.

Only one out of all European surveys analyzed the frequency of use of magnification [17]. In this survey, respondents used magnification routinely in only 9% of cases and "ever" in 19% of cases. In the present study, the numbers reported are twice as high as those from Scotland [17]. However, it is impossible to compare the results of the 2 studies as the Scottish study was performed 10 years before ours.

Our study showed that the use of NiTi rotary instruments in Poland is quite high. 80% of respondents, irrespective of postgraduate education, use NiTi rotary instruments "often" or "occasionally". Among European respondents, the use of NiTi instruments was much less frequent: 30% in Belgium [10] and 15% in Denmark [9]. In an Australian survey published in 2004, NiTi rotary instruments were used by 64% of endodontists and by only 22% of DGPs [18]. The Swedish

survey showed that the use of NiTi instruments was related to participation in an educational program in endodontics. 77% of those who participated in the program used NiTi instruments in their normal clinical practice compared with 6% of those who did not participate [7].

Two-thirds of our respondents, irrespective of the type of postgraduate education, never used warm gutta-percha. To our surprise, the response "often" was given by only 8% of endodontists, which is twice less than stated by other specialists or DGPs. Similar results were shown in the previous Polish survey in which the use of warm gutta-percha was reported by only 8% of respondents [8]. The use of warm gutta-percha is also rare in other European countries. For example, only 10% of Flemish dentists [19] and 31% of Danish dentists use warm gutta-percha "often" or "occasionally" [9]. In Poland and other European countries, cold lateral compaction has until now been the most common method of root canal obturation [9, 19]. The results of these 2 methods of root canal obturation are thought to be similar [20]. We may speculate that dentists choose cold lateral compaction more often as the method is much cheaper even though treatment takes longer.

Most respondents of our survey marked "often" or "occasionally" that they completed root canal treatment of a molar tooth during no more than 2 visits. Interestingly, 66% of DGPs and only 50% of endodontists and other specialists marked "often". *Hommez et al.* presented similar results [19]. Comparable findings were reported by Swedish DGPs, although only by those participating in educational programs in endodontics [7]. There is an ongoing debate as to whether the number of visits needed to complete root canal treatment should be kept to a minimum. The guidelines suggest that a higher number of visits to complete treatment may increase the risk of contamination of the root canal system [1].

Conclusions

Our study showed that the application of the guidelines of the European Society of Endodontology is not common among Polish dentists and that the type of postgraduate education does not significantly affect this situation. However, dentists who graduated later (DGPs) have a tendency to follow the guidelines more closely. This may reflect changes in pre- and postgraduate education standards as recommended by the European Union. Continuing education programs in endodontics may strengthen the application of the recommended guidelines in everyday practice.

References

1. European Society of Endodontology. Quality guidelines for endodontic treatment: consensus report of the European Society of Endodontology. *Int Endod J.* 2006, 39 (12), 921–930.
2. *Saunders E., Saunders W.*: The challenge of preparing the curved root canal. *Dent Update.* 1997, 24 (6), 241–244.

3. *Weiger R., Hitzler S., Hermle G., Löst C.*: Periapical status, quality of root canal fillings and estimated endodontic treatment needs in an urban German population. *Endod Dent Traumatol.* 1997, 13 (2), 69–74.
4. *De Moor R., Hommez G., De Boever J.G., Delmé K.I., Martens G.E.*: Periapical health related to the quality of root canal treatment in a Belgian population. *Int Endod J.* 2000, 33 (2), 113–120.
5. *Kirkevang L., Hörsted-Bindslev P., Ørstavik D., Wenzel A.*: Frequency and distribution of endodontically treated teeth and apical periodontitis in an urban Danish population. *Int Endod J.* 2001, 34 (3), 198–205.
6. *Hommez G., Coppens C., De Moor R.*: Periapical health related to the quality of coronal restorations and root fillings. *Int Endod J.* 2002, 35 (8), 680–689.
7. *Koch M., Eriksson G., Axelsson S., Tegelberg A.*: Effect of educational intervention on the adoption of new endodontic technology by general dental practitioners: a questionnaire survey. *Int Endod J.* 2009, 42 (4), 313–321.
8. *Olczak K., Pawlicka H.*: Methods and agents used by dental practitioners during endodontic treatment-survey study. *Czas Stomatol.* 2008, 61 (12), 851–857.
9. *Hommez G., Bream M., De Moor R.*: Root canal treatment performed by Flemish dentists. Part 1. Cleaning and shaping. *Int Endod J.* 2003, 36 (3), 166–173.
10. *Jenkins S.M., Hayes S.J., Dummer P.M.H.*: A study of endodontic treatment carried out in dental practice within the UK. *Int Endod J.* 2001, 34 (1), 16–22.
11. *Slaus G., Bottenberg P.*: A survey of endodontic practice among Flemish dentists. *Int Endod J.* 2002, 35 (9), 759–767.
12. *Bjorndal L., Reit C.*: The adoption of new endodontic technology amongst Danish general dental practitioners. *Int Endod J.* 2005, 38 (1), 52–58.
13. *Lynch C., McConell R.*: Attitudes and use of rubber dam by Irish general dental practitioners. *Int Endod J.* 2007, 40 (6), 427–432.
14. *Cochran M., Miller C., Sheldrake M.A.*: The efficacy of the rubber dam as a barrier to the spread of microorganisms during dental treatment. *J Am Dent Assoc.* 1989, 119 (1), 141–144.
15. *Forrest W., Perez R.S.*: The rubber dam as a surgical drape: protection against AIDS and hepatitis. *Gen Dent.* 1989, 37 (3), 236–237.
16. *De Moor R., Hommez G., Martens L., De Boever J.*: Accuracy of four electronic apex locators: an in vitro evaluation. *Endod Dent Traumatol.* 1999, 15 (2), 77–82.
17. *Forgie A., Pine C., Longbottom C., Pitts N.*: The use of magnification in general dental practice in Scotland – a survey report. *J Dent.* 1999, 27 (7), 497–502.
18. *Parashos P., Masser H.*: Questionnaire survey on the use of rotary nickel-titanium endodontic instruments by Australian Dentist. *Int Endod J.* 2004, 37 (4), 249–259.
19. *Hommez G., De Moor R., Bream M.*: Endodontic treatment performed by Flemish dentists. Part 2. Canal filling and decision making for referrals and treatment of apical periodontitis. *Int Endod J.* 2003, 36 (5), 344–351.
20. *Peng L., Ye L., Tan H., Zhou X.*: Outcome of root canal obturation by warm gutta-percha versus cold lateral condensation; a meta-analysis. *J Endod.* 2007, 33 (2), 106–109.

Komentarz

W ostatnich latach dokonał się znaczący rozwój endodoncji. To nie tylko pojawianie się wielu nowych urządzeń i materiałów usprawniających procedury leczenia, ale przede wszystkim stworzenie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Endodontycznego (ETE) służących doskonaleniu jakości.

Znajomość treści wytycznych ETE jest wstępem do zastosowania ich w praktyce, którą ma prawo realizować każdy lekarz dentyista. Sztuką jest umiejętność doboru

poszczególnych procedur, nabycie sprawności w ich wykonywaniu i wreszcie świadomość swoich możliwości. Techniki leczenia endodontycznego są wymagające, zarówno pod względem intelektualnym, jak i manualnym, dlatego warto znać wytyczne opracowane przez grono doświadczonych specjalistów (ETE). Prezentowana praca uświadamia, jakich wyborów dokonują wspólnie polscy lekarze, dlatego jest bardzo aktualna pod względem doboru tematycznego.

Wybrane zagadnienia opisywane w pracy dotyczą warunków przeprowadzanych procedur, konkretnych instrumentów i technik. Wszystkie zostały interesująco porównane z wynikami w innych krajach, warto je przeanalizować. Szczególną uwagę skupiają dane wskazujące na bardzo powolne wdrażanie pracy z koferdamem w polskich gabinetach stomatologicznych. Wiadomo, że praca z użyciem koferdamu przynosi korzyści zarówno dla pacjenta, jak i lekarza. Jest to stosunkowo nowe wymaganie, skłaniające do pokonywania pewnych barier psychicznych, ale dające satysfakcję z nabycia kolejnej sprawności. Szczególnie zaleca się ją w endodoncji i nie wydłuża czasu pracy lekarzom wytrenowanym w tej procedurze.

Duża grupa ankietowanych lekarzy dentystów została utworzona w sposób logiczny, gdyż wykorzystano udział

podczas szkoleń stomatologicznych na terenie całej Polski w 2008 r. W Polsce obowiązuje ustawiczne kształcenie lekarzy, więc większość korzysta z różnych szkoleń. Można przypuszczać, że badani stanowili grupę osób bardziej zainteresowanych kształceniem niż przeciętny lekarz. Przy analizie wyników dobrze byłoby pamiętać, że nie był to losowy dobór do badań.

Ciekawym zestawieniem jest porównanie odpowiedzi ankietowanych lekarzy dentystów zestawionych w trzech grupach: specjalistów endodoncji, z różnych innych specjalności stomatologicznych ogólnie praktykujących lekarzy. To różnicowanie dostarcza ciekawych porównań, a dyskusja próbuje wyjaśnić niektóre uwarunkowania.

Charakterystyczne dla uzyskanych wniosków jest stwierdzenie, że stosowanie zaleceń Europejskiego Towarzystwa Endodontycznego nie jest powszechne wśród polskich lekarzy dentystów, ale jest bliższe absolwentom, którzy w ostatnich latach uzyskali dyplomy. Jest to praktyczna uwaga, podkreślająca wagę rozpowszechniania nowoczesnych zaleceń specjalistycznych gremiów towarzystw naukowych w szkoleniu przed- i podyplomowym.

dr hab. n. med. *Krystyna Lisiecka*

WIESŁAW LORKIEWICZ, IWONA TEUL¹, PATRYCJA ZASADZKA², ANDRZEJ BORUCKI²

**PRZYCZYNEK DO HISTORII MEDYCYNY W POLSCE: SZCZĄTKI KOSTNE
Z CMENTARZYSKA PRZYSZPITALNEGO Z XIV–XVIII W.
W ŁĘCZYCY (WOJ. ŁÓDZKIE)**

**A CONTRIBUTION TO THE HISTORY OF MEDICINE IN POLAND:
SKELETAL REMAINS FROM A CHURCH HOSPITAL CEMETERY
OF THE 14TH–18TH CENTURY IN ŁĘCZYCA (PROVINCE OF ŁÓDŹ)**

Katedra Antropologii Uniwersytetu Łódzkiego
ul. Banacha 12/16, 90-237 Łódź

Kierownik: dr hab., prof. nadzw. UŁ *Elżbieta Żądzińska*

¹ Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej i Klinicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin

Kierownik: dr hab. n. med. *Zbigniew Ziętek*

² Muzeum w Łęczycy
ul. Zamkowa 1, 99-100 Łęczycza
Dyrektor: mgr *Andrzej Borucki*

Summary

Introduction: We present the results of an anthropological and paleopathological analysis of 7 graves discovered at the site of a church-hospital complex existing in the 14th–18th century in Łęczycza (province of Łódź).

The aim was to determine whether the skeletons revealed features typical for the function of the complex.

Material and methods: The graves contained the remains of 8 persons: 4 men (2 of them aged 20–40 years and 2 aged 40–60 years), 2 women (aged 40–60 years), and 2 children (one aged 2–4 years and a 10-month-old fetus or neonate buried together with one of the women).

Results: Four skeletons of adults (out of 5 skeletons in a condition adequate for the study) showed pathological (degenerative) and traumatic lesions. Pathologies of the masticatory organ (mainly intravital loss of teeth and recession of the alveolar process) were seen in all preserved adult skulls.

Conclusions: The high incidence of pathologies indicates that we were dealing with the remains of patients of a hospital.

K e y w o r d s: history of medicine – paleopathology – archeological human – remains – trauma – degenerative diseases.

Streszczenie

Wstęp: W pracy przedstawiono wyniki analizy antropologicznej i paleopatologicznej 7 pochówków odkrytych na terenie funkcjonującego w XIV–XVIII w. zespołu kościelno-szpitalnego w Łęczycy (woj. łódzkie).

Celem opracowania było stwierdzenie, czy badane szkielety wykazują cechy pozwalające wiązać je z działalnością tego obiektu.

Material i metody: Pochówki zawierały szczątki 8 osób: 4 mężczyzn (2 w wieku 20–40 lat i 2 w wieku 40–60 lat), 2 kobiet (w wieku 40–60 lat) i 2 dzieci (w wieku 2–4 lat i 10-miesięcznego płodu lub noworodka, którego szczątki rozpoznano w pochówku jednej z kobiet).

Wyniki: Cztery szkielety osobników dorosłych (spośród 5 o stanie zachowania odpowiednim do badań) wykazywały zmiany chorobowe (zwyrodnieniowe) i urazy, a wszystkie

zachowane czaszki osobników dorosłych patologię aparatu żucia (zwłaszcza zażyciowe ubytki zębów i obniżenie wyrostka zębodołowego).

Wnioski: Duża częstość zaobserwowanych schorzeń wskazuje na to, że badane szczątki mogą pochodzić od pensjonariuszy szpitala.

H a s ł a: historia medycyny – paleopatologia – archeologiczne szczątki ludzkie – urazy – zmiany zwyrodnieniowe.

Wstęp

Powstające w Europie chrześcijańskiej od wczesnego średniowiecza szpitale były nie tyle miejscami leczenia chorych, ile przytułkami, które służyły ubogim, ułomnym, starcom i sierotom. Taki pogląd na temat roli szpitali, zgodny z chrześcijańską ideą miłosierdzia, panował w świadomości społeczeństw krajów europejskich do XVIII w. [1]. W Polsce pierwsze przytułki-szpitala dla chorych i biednych powstały w XII i XIII w., fundowane przez możnowładców bądź dostojników kościelnych przy klasztorach. Do najstarszych należą obiekty założone przez zakon cystersów we Wrocławiu (1108 r.) i w Jędrzejowie (1152 r.). Można przypuszczać, że prawie każdy z ówczesnych konwentów osadzonych w Polsce prowadził szpital lub hospicjum, będące formą opieki nad pielgrzymami i ubogimi [2, 3, 4]. Od końca XIII w., a zwłaszcza od następnego stulecia, wraz z rozwojem miast i wzrostem zamożności mieszczaństwa obiekty takie zaczęły powstawać także niezależnie od klasztorów. Celem tej zmiany nie była laicyzacja szpitali (powstające wtedy w miastach tzw. szpitale prepozyturalne były nadal ideowo związane z kościołem), ale ograniczenie ich działalności do mieszkańców danego miasta oraz objęcie kontroli nad ich majątkiem, który wcześniej przekazywany był szpitalowi kościelnemu [5].

Łęczyca, niewielkie, kilkunastotysięczne miasto, znajduje się obecnie w cieniu pobliskiej aglomeracji łódzkiej, natomiast w średniowieczu była jednym z głównych ośrodków państwa polskiego i areną decydujących o jego losach wydarzeń. Na przełomie X i XI w. Bolesław Chrobry i św. Wojciech ufundowali tutaj jedno z najstarszych na ziemiach polskich opactw benedyktynów. Wybudowana w następnym stuleciu monumentalna romańska kolegiata była miejscem pierwszych polskich sejmów – synodów i zjazdów książęcych. W XIII w. Łęczyca stała się stolicą księstwa łęczyckiego, a w kolejnych stuleciach jedną z siedzib ostatnich królów polskich z dynastii Piastów (Kazimierz Wielki zbudował tu murowany zamek, a miasto otoczył murami obronnymi), a później także Jagiellonów [6]. Liczne przywileje warunkowały pomyślny rozwój miasta, przerwany w XVII w. wojnami, które przetoczyły się przez Rzeczpospolitą.

Odzwierciedleniem znaczenia miasta i zasobności jego mieszkańców było powstanie jednego z najwcześniejszych w tej części Polski szpitali miejskich (wcześniej o trzy lata

powstał szpital w Rawie Mazowieckiej). Erygowany w 1377 r. zespół kościelno-szpitalny pod wezwaniem św. Ducha należał do tzw. szpitali prepozyturalnych, stanowiących samodzielnie jednostkę administracyjno-gospodarczą. W jego skład wchodził dom dla ubogich (czyli tzw. szpital), kościół, plebania, dzwonnica, budynki gospodarcze, ogród oraz cmentarz, które usytuowane były tuż za murami miejskimi. Szpitalem i jego majątkiem opiekował się prowizor, a pełniący w nim służbę kapłan (prepozyt) posiadał zgodę od miejscowego proboszcza na udzielanie sakramentów świętych pensjonariuszom szpitala. Jak wynika z zapisu w akcie erekcyjnym, wydanym przez arcybiskupa gnieźnieńskiego Jana Suchywilka, fundacja ta stanowiła inicjatywę całej społeczności łęczyckiej jako wyraz dobroduszości względem najuboższych, osób starszych, samotnych oraz sierot. Opieką otaczano w niej również chorych, jednak nie zawsze udzielano im fachowej pomocy medycznej, bowiem podobnie jak zdecydowana większość szpitali w średniowieczu i okresie staropolskim pełnił on przede wszystkim rolę przytułku. Podstawę utrzymania pensjonariuszy stanowiła jałmużna oraz stałe, roczne uposażenie (np. przywilej króla Zygmunta I z dnia 11 sierpnia 1527 r. uposażał szpital Św. Ducha w Łęczycy w 12 korców żyta, 2 korce grochu, 2 korce prosa i 4 korce jęczmienia [5]), zapewniano im także bezpłatny pogrzeb.

Szpital wraz z kościołem pełniły swoje funkcje do końca XVIII w., jednak do czasów współczesnych nie zachowały się po nich żadne widoczne ślady zabudowy. W 2008 r. podczas prac ziemnych związanych z modernizacją systemu grzewczego, prowadzonych na terenie, na którym znajdował się zespół kościelno-klasztorny, dokonano przypadkowego odkrycia 2 pochówków obejmujących pozostałości drewnianych trumien oraz ludzkie szczątki kostne. W wyniku podjętego przez Muzeum w Łęczycy nadzoru archeologicznego odsłonięto łącznie 14 trumien, z których 7 zostało wydobytych, a znajdujące się w nich szczątki kostne przekazano do badań antropologicznych. Wydobyte pochówki są datowane na okres nowożytny (XVI–XVIII w.). Celem niniejszej pracy była próba odpowiedzi na pytanie, czy odkryte pochówki wykazują cechy, które pozwalają wiązać je z dawnym szpitalem.

Wyniki badań

Uwagi wstępne

Badane szkielety charakteryzowały się różnym stopniem kompletności, wynikającym ze stanu zachowania samych pochówków. W przypadku 4 z nich stwierdzono brak tylko części drobnych kości rąk i stóp, których najprawdopodobniej nie zauważono i pominięto podczas eksploracji pochówków, odbywającej się w trudnych warunkach ze względu na porę roku (styczeń) i wysoki poziom wód gruntowych. Pozostałe 3 szkielety zachowane były jedynie częściowo: w 2 brakowało ok. 1/3 kości, w 1 prawie całego szkieletu postkranialnego. Stan zachowania samych kości był bardzo

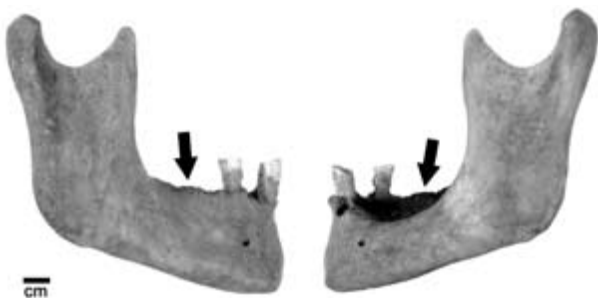
dobry, co wiązać należy przede wszystkim z korzystnymi właściwościami podłoża, w którym zalegały.

Ocenę płci i wieku w chwili śmierci osobników dokonano wyłącznie w oparciu o badania makroskopowe szkieletów (nie określono płci w oparciu o analizę aDNA, stosowaną obecnie coraz częściej w badaniach medyczno-sądowych i antropologicznych, a szczególnie przydatną w przypadku szczątków kostnych dzieci, u których cechy dymorfizmu płciowego szkieletu nie są jeszcze wykształcone). Płeć określono na podstawie morfologii czaszki i miednicy [7], natomiast wiek w chwili śmierci w oparciu o starcie zębów, obliterację szwów czaszkowych, zmiany na powierzchni spoiny łonowego, a w przypadku osobników młodocianych – stopień rozwoju uzębienia i wielkość kości [8]. Biorąc pod uwagę małą dokładność metod oceny wieku na podstawie szkieletu osób dorosłych, zwłaszcza zmarłych w wieku powyżej 30 lat [9], porzeczono w ich przypadku na zaliczeniu osobnika do dość szerokich klas wieku dorosłego, stosowanych tradycyjnie w antropologii: *adultus* (młodszy dorosły, 20–40 lat) lub *maturus* (dorosły w średnim wieku, 40–60 lat) [10]; szkielet żadnego z badanych osobników nie wykazywał zmian charakterystycznych dla klasy wieku starczego (*senilis* – powyżej 60 lat).

W wydobytych 7 pochówkach znajdowały się szczątki pochodzące od 8 osób: 6 dorosłych (4 mężczyzn i 2 kobiety) oraz 2 dzieci – jednego w wieku ok. 2–4 lat, drugiego w wieku ok. 10 miesiąca płodowego (płód lub noworodek). Ze względu na liczne anomalie (odmiany) rozwojowe kośćca i zmiany chorobowe poniżej zamieszczono krótki opis poszczególnych szkieletów, stosując numerację nadaną pochówkom podczas prac archeologicznych.

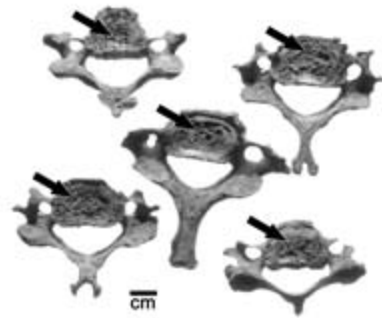
Charakterystyka poszczególnych pochówków

W trumnie nr 1 znajdował się pochówek mężczyzny w wieku *maturus*, o żąyciowej wysokości ciała ok. 162,7 cm (metoda Pearsona [11]). Przykładem odmian rozwojowych kości występujących u tego osobnika jest wał żuchwowy (*torus mandibularis*) na trzonie żuchwy oraz otwór nadłopatkowy w zachowanej prawej łopatkce. Mężczyzna charakteryzował się także wadą zgryzu – przodożuchwieniem (progenią). Liczne zmiany chorobowe występujące na szkielecie, dotyczące zwłaszcza aparatu żucia i kręgosłupa (ryc. 1–4), wiązać należy przede wszystkim z dość



Ryc. 1. Zażyciowe ubytki zębów i asymetryczny zanik wyrostka zębodołowego – pochówek nr 1

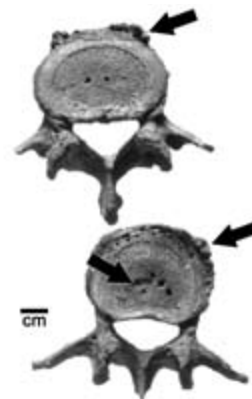
Fig. 1. Intravital loss of teeth and asymmetric alveolar bone loss – burial no. 1



Ryc. 2. Zmiany zwyrodnieniowe trzonów kręgów szyjnych – pochówek nr 1
Fig. 2. Degenerative lesions in the bodies of cervical vertebrae – burial no. 1



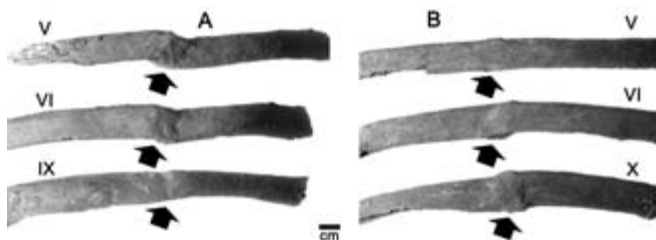
Ryc. 3. Dolki po guzkach Schmorla na trzonach kręgów piersiowych – pochówek nr 1
Fig. 3. Pits from Schmorl's nodes on the bodies of thoracic vertebrae – burial no. 1



Ryc. 4. Zmiany zwyrodnieniowe kręgów lędźwiowych: dolki po guzkach Schmorla i osteofity – pochówek nr 1
Fig. 4. Degenerative changes of lumbar vertebrae: pits from Schmorl's nodes and osteophytes – burial no. 1

zaawansowanym wiekiem osobnika. Należą tu: 1) ubytki żąyciowe większości zębów (wg systemu zaproponowanego przez Fédération Dentaire Internationale [12], zęby: 11, 12, 14–18, 21, 22, 26, 28, 34–38, 41 i 46–48); 2) silne starcie i zługi kamienia nazębnego na pozostałych zachowanych zębach; 3) ubytek próchnicowy na korzeniu zęba przedtrzonowego (zęb 45); 4) zaawansowana paradentozą,

z którą można wiązać większość przyżyciowych ubytków zębów; 5) hypoplazja liniowa szkliva na zębach żuchwy (ślady po zaburzeniach rozwojowych spowodowanych najprawdopodobniej chorobami przebytymi w okresie dzieciństwa); 6) silnie rozbudowane miejsca przyczepów więzadeł na kościach szkieletu postkranialnego (często w postaci entezopatii); 7) rękkojęść mostka ze skostnieniem w obrębie chrząstki żebra I i zmianami degeneracyjnymi lewego wcięcia obojczykowego; 8) zmiany degeneracyjne w obrębie kręgosłupa (wrosła kostne na trzonach kręgów szyjnych od C3 do C7, piersiowych Th1, Th7, Th8 i Th12 i wszystkich kręgów lędźwiowych, zmiany chorobowe powierzchni trzonów kręgów szyjnych C3–C7 i piersiowego Th1 oraz dołki po tzw. guzkach Schmorla – przepuklinie śródkostnej jądra miażdżystego – na powierzchniach trzonów kręgów piersiowych Th8–Th12 i wszystkich lędźwiowych).



Ryc. 5. Wygojone przyżyciowe złamania żeber (A – prawe, B – lewe) – pochówek nr 1

Fig. 5. Healed intravital rib fractures (A: right, B: left) – burial no. 1

Poza opisanymi zmianami chorobowymi klatka piersiowa tego mężczyzny nosiła ślady poważnego urazu, którego osobnik doświadczył przyżyciowo, w postaci wygojonych złamań żeber: lewego V (w $\frac{1}{3}$ długości od końca mostkowego), VI (dwukrotne – jedno przy końcu mostkowym, drugie w $\frac{1}{3}$ długości od tego końca) i X (złamanie między $\frac{1}{3}$ a $\frac{1}{2}$ długości od końca mostkowego) oraz prawego V (w $\frac{1}{3}$ długości od końca mostkowego), VI (w $\frac{1}{4}$ długości) i IX (również w ok. $\frac{1}{4}$ długości od końca mostkowego) – ryc. 5. Wszystkie złamania są w pełni wygojone, a ich lokalizacja sugeruje, że są wynikiem tego samego zdarzenia. Zaobserwowane złamania dotyczyły żeber najczęściej ulegających tego typu uszkodzeniom: różni autorzy wymieniają jako najbardziej predystynowane do złamań żebra IV–X lub V–IX; żebra znajdujące się wyżej są chronione przez kości obręczy piersiowej, dolne przed złamaniem chroni ich budowa [13, 14].

Trumna nr 2 również zawierała pochówek mężczyzny w wieku *maturus*, jednak niekompletnie zachowany (prawie wyłącznie szkielet postkranialny, z czaszki pozostała tylko kość skroniowa). Zażyciowa wysokość ciała osobnika wynosiła ok. 164,7 cm. Także w przypadku tego szkieletu zaobserwowano zmiany wynikające z zaawansowanego wieku osobnika: silnie rozbudowane miejsca przyczepów więzadeł i mięśni, wrosła kostne na brzegach powierzchni stawowych panewki i główki stawu ramiennego oraz na brzegach



Ryc. 6. Skostniały i zrośnięty z trzonem wyrostek mieczykowaty mostka, otwory w trzonie i wyrostku mieczykowatym – pochówek nr 2

Fig. 6. Ossified xiphoid process fused with the sternal body and foramina in the xiphoid process and sternal body – burial no. 2



Ryc. 7. Wygojone przyżyciowe złamanie prawego obojczyka – pochówek nr 2

Fig. 7. Healed intravital fracture of the right clavicle – burial no. 2



Ryc. 8. Żuchwa z zaawansowanymi zmianami starczymi: ubytki zębów i zanik wyrostka zębodołowego – pochówek nr 5

Fig. 8. Advanced senile changes of the mandible: teeth loss and alveolar bone loss – burial no. 5

trzonów zachowanych kręgów piersiowych i lędźwiowych. Ponadto na trzonach wszystkich zachowanych kręgów znajdowały się dołki po guzkach Schmorla. Przykładem anomalii rozwojowej jest zrośnięcie trzonu i wyrostka mieczykowatego mostka oraz występowanie w obu częściach kości otworów (ryc. 6). Również u tego mężczyzny zaobserwowano ślad po urazie w postaci w pełni wygojonego, zażyciowego złamania prawego obojczyka (ryc. 7).

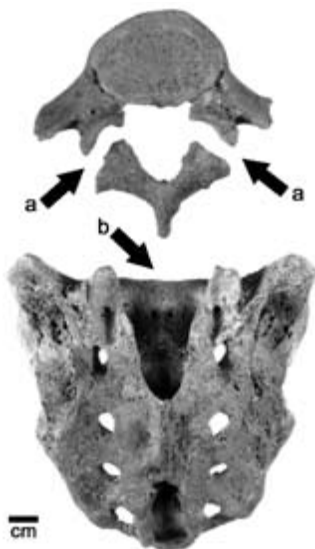
W trumnie nr 3 znajdował się pochówek dziecka w wieku 2–4 lat (wiek zębowy). Szkielet był dobrze zachowany, na trzonie prawej kości ramiennej odmiana rozwojowa – wyrostek nadkłykciowy (*processus supracondylaris*).

Trumna nr 5 zawierała pochówek kobiety w wieku *maturus*, o zażyciowej wysokości ciała ok. 156,2 cm.



Ryc. 9. Wygojone złamanie przyżyciowe lewej kości promieniowej (tzw. złamanie Collesa; pochówek nr 5)

Fig. 9. Healed intravital fracture of the left radius (Colles' fracture; burial no. 5)



Ryc. 10. Spondyloliza piątego kręgu lędźwiowego (a) i rozszczep kości krzyżowej (b) – pochówek nr 8

Fig. 10. Spondylolysis of the 5th lumbar vertebra (a) and spina bifida occulta (b) – burial no. 8

W szkielecie zwracają uwagę liczne zmiany chorobowe związane z zaawansowanym wiekiem. W przypadku czaszki obejmowały one ubytki przyżyciowe większości zębów (14, 16, 17, 18, 21, 22, 24, 25, 27, 28, 31, 32, 34, 37, 38, 41–47) i silny zanik wyrostka zębodołowego (ryc. 8). Ponadto przy zębie 23 (wypadłym pośmiertnie) znajdowała się zmiana okołowierzchołkowa wskazująca na obecność głębokiej próchnicy bądź uszkodzenie zęba. Natomiast w szkielecie pozaczaszkowym zaobserwowano: 1) zmiany degeneracyjne kręgosłupa w postaci wyrostki kostnych na trzonach kręgów Th6, Th11, L4 i L5 oraz chorobę zwyrodnieniową

stawów międzykręgowych, przede wszystkim w dolnej części odcinka piersiowego i w odcinku lędźwiowym; 2) silne rozrzedzenie istoty gąbczastej trzonów kręgów, które doprowadziło do złamania klinowego trzonu 6. kręgu piersiowego (być może podobne uszkodzenia dotyczyły sąsiedniego kręgu Th5, który nie zachował się mimo ogólnie dobrego stanu zachowania kości szkieletu); 3) wyraźne ścięczenie warstwy korowej i rozrzedzenie istoty gąbczastej kości kończyn (widoczne w miejscu ich uszkodzeń pośmiertnych). Poza powyższymi zmianami chorobowymi szkielet kobiety nosił ślady urazu żączyowego – złamania części przynasadowej trzonu lewej kości promieniowej przy końcu dalszym (ryc. 9). Jego wygojenie (całkowite) nastąpiło z przemieszczeniem odłamanego fragmentu w kierunku bliższym, co doprowadziło do skrócenia kości, a w konsekwencji także do zmian zwyrodnieniowych w obrębie stawu promieniowo-łokciowego dalszego (zniekształcenie głowy kości łokciowej).

W trumnie nr 8 znajdował się pochówek mężczyzny w wieku *adultus* (prawdopodobnie 30–40 lat), o żączyowej wysokości ciała ok. 161 cm. Czaszka tego osobnika charakteryzowała się wyraźną asymetrią – wyższą po stronie lewej częścią mózgową oraz wyższym i węższym lewym oczodołem. Innym przykładem anomalii rozwojowej był skostniały i zrosnięty z trzonem mostka wyrostek mieczykowaty. Zaobserwowano typowe zmiany chorobowe aparatu żucia: ubytki żączyowe zębów żuchwy (37, 46 i 47), horyzontalne obniżenie wyrostka zębodołowego na całej długości łuku zębowego szczęki i żuchwy, silną liniową hypoplazję szkliwa na wszystkich zachowanych zębach oraz kamień nazębny. Zmiany chorobowe szkieletu pozaczaszkowego dotyczyły kręgosłupa i obejmowały złamanie zmęczeniowe łuku piątego kręgu lędźwiowego (spondyloliza) oraz rozszczep górnej części kanału krzyżowego – niezamknięte łuki kręgów S1 i S2 (ryc. 10); ponadto stwierdzono niewielkie wyrostki kostne na trzonach 2 kręgów lędźwiowych.

Trumna nr 11 zawierała pochówek kobiety w wieku *maturus*. Szkielet pozaczaszkowy zachował się tylko fragmentarycznie, ograniczając możliwość obserwacji zmian chorobowych wyłącznie do czaszki. Podobnie jak u pozostałych osobników, obejmowały one ubytki żączyowe zębów (15, 16, 24, 25, 27, 26 i 28) oraz silne obniżenie wyrostka zębodołowego. Ponadto w pochówku rozpoznano kość biodrową (lewą) dziecka w wieku ok. 10. miesiąca płodowego.

Ostatnia z wydobytych trumien, oznaczona numerem porządkowym 13, zawierała pochówek mężczyzny w wieku *adultus* (prawdopodobnie 20–30 lat), o wysokości ciała ok. 169,5 cm. Również w tym przypadku niekompletnie zachowany szkielet postkranialny ograniczył możliwości badań. Mężczyzna cierpiał na próchnicę zębów (całkowita destrukcja korony zęba 27 oraz ubytki w koronach zębów 16, 17 i 26) i paradontozę (horyzontalne obniżenie wyrostka zębodołowego na całej długości łuku zębowego). Do odmian rozwojowych zaobserwowanych na tym szkielecie należą natomiast skostniały i zrosnięty z trzonem wyrostek mieczykowaty mostka i krętarze trzecie na kościach udowych.

Dyskusja

Odkryte pochówki stanowią zapewne tylko niewielki fragment dawnego cmentarza, zwłaszcza że na jego terenie mogli być chowani nie tylko pensjonariusze szpitala, ale także inni ubodzy mieszkańcy dawnej Łęczycy. Dla porównania, na podobnym obiekcie archeologicznym w Brześciu Kujawskim (cmentarz przyspitalny przy kościele pod wezwaniem Św. Ducha, datowany na XVI–XVIII w.), badanym w latach 60. i 70. ubiegłego stulecia, odkryto szczątki ponad 600 osób (materiał ten stanowi część zbiorów osteologicznych Katedry Antropologii UŁ). Wielkość cmentarza i liczbę pochówków związanych ze szpitalem trudno ocenić ze względu na brak danych historycznych o liczbie pensjonariuszy przebywających w szpitalu w Łęczycy w poszczególnych okresach jego funkcjonowania. Sądząc po takich informacjach dla innych szpitali na tym obszarze z XVIII w. (a także dla wspomnianego obiektu w Brześciu Kujawskim), liczba ta prawdopodobnie wynosiła od kilku do mniej więcej 20 osób [5].

Spośród 7 zbadanych pochówków w 1 stwierdzono szczątki od 2 osób: kobiety w wieku 40–60 lat i dziecka w wieku ok. 10. miesiąca płodowego. Interpretacja tego znaleziska może być dwójaka: albo kość płodu stanowiła przypadkową domieszkę z innego, nierozpoznanego pochówku (o możliwości takich domieszek z warstw podłoża, w którym znajdowały się badane szkielety, świadczą fragmenty kości zwierzęcych rozpoznane podczas analizy w każdym pochówku), albo jest to dowód wyjątkowo późnej ciąży. To drugie wyjaśnienie jest możliwe, biorąc pod uwagę przedstawiane przez różnych autorów szacunki wieku menopauzy u kobiet w Europie na ok. 45 lat w okresie nowożytnym [15] bądź nawet na ok. 50 lat w późnym średniowieczu [16]. Oczywiście, cecha ta wykazuje dużą zmienność, wynikającą w znacznym stopniu także z warunków bytowych. Być może więc w jednym z analizowanych pochówków znalazły się szczątki kobiety zmarłej podczas porodu.

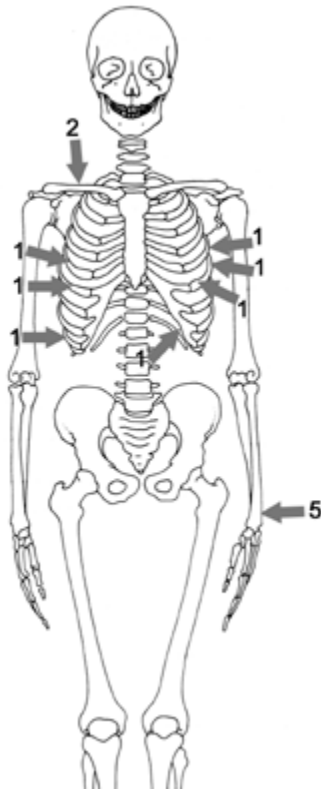
Szkielety wszystkich osobników dorosłych wykazują zmiany chorobowe, głównie w obrębie aparatu żucia i kręgosłupa. Choć tego rodzaju zmiany można uznać za typowe dla osób w zaawansowanym wieku (występowanie ubytków zębów u osobników po 40. r.ż. w populacjach pradziejowych i historycznych jest praktycznie regułą), to ich natężenie jest znaczne (dotyczy to np. prawie całkowitego bezzębia u mężczyzny i kobiety z pochówków nr 1 i 5). Spośród osobników dorosłych ubytków zębów nie stwierdzono tylko u młodego (najprawdopodobniej 20–30-letniego) mężczyzny z pochówku nr 13, natomiast obecne u niego zaawansowana próchnica i obniżenie wyrostka zębodołowego wyraźnie wskazują na przyczyny zażyciowych ubytków zębów u pozostałych, starszych osobników. Uwagę zwraca również powszechność zmian parodontotycznych, które stwierdzono u wszystkich osobników dorosłych. Schorzeniom tym na pewno sprzyjał brak higieny jamy ustnej, na co dodatkowo wskazuje kamień nazębny na zachowanych zębach.

Świadectwem złych warunków życia w okresie dzieciństwa są z kolei defekty hipoplastyczne szkliwa zębów zaobserwowane w przypadku szkieletów 2 osobników. Pomimo że czynniki prowadzące do lokalnego niedorozwoju szkliwa mogą być liczne i bardzo różnorodne ze względu na dużą wrażliwość komórek szkliwotwórczych (ameloblastów) na niewielkie nawet zaburzenia fizjologiczne [17, 18], to w dawnych populacjach za główną przyczynę ich powstawania uważa się choroby wieku dziecięcego i niedożywienie [19].

Drugą pod względem częstości zmian chorobowych okolicą szkieletu był kręgosłup. Zaobserwowane tu schorzenia miały charakter zwyrodnieniowy, obejmując wyrosła kostne na brzegach trzonów kręgów, ślady po guzkach Schmorla oraz chorobę degeneracyjną stawów międzykręgowych (z typowym obrazem w postaci wygładzonych powierzchni stawowych, spowodowanych zanikiem chrząstki stawowej). Zmiany te wystąpiły u wszystkich dorosłych, u których można było dokonać obserwacji ze względu na zachowanie odpowiedniej okolicy szkieletu postkranialnego, z wyjątkiem młodego mężczyzny z pochówku nr 13. Poza kręgosłupem notowano również zmiany zwyrodnieniowe w postaci wyrosła brzeżnych wokół powierzchni stawowych oraz silnie rozbudowanych miejsc przyczepów mięśni i więzadeł o charakterze entezopatii (szkielety postkranialne z pochówków nr 1 i 2). W bioarcheologii wymienione zmiany chorobowe wykorzystywane są do rekonstrukcji poziomu obciążeń biomechanicznych szkieletu lub wręcz do wnioskowania o konkretnych rodzajach aktywności fizycznej [20, 21], choć można znaleźć także głosy krytyczne, podkreślające, że głównym czynnikiem warunkującym ich powstawanie jest wiek osobnika [22]. Obrazu tej grupy schorzeń w zbadanym materiale szkieletowym dopełnia przeciężeniowe złamanie łuku ostatniego kręgu lędźwiowego (spondyloliza) u osobnika z pochówku nr 8. Tego typu uraz uznawany jest zwykle za wyznacznik stresu mechanicznego obciążającego okolicę lędźwiowo-krzyżową kręgosłupa, ale także w jego przypadku podkreśla się predyspozycje genetyczne [23] (schorzenie to wypełnia niejako lukę między anomaliami wrodzonymi i nabytymi). Wyrazem genetycznych uwarunkowań spondylolizy jest m.in. częste jej współwystępowanie z inną wadą rozwojową – rozszczepem kręgosłupa [24], co również miało miejsce w przypadku badanego osobnika.

Oprócz dużej częstości zmian chorobowych o charakterze degeneracyjnym (co, jak wspomniano, w pewnym stopniu można tłumaczyć wiekiem osobników), większość badanych szkieletów wykazuje także ślady urazów (ryc. 11). Stwierdzono je u 3 osobników dorosłych spośród 5, których szkielety było wystarczająco zachowane do badań (a jeśli włączy się tu wymieniony wyżej przypadek spondylolizy, to liczba osobników dorosłych ze stanami pourazowymi wzrasta do 4, czyli 80% zbadanej serii szkieletów). Wszystkie urazy obejmowały w pełni wygojone złamania kości szkieletu postkranialnego. Szczególnie zwraca spośród nich uwagę rozległy uraz klatki piersiowej osobnika z pochówku nr 1, obejmujący złamania 6 żeber, w tym jednego dwukrotne. Jako najczęstsze przyczyny złamań żeber podaje się

uderzenie bądź upadek, zwłaszcza na jakiś twardy obiekt. Lokalizacja pęknięć przy końcach mostkowych sugeruje ponadto działanie sił skierowanych z boku klatki piersiowej [25, 26]. Warto zaznaczyć, że tego typu uraz musiał na czas gojenia złamań praktycznie unieruchomić osobnika. Przynajmniej przyczynę można również wskazać w przypadku złamania kości promieniowej kobiety z pochówku nr 5. Do tego typu urazu, określanego jako złamanie typu Collesa (albo „klasyczne” złamanie kości promieniowej), najczęściej dochodzi w wyniku upadku na wyprostowaną rękę [27, 28].



Ryc. 11. Schemat ilustrujący lokalizację zaobserwowanych, wygojonych złamań kości (cyfra przy strzałce wskazuje numer pochówku)

Fig. 11. Diagram illustrating the localization of healed fractures (number at the arrow stands for burial number)

Obok struktury schorzeń dodatkowych informacji na temat statusu społecznego osób, od których pochodzą badane szkielety, mogą dostarczyć dane o ich żąyciowej wysokości ciała. Jak wiadomo, cecha ta jest silnie ekosen-sytywna i odzwierciedla stratyfikację społeczną, zarówno w przeszłości [29], jak i współcześnie [30] (przedstawiciele niższych warstw społecznych charakteryzują się przeciętnie mniejszą wysokością ciała). Wysokość ciała zrekonstruowano w oparciu o pomiary kości udowej, wykorzystując metodę Pearsona [11]. Uzyskane wartości wskazują, że zmarli byli średniorośli (mężczyźni: 162,7, 164,7 i 169,5 cm; kobieta: 156,2 cm) bądź niskorośli (mężczyzna: 161,0 cm); kategorie wysokości ciała wg [31]. Średnia arytmetyczna dla czterech mężczyzn wynosi 164,5 cm. Dane dla populacji miejskich z tego okresu z terenu Polski mieszczą się w zakresie (średnie arytmetyczne) 165,7–167,7 cm dla mężczyzn i 150,8–156,1 cm dla kobiet [32].

Wnioski

Duża częstość zmian chorobowych zaobserwowana na zbadanych szkieletach dostarcza dodatkowego potwierdzenia związku odkrytego cmentarzyska z dawnym szpitalem. Oczywiście, interpretacja ta musi być traktowana z pewną ostrożnością, jeśli się weźmie pod uwagę niewielką próbę odkrytych i zbadanych pochówków. Bardziej jedno-znacznym dowodem byłoby znalezienie czytelnych śladów zabiegów leczniczych, np. w postaci interwencji chirurgicznych. Świadectwem działalności chirurgicznej we wspomnianym szpitalu w Brześciu Kujawskim były np. znalezi-ska czaszek z odciętymi sklepieniami, wskazujące na sekcje zwłok ludzkich [33]. Obecności takich śladów należy się jednak spodziewać przede wszystkim w sytuacji, gdy szpital zapewniał swoim pensjonariuszom fachową pomoc lekarską dzięki posiadaniu bądź przynajmniej korzystaniu z per-sonelu medycznego (lekarzy, felczerów bądź cyrulików). Ponieważ w przypadku szpitala w Łęczycy brak jest na ten temat informacji ze źródeł historycznych, dlatego cenne są wszelkie dane uzyskane w oparciu o badania wykopa-liskowe i antropologiczne.

Piśmiennictwo

1. *Brzeziński T.*: Historia medycyny. PZWL, Warszawa 2000.
2. *Podgórska-Klawe Z.*: Od hospicjum do współczesnego szpitala. Rozwój historyczny problematyki szpitalnej w Polsce do końca XIX wieku. Ossolineum, Wrocław 1981.
3. *Tyszkiewicz J., Widy-Tyszkiewicz E.*: Zdrowie i choroba w Polsce XIII–XV wieku. *Kwartalnik Historyczny Kultury Materialnej*. 1976, 24, 1, 55–75.
4. *Tyszkiewicz J.*: Szpitale w Polsce średniowiecznej. *Studia i Materiały z Historii i Kultury Materialnej*. 1998, 66, 33–39.
5. *Staniszewski P.*: Szpitalnictwo kościelne w archidiecezji łęczyckiej i łowickiej do 1795 roku. Wydawnictwo DiG, Warszawa 2004.
6. *Grabarczyk T., Kowalska-Pietrzak A., Nowak T.*: Dzieje miasta do końca XVI wieku. In: *Łęczycyca. Dzieje miasta w średniowieczu i w XX wieku*. Ed. J. Szymczak J. *Suplement do monografii miasta, Łęczycyca–Łódź 2003*.
7. *Sjøvold T.*: Geschlechtsdiagnose am Skelett. In: *Anthropologie. Handbuch der vergleichenden Biologie des Menschen*. Ed. R. Knussmann. Gustav Fischer, Stuttgart 1988, 444–480.
8. *İşcan M.Y.*: Age markers in the human skeleton. Charles C. Thomas, Springfield 1989.
9. *Jackes M.*: Paleodemography: problems and techniques. In: *Skeletal biology of the past peoples: research methods*. Eds: S.R. Saunders, A. Katzenberg. Wiley-Liss, New York 189–224.
10. *Szilvássy J.*: Altersdiagnose am Skelett. In: *Anthropologie. Handbuch der vergleichenden Biologie des Menschen*. Ed. R. Knussmann. Gustav Fischer, Stuttgart 1988, 421–443.
11. *Rösing F. W.*: Körperhöhenrekonstruktion aus Skelettmassen. In: *Anthropologie. Handbuch der vergleichenden Biologie des Menschen*. Ed. R. Knussmann. Gustav Fischer, Stuttgart 1988, 586–600.
12. *Alt K. W., Türp J. C.*: Roll call: thirty-two white horses on a red field. The advantages of the FDI two-digit system of designating teeth. In: *Dental anthropology. Fundamentals, limits, and prospects*. Eds: K.W. Alt, F.W. Rösing, M. Teschler-Nicola. Springer, Wien–New York 41–55.
13. *Kara M., Dikmen E., Erdal H.H., Simsir I., Kara S.A.*: Disclosure of unnoticed rib fractures with use of ultrasonography in minor blunt chest trauma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003, 24, 608–613.

14. *Sirmali M., Türüt H., Topçu S., Gülhan E., Yazici Ü., Kaya S. et al.*: A comprehensive analysis of traumatic rib fractures: morbidity, mortality and management. *Eur J Cardiothorac. Surg.* 2003, 24, 133–138.
15. *Malinowski A., Strzalko J.*: *Antropologia*. PWN, Warszawa–Poznań 1989.
16. *Amundsen D.W., Diers C.J.*: Age of menopause in medieval Europe. *Hum Biol.* 1973, 45, 605–612.
17. *Neiburger E.J.*: Enamel hypoplasias: poor indicators of dietary stress. *Am J Phys Anthropol.* 1990, 82, 231–232.
18. *Larsen C.S.*: *Bioarchaeology. Interpreting behavior from the human skeleton*. Cambridge Univ Press, Cambridge 1997.
19. *Skinner M., Goodman A.H.*: Anthropological uses of developmental defects of enamel. In: *Skeletal biology of past peoples: research methods*. Eds: S.R. Saunders, A.K. Katzenberg. Wiley-Liss, New York 1992, 153–174.
20. *Kennedy K.A.R.*: Skeletal markers of occupational stress. In: *Reconstruction of life from the skeleton*. Eds: M.Y. İşcan, K.A.R. Kennedy. Wiley-Liss, New York 1989, 129–160.
21. *Capasso L., Kennedy K.A.R., Wilczak C.A.*: *Atlas of occupational markers on human remains*. Edigrafital S.p.A., Teramo 1999.
22. *Jurmain R.*: *Stories from the skeleton. Behavioral reconstruction in human osteology*. Gordon and Breach Publishers, Amsteldijk 1999.
23. *Merbs C.F.*: Spondylolysis and spondylolisthesis: a cost of being an erect biped or a clever adaptation? *Yearbook Phys Anthropol.* 1996, 39, 201–228.
24. *Roberts Ch., Manchester K.*: *The archaeology of disease*. Cornell Univ. Press, Ithaca–New York 1999.
25. *Lovell N.C.*: Trauma analysis in paleopathology. *Yearbook Phys Anthropol.* 1997, 40, 139–170.
26. *Brickley M.*: Rib fractures in the archaeological record: a useful source of sociocultural information? *Int. J. Osteoarch.* 2006, 16, 61–75.
27. *Merbs C.F.*: Trauma. In: *Reconstruction of life from the skeleton*. Eds: M.Y. İşcan, K.A.R. Kennedy. Wiley-Liss, New York 1989, 161–189.
28. *Lippert H.*: *Anatomia*. Urban & Partner, Wrocław 1998.
29. *Wiercińska A.*: Postcranial skeleton and social stratification. IInd Anthropological Congress of Aleš Hrdlička, Praga 1982, 391–398.
30. *Bielicki T., Szklarska A., Welon Z., Brajczewski Cz.*: Nierówności społeczne w Polsce: antropologiczne badania poborowych w trzydziestolecu 1965–1995. *Monografie Zakładu Antropologii PAN*, 16, Wrocław 1997.
31. *Knussmann R.*: Somatometrie. In: *Anthropologie. Handbuch der vergleichenden Biologie des Menschen*. Eds: R. Knussmann. Gustav Fischer, Stuttgart 1988, 232–283.
32. *Kozak J.*: *Biologiczne skutki zróżnicowania społecznego populacji ludzkich z terenu Polski w okresie feudalnym i przełomu industrialnego*. Monografie Instytutu Antropologii UAM, Poznań 1998.
33. *Kapica Z.*: Człowiek w regionie Brześcia Kujawskiego. In: *Monografia Brześcia Kujawskiego*. Ed. B. Głębowicz. Polskie Towarzystwo Historyczne we Włocławku, Włocławek 1970, 7–52.

Komentarz

Praca jest ciekawym przyczynkiem do poznania funkcjonowania tak zwanych szpitali w XVI i XVII wieku.

Tego rodzaju stanowiska najciekawsze są z punktu widzenia medycznego, ponieważ dają przekrój schorzeń i innych zmian w obrębie układu szkieletowego oraz wiele mówią nam o warunkach życia w tym okresie historycznym. W typowych cmentarzyskach różnego rodzaju patologie spotykamy odpowiednio rzadziej.

Praca obejmuje badania poszczególnych wybranych szkieletów. Skategoryzowano występujące schorzenia pod kątem częstości i w tym zakresie są to wartości znacznie wyższe niż występujące w tego typu populacji z tego okresu w normalnych stanowiskach cmentarnych. Sytuację taką należy wiązać rzeczywiście z charakterystycznym miejscem, które odpowiada szpitalowi bądź domowi opieki, gdzie przebywali ludzie z różnymi dolegliwościami.

W wielu pracach o podobnej tematyce stosuje się techniki obrazowe np. badania radiologiczne czy badania gęstości kości, które mogą dodatkowo wносить pewne informacje związane z przebudową kości, nie zawsze dostrzegalne gołym okiem. Tym niemniej publikacja stanowi kolejny dodatkowy wkład do badań z zakresu paleopatologii i antropologii populacji historycznych i, co należy podkreślić, zwraca uwagę na stan opieki medycznej tego okresu.

dr hab. n. med., prof. PUM *Mirosław Parafiniuk*

ANDRZEJ KIERZEK, JADWIGA KUCIEL-LEWANDOWSKA, MAŁGORZATA PAPROCKA-BOROWICZ, ANDRZEJ POZOWSKI

DEONTOLOGICZNE ASPEKTY PUBLIKACJI BRONISŁAWA WILHELMA SAWICKIEGO (1860–1931)

DEONTOLOGIC ASPECTS IN PUBLICATIONS OF BRONISŁAW WILHELM SAWICKI (1860–1931)

Katedra Fizjoterapii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Grunwaldzka 2, 50-355 Wrocław
Kierownik: dr hab. n. med. *Małgorzata Paprocka-Borowicz*

Summary

Bronisław Wilhelm Sawicki (1860–1931), an eminent Warsaw surgeon who received an extensive education at foreign medical institutions, was an expert in various problems of hospital management. The complicated problems of education of physicians in the Russian sector of partitioned Poland (the Grand Duchy of Warsaw and the Congress Kingdom of Poland) formulated by Sawicki are presented in this work. Medical education in Western Europe especially in Germany, Austria and France, is described in detail. The problems of hospital assistants in the second part of the 19th and in the beginning of the 20th century are discussed.

Key words: history of medicine – history of hospital management.

Streszczenie

Bronisław Wilhelm Sawicki (1860–1931), wybitny chirurg warszawski, który otrzymał wszechstronne wykształcenie w zagranicznych ośrodkach medycznych, był znawcą różnych zagadnień dotyczących szpitalnictwa. W pracy przedstawione są skomplikowane problemy kształcenia lekarzy w zaborze rosyjskim (Wielkie Księstwo Warszawskie, Królestwo Kongresowe) sformułowane przez Sawickiego. Szczegółowo przedstawiono kształcenie medyczne w zachodniej Europie, w szczególności w Niemczech, Austrii i Francji. Omówiono również problemy asystentów szpitalnych w drugiej połowie XIX w. i na początku XX w.

Hasła: historia medycyny – historia szpitalnictwa.

Wstęp

Bronisława Wilhelma Sawickiego (1860–1931) – ryc. 1 [1], chirurga wszechstronnego, zasłużonego także w rynologii, stomatologii i chirurgii plastycznej [2], żywo interesowały sprawy deontologii lekarskiej. Jego działalność lekarsko-społeczna była samorzutnym, wprost koniecznym



Ryc. 1. / Fig. 1. Bronisław W. Sawicki (1860–1931) [1]

uzupełnieniem medycznych dokonań przy łóżku chorego i stole operacyjnym. Ponieważ szpital był dlań umiłowanym terenem pracy klinicznej w najszerszym tego słowa znaczeniu, przeto rozwój szpitalnictwa stanowił problem szczególnej jego troski od zarania aż do końca lekarskiej działalności. Sawicki pracował przez pierwsze dwadzieścia parę lat w ciężkich warunkach politycznych, w okresie

katastrofalnego zaniedbania warszawskich szpitali przez biurokratyczne poczynania warszawskiej Rady Miejskiej Dobroczynności Publicznej [3].

Stan leczenia szpitalnego w Polsce w XIX i na początku XX wieku

Sawicki pisał m.in. o stanie medycyny w początkach XIX stulecia, o sprawie kształcenia lekarzy na ziemiach polskich, podjął ważne zagadnienia dotyczące asystentów szpitalnych. W początkach istnienia Królestwa Polskiego służba zdrowia przedstawiała, jego zdaniem, „ogromną różnorodność”. Poza wychowankami Królewskiego Uniwersytetu Warszawskiego i uniwersytetów rosyjskich, prawo praktyki posiadali także lekarze z dyplomami uniwersytetów pruskich i austriackich, szczególnie Uniwersytetu Jagiellońskiego. Ponieważ odczuwano dotkliwy brak lekarzy, postanowiono stworzyć stopień pośredni między lekarzem a felczerem, tzw. stopień lekarski niższy, licencjacki. Licencjaci „po wyjściu z IV-ej klasy szkół Wojewódzkich w ciągu lat trzech przechodzili kurs nauk lekarskich skrócony, bez nauk przyrodniczych i lekarsko-administracyjnych”. Stopień licencjata oraz pokrewnego z nim magistra chirurgii wydawał Królewski Uniwersytet Warszawski na mocy rozporządzenia Komisji Rządowej Wyznań Religijnych i Oświecenia Publicznego z 21 grudnia 1825 r. Istniała różnorodność dyplomów szkół lekarskich w początkach Królestwa Polskiego; dzielono je na trzy kategorie: stopnie lekarskie wyższe (doktor medycyny i chirurgii, doktor medycyny, magister medycyny i chirurgii, medyko-chirurg (stopień rosyjski), sztabs-lekarz, magister medycyny, lekarz klasy I (st. rosyjski), lekarz nieklasowy, lekarz klasy II (st. rosyjski), lekarz klasy III (st. rosyjski), stopnie lekarskie niższe (magister chirurgii, chirurg I rzędu, licencjat medycyny i chirurgii, licencjat medycyny) oraz stopnie „nadające prawo praktyki szczególnej” (akuszer, okulista, dentysta, akuszerka). Istniała jeszcze oddzielna kategoria, do której zaliczano wykonawców rozporządzeń lekarza: chirurg II rzędu, kostopraw (st. rosyjski), uczeń lekarski (st. rosyjski), felczer starszy, felczer młodszy. Niełatwo współczesnemu czytelnikowi zorientować się w tym nomenklaturowym galimatiasie.

Według przepisów Rady Ogólnej Lekarskiej z 10 października 1826 r. posiadacze stopni lekarskich wyższych mieli prawo do wszechstronnej praktyki oraz do pełnienia tzw. czynności sądowo-lekarskich. Nieograniczone prawo do praktyki lekarskiej „w cierpieniach wewnętrznych, jakoteż i zewnętrznych” mieli tylko doktorzy medycyny i chirurgii, natomiast „w cierpieniach wyłącznie wewnętrznych” – doktorzy medycyny. Magistrowie medycyny i chirurgii mieli prawo do praktyki równej doktorom medycyny i chirurgii, pod tym jednak warunkiem, „aby jako ubiegający się dopiero o stopień doktorski, zasięgaliby rady doktorów we wszystkich zdarzeniach swej praktyki”. Posiadacze stopni lekarskich niższych mogli leczyć choroby wewnętrzne, „z obo-
wiązkami jednakże zasięgania wcześniej w ważniejszych

przypadkach rady lekarskiej wyższego rzędu”. Mieli także prawo do wykonywania operacji chirurgicznych, „wyjąwszy ważniejsze: (...) świdrowanie, żrenica sztuczna, operacja katarakty, cięcie wodnika gruczołu łzowego, wycięcie narośli z błony twardej mózgu, wyjęcie kuli oka, gruczolów: podusznego i podszczękowego, tudzież macicy skirowatej, i chrząstek stawu kolanowego, wydobywanie kamienia krwawe, przebicie otworu macicy, tudzież guza wodnego na kręgosłupie, przecięcie żołądka i kiszek, tudzież macicy i związku kości łonowej, niemniej wycięcie uda ze stawu, wlewanie cieczy w żyłę i przelewanie krwi”.

Wydane w terminie późniejszym przepisy nie precyzowały tak dokładnych szczegółów, lecz jasno określały, że lekarze drugiej kategorii, posiadający stopnie naukowe niższe, „obowiązani (byli) w chorobach ważniejszych i zawiąanych wzywać, jeśli to tylko być mo(g)ło, do narady lekarzy, mających wyższe stopnie naukowe”. Poza tym lekarze tej kategorii nie mogli wykonywać czynności z zakresu medycyny sądowej, o ile nie byli mianowanymi „urzędnikami lekarsko-administracyjnymi” po zdaniu odpowiednich egzaminów.

Lekarze pierwszej kategorii dążyli do masowego osiedlenia się w Warszawie, natomiast drugiej – głównie na prowincji, gdzie mogli pracować bez ograniczeń i gdzie konkurencja była znacznie mniejsza. Lekarzom trzeciej kategorii pozwolono uprawiać praktykę lekarską tylko w poszczególnych gałęziach medycyny. Przepisy z 1826 r. stanowiły, że „(a)kuszerowie, nie będący doktorami lub przynajmniej magistrami, jedynie do udzielania rodzącym pomocy przez rękodziślanie i narzędzia są upoważnieni”.

28 grudnia 1838 r. wydany został tzw. dekret o egzaminach, mocą którego wyżej przytoczoną liczbę stopni znacznie zredukowano. Zniesiono drugą kategorię lekarzy i usunięto niektóre stopnie z kategorii pierwszej. Zatem od roku następnego pierwsza kategoria obejmowała stopnie lekarskie nadające prawo do wszelkiej praktyki: doktor medycyny i chirurgii, doktor medycyny, medyko-chirurg, sztabs-lekarz, lekarz klasy I i lekarz klasy II. Do kategorii drugiej należały stopnie nadające prawo „do praktyki szczególnej”: akuszer, dentysta, akuszerka. Istniały także dwa stopnie felczerskie: felczer starszy i felczer młodszy. Uprawnienia felczerów zawarte były w szczegółowej instrukcji dla felczerów z 27 grudnia 1838 r. Musieli oni posiadać „odpowiednie wiadomości z chirurgii niższej i o ratowaniu osób w nagłych przypadkach, tudzież udowodni(ć) dostateczną wprawę w czynnościach ręcznych, do zakresu chirurgii niższej należących”. Ci medycy, którym dekretem stopnie zlikwidowano, jako dyplomowani wcześniej, zachowali je.

30 grudnia 1845 r. wydano nowe przepisy egzaminacyjne, według których stopnie lekarskie uległy dalszej redukcji. Pierwszą kategorię, z prawem wszelkiej praktyki, stanowili: doktor medycyny i chirurgii, doktor medycyny i lekarz. Drugą kategorię, do „praktyki szczególnej”, stanowili: dentysta, akuszerka. Stopnie felczerskie pozostały bez zmian, jednak wobec tej grupy zwiększono wymagania, żądając praktyki w felczerskich szkołach albo praktyki szpitalnej.

Opierając się na dziele Bolesława Męczkowskiego o szpitalnictwie warszawskim, a także na aktualnych ówczesnie kalendarzach lekarskich, Sawicki dokonał analizy stosunku procentowego lekarzy do ludności w Królestwie Polskim oraz w samej Warszawie w 1830, 1841, 1854 oraz 1912 r. Stwierdził np., że gdy w 1830 r. jeden lekarz „wykształcony” przypadał na prawie 27 tysięcy mieszkańców, a lekarz „w ogóle” na prawie 16 tysięcy, to w 1912 r., kiedy warszawski lekarz pisał ów artykuł, jeden lekarz przypadał na przeszło 6 tysięcy. Ten niewątpliwy postęp, odbiegał jednak od sytuacji na zachodzie Europy [4].

Sawickiego interesowała szeroko kwestia stosunku kierownictwa szpitali do młodych lekarzy. Wobec znacznego w pierwszej dekadzie i początkach drugiej XX stulecia rozwoju nauk lekarskich musiało dojść na Zachodzie Europy do znacznych zmian w nauczaniu lekarzy. Te zmiany dokonywały się dwutorowo. Dla oszczędności czasu ograniczono lub usunięto „przygotowawcze nauki przyrodnicze”, przesuwając je do programów szkół średnich, bądź to tworząc z nich kurs wstępny, propedeutyczny, po ukończeniu którego można było dopiero wstąpić na wydział lekarski. Tak uczyniono we Francji. Znaczny nacisk położono także na przestarzały system nauczania, zwracając uwagę przede wszystkim na zajęcia praktyczne. Tak postępowano w Niemczech i Austrii. W celu ułatwienia studentom odbywania zajęć klinicznych w szpitalach oraz aby jednocześnie „nie zameczać chorych”, starano się studentów umieszczać w wielu placówkach szpitalnych, gdzie nauczającymi mieli być kierownicy oddziałów, a nawet w klinikach prywatnych prowadzonych przez tytułarnych profesorów mających prawo wykładów i prowadzenia praktycznych zajęć ze studentami. Asystenci oddziałów prowadzili praktyczne repetytoria, co znacznie ułatwiało zdanie studentom egzaminu państwowego. Warszawski chirurg ganił „bezmyślnie asystowani(e) przy większych operacjach, (gdzie) zaledwie paru ludzi coś widzi(a)ło, całe zaś audytorium nudzi(ło) się i ziewa(ło)”. Pozytywną jego opinię, po uporaniu się z egzaminami oraz złożeniu państwowego egzaminu, zyskała roczna praktyka w jakimkolwiek szpitalu składająca się z dwóch trzymiesięcznych stażów z chorób wewnętrznych i chirurgii oraz sześciomiesięcznego na dowolnie obranym przez studenta oddziale. Ta na wzór amerykański przeprowadzona reforma była, jego zdaniem, ze wszech miar słuszna. Dyrekcje niektórych szpitali, zwłaszcza prowincjonalnych, borykające się z brakiem asystentów, chętnie korzystały z usług tych tzw. Medizinalpraktikanten, oferując im nie tylko utrzymanie, ale i niewielką pensję. Takie staże, wzorem Niemiec, zamierzali w owych czasach wprowadzić Austriacy.

Jakże ubogo, zdaniem Sawickiego, wyglądała na tym polu sytuacja na ziemiach polskich u progu drugiej dekady XX w. Ubolewał: „Warszawski fakultet lekarski nawet w Państwie Rosyjskiem nigdy nie należał do najlepszych”. Nie miał znaczących klinik ginekologicznej i okulistycznej, natomiast pediatria i otolaryngologiczna w ogóle nie istniały. Te uwarunkowania powodowały, że świeżo dyplomowany lekarz z konieczności musiał być gorzej przygotowany

do samodzielnej praktyki niż jego kolega zza zachodniej granicy. To powodowało znaczny exodus polskiej młodzieży, szczególnie do uniwersytetów szwajcarskich.

Zwracał słuszną uwagę na rolę towarzystw lekarskich na prowincji, właściwie, z małymi wyjątkami, prawie nie działających. Nie chodziło o demonstrowanie na ich posiedzeniach jakichś doniosłych odkryć naukowych, lecz o cele pedagogiczne. Wierzył, że lekarze ze specjalistycznych towarzystw z większych miast nie odmówiliby pomocy.

Inny palący problem stanowiły praktyczne kursy dla lekarzy prowadzone nie tylko w miastach uniwersyteckich, ale i w większych miastach nieposiadających wyższych uczelni. Polscy lekarze niejednokrotnie udawali się do dobrze wyposażonych szpitali z niezłe wykształconym personelem lekarskim, jak np. w Kolonii i Hamburgu. Do tych placówek chętnie przybywali po wiedzę nie tylko lekarze niemieccy, lecz i wielu cudzoziemców. Nie zdołały zdobyć zaufania polskich lekarzy placówki medyczne w Petersburgu. „Czyby się coś w rodzaju wykładów praktycznych nie udało urządzić w Warszawie, przesądzać nie mogę” – konstatował może i z nutą optymizmu Sawicki. Przypominał, że w początkach XX stulecia takie wykłady zapoczątkowało kilkunastu profesorów Uniwersytetu Jagiellońskiego. Pierwsze tego rodzaju zajęcia spotykały się ze znacznym zainteresowaniem słuchaczy, lecz po latach wykłady zawieszono ze względu na zbyt niski poziom. Takie „kursa feryjne” zaczęto organizować także we Lwowie. Sawicki postulował, żeby wszelkiego autoramentu kursy organizować w miesiącach letnich. Trudność jednak polegała na tym, że kliniki galicyjskie latem były zamknięte, a lekarze z reguły wyjeżdżali na urlopy. Niejednokrotnie nie można było także znaleźć chętnych na taki naukowy wyjazd nie tylko wśród prymariuszy oddziałów, lecz i sekundariuszy. Lekarz „zasiedziały” na prowincji często zatracił poczucie, „że się jeszcze dalej czegoś nauczyć można i należy”.

Organizacja lecznictwa szpitalnego na zachodzie Europy. Etyczny wymiar reform proponowanych przez B.W. Sawickiego

Rolę szczególną Sawicki przypisywał właśnie szpitalom, „najważniejsz(ym) uczelni(om) dla młodych lekarzy”. Informował, że w Anglii nawet najmłodszy student medycyny miał styczność z chorymi, bądź asystując lekarzom, bądź pomagając pielęgniarkom. Polscy lekarze, zastanawiający się nad zatrzymaniem u nas instytucji tzw. lekarza miejscowego, powoływali się na fakt, że właśnie szpitale angielskie zatrzymały tę formę. Rzeczywiście, zatrzymały ją, lecz poza nazwą niewiele mającą wspólnego z lekarzami miejscowymi w polskim rozumieniu. Lekarz miejscowy w szpitalu angielskim, czyli tzw. *house surgeon* (senior, junior) na oddziale chirurgicznym czy *house physician* na oddziale wewnętrznym był w rzeczywistości asystentem szpitalnym obowiązującym pomagać ordynatorowi na oddziale i pełnić dyżury. Niekiedy jednak musiał „obsługiwać” dwa mniejsze oddziały;

do ich obowiązków nie należały czynności higieniczno-sanitarne, jak np. piecza nad szpitalną kuchnią. Pobierali ok. 50–60 funtów pensji rocznie, a także otrzymywali mieszkanie i wyżywienie. Oprócz lekarzy miejscowych w szpitalach rezydował cały zastęp tzw. lekarzy przychodzących, niepobierających żadnego wynagrodzenia [5].

We Francji od 1802 r. istniała instytucja tzw. internów, tj. studentów przed otrzymaniem dyplomu zatwierdzanych na cztery lata, zmuszanych corocznie do pracy na innym oddziale. Po ukończeniu praktyki, na którą ze względu na notoryczny brak miejsc trudno było się dostać, zdawali egzamin. Tylko nagrodzeni złotym medalem mogli otrzymać przedłużenie internatu do lat pięciu. Interni dostawali w szpitalu mieszkanie lub ekwiwalent za nie, wyżywienie i pensję, a w szpitalach paryskich, położonych z dala od centrum, odpowiedni dodatek. Taki adept medycyny zobowiązany był pomagać szefowi wykonywać badania, opatrunki, przeprowadzać popołudniowe wizyty chorych, nawet kilkakrotnie. Właściwe leczenie ustalał kierownik oddziału, lecz intern w razie potrzeby mógł zlecać odpowiednie środki lub zmieniać „zarządzenia szefa”. W cięższych przypadkach intern zmuszony był zawiadomić szefa oddziału, jeżeli ten zastrzegł to sobie. W przeciwnym przypadku wzywany był na oddziałach chirurgicznych tzw. chirurg dyżurny (*chirurgien de garde*). Przypomnieć należy, że w Paryżu, poza szefami mającymi swe oddziały w szpitalach, istniała pewna liczba szefów tzw. zapasowych. Zdawali oni konieczne w tym celu egzaminy i oczekiwali na opróżnienie się posady w jakimkolwiek szpitalu. Ci zapasowi *médecins des hôpitaux* kolejno pełnili dyżury, a zawiadomieni przez internów, obowiązani byli niezwłocznie zgłaszać się. Tylko za zgodą chirurga i na jego odpowiedzialność intern mógł operować sam. Poza internami szpitale paryskie oraz w innych miastach uniwersyteckich posiadały jeszcze tzw. eksternów, tj. młodszych asystentów, młodszych studentów, pomagających internom. Nie otrzymywali oni ani wynagrodzenia, ani zamieszkania.

Inaczej przedstawiała się praca internów w Niemczech. Asystentem zostać mógł tylko dyplomowany lekarz, a o jego wyborze decydował zwykle zarząd szpitala lub wydział lekarski w magistracie. Praca asystenta na oddziale trwała nieprzerwanie dwa do trzech lat i tylko za zgodą zarządu szpitala mógł on przenieść się na inny oddział lub do innego szpitala. W szpitalach prowincjonalnych, gdzie istniał niedobór kadry lekarskiej, asystenci pozostawali na tej posadzie po kilka lat. Interni otrzymywali pomieszczenie ze światłem i opalem, całkowite wyżywienie i pensję. Na ogół zarządy szpitali prowincjonalnych płaciły znacznie mniejszą pensję niż w szpitalach w dużych miastach. Praca asystentów niemieckich na wielu oddziałach chirurgicznych rozpoczynała się o godz. 8.00, niekiedy wcześniej, trwała do 14.00, a potem od 17.00 do 21.00 i później; na oddziałach wewnętrznych trwała niewiele mniej. Większe szpitale (nie kliniki) udostępniały lekarzom pracownie bakteriologiczne, anatomopatologiczne, chemiczne, rentgenologiczne z odpowiednio wykształconym personelem. Asystenci korzystali mogli z kasyna z biblioteką, czytelnią, a nawet fortepianem.

Wymagano jednak od adepta medycyny zobowiązania nie-podejmowania praktyki poza szpitalem; niedotrzymanie tego zobowiązania groziło utratą posady.

Oprócz etatowych asystentów w większych niemieckich szpitalach istnieli wolontariusze pomagający oddziałowym asystentom w prowadzeniu chorych i odbywający dyżury na równi z nimi; z wolontariuszy rekrutowali się następnie etatowi asystenci. Wolontariusze w większych szpitalach pracowali bezpłatnie, natomiast w mniejszych otrzymywali pomieszczenie i wyżywienie. Niezwykle pozytywnie dla tej zawodowej grupy rozwiązano sprawę w berlińskich szpitalach miejskich; proponowano bowiem zakwaterowanie z oświetleniem, opalem, wyżywieniem lub w zamian 600 marek rocznie.

Zdolniejsi i bardziej pracowici asystenci bywali mianowani na stanowiska tzw. „Oberärzten”, czyli zastępców ordynatorów, tzw. dyrektorów oddziałowych. Nomenklatura szpitalnych stanowisk w Niemczech była różnorodna. Na przykład kierownik oddziału szpitalnego (czyli nasz ordynator) w Berlinie zwał się *Direktor*, a w Hamburgu *Oberarzt*; w Berlinie zastępca ordynatora – *Oberarzt*, a w Hamburgu *Sekundarzt*, co np. w Austrii oznaczało młodszego asystenta. Taka wielorakość pojęć sprawiała cudzoziemcom, nieobytym z miejscowymi warunkami, niebывały mętlik [6]. Obowiązani byli do wykonywania cięższych operacji podczas nieobecności ordynatora (*Direktora*). Była to stała posada, za którą otrzymywano wyższą od asystentów pensję – ok. 2500 marek i z której awansować można było na ordynatora (*Direktora*).

W Austrii etatowi asystenci szpitalni dzielili się na asystentów młodszych (*Sekundärärzte*) oraz asystentów starszych (*Abteilunassistenten*); w Galicji zwani byli sekundariuszami I i II klasy. Austriacki asystent młodszy odpowiadał swym stanowiskiem niemieckiemu asystentowi (*Assistentarzt*) lub francuskiemu internowi. Austriacki asystent starszy równoważny był natomiast z niemieckim *Oberarzt*em lub francuskim *médecin des hôpitaux* bez oddziału. Wreszcie austriackiemu aspirantowi (w Galicji praktykantowi) odpowiadał niemiecki wolontariusz (*Volontärarzt*) lub francuski ekstern. Austriacka organizacja asystentów szpitalnych, zwana *Hilfsärzte*, podobna była do niemieckiej, lecz niejednokrotnie różniła się od niej znacznie.

Bronisław Sawicki zachwycony był organizacją państwowych szpitali w Wiedniu, zatem na łamach artykułu w „Gazecie Lekarskiej” zanalizował ją szeroko. Młody lekarz, pragnący pracować w szpitalu, składał dokumenty w dyrekcji. Przyjęty, kolejno bywał przenoszony na różne oddziały, by zaznajomić się z gałęziami lekarskiej wiedzy. Taki tzw. aspirant, niepobierający żadnego wynagrodzenia, mianowany był na rok, jednak dyrekcja miała prawo przedłużać mu pracę na kolejne nawet lata. Wyższy szczebel w szpitalnej hierarchii stanowił sekundariusz, wybierany drogą konkursu uwzględniającego kwalifikacje zawodowe, naukowe oraz staż pracy. Nominację otrzymywał na rok, z prolongatą na dalsze lata, z tym zastrzeżeniem, że okres pracy na stanowisku aspiranta i sekundariusza nie mógł

przekraczać czterech, a w wyjątkowych przypadkach pięciu lat. Lżejsze wykroczenia służbowe sekundariuszy podlegały ocenie dyrektora szpitala, cięższe natomiast – komisji złożonej z dyrektora oraz dwóch prymariuszy corocznie zatwierdzanych „przez namiestnictwo”. Wyższy stopień stanowili asystenci oddziałowi wybierani przez gremium złożone z prymariuszy danego szpitala na rok, wyjątkowo na dalsze lata, z tym, że na czwarty rok mianować już mógł tylko minister spraw wewnętrznych. Wykroczenia służbowe asystentów oddziałowych podlegały sądowi namiestnictwa. Jak wspomniano wyżej, aspiranci nie otrzymywali żadnego wynagrodzenia; sekundariusze – 2000 koron rocznej pensji, wyżywienie w cenie 2 koron dziennie i mieszkanie, a w razie jego braku – 600 koron rocznie; natomiast asystenci oddziałowi – łącznie 2800 koron rocznie, a koszty wyżywienia i mieszkania – jak wyżej. W razie choroby lekarze asystenci wszystkich kategorii otrzymywali fachową pomoc i opiekę w szpitalu odpowiadającą pierwszej klasie chorych. Ciekawy fakt, że „(n)a prawo ożenienia się, jakoteż na mieszkanie poza szpitalem, o ile tenże mieszkanie nie da(wał) zarówno sekundaryusz, jak i asystent oddziałowy musi(ał) uzyskać pozwolenie od namiestnictwa”. Asystenci tych dwóch grup nie mogli praktykować poza szpitalem.

W Krakowie i Lwowie sekundariusze II klasy pobierali 1400 koron oraz 400 koron na mieszkanie, bez wyżywienia, natomiast sekundariusze I klasy, czyli asystenci oddziałowi – 1600 koron oraz 400 koron na mieszkanie, także bez wyżywienia. Pewna liczba aspirantów otrzymywała po 600 koron rocznie. W Krakowie na 600 łóżek przypadało 8 sekundariuszy I klasy, 8 sekundariuszy II klasy oraz 10 praktykantów; we Lwowie na 720 łóżek – po 10 lekarzy z każdych z tych kategorii. Poza Wiedniem „lekarze pomocnicy” zazwyczaj nie respektowali zakazu pracy poza szpitalem; „stara(jąc) się na wsze strony o płatną praktykę i o inne posady, których nagromadza(li) nieraz w swy(ch) ręk(ach) kilka”. Tacy lekarze stawali się „goś(ćmi) w szpital(ach)”. Tak więc sprawa pracy lekarzy na kilku etatach to nie tylko *signum temporis* XX i XXI w.

Bronisław Sawicki ubolewał, że sprawa asystentów szpitalnych w Królestwie Polskim leżała odłogiem. W 1870 r. wprowadzono w Królestwie Kongresowym nową ustawę szpitalną, która podporządkowała szpitalnictwo biurokratyzowanym carskim władzom. Gwałtowny rozwój Warszawy powodował konieczność budowy szpitali. Nowych szpitali nie wznoszono. Istniejące szpitale, źle zaopatrzone w sprzęt lekarski i aparaturę, leki, bieliznę, środki dezynfekcyjne, posiadały niezbyt pomyślne warunki sanitarno-higieniczne. Przede wszystkim jednak istniał niedostatek lekarzy, pielęgniarek, personelu niższego. Oddział chirurgiczny liczący ok. 70 łóżek znajdował się pod opieką jednego chirurga-ordynatora, nie mającego do pomocy etatowego asystenta. Większość drobnych zabiegów wykonywali felczerzy. Ordynator, nota bene o bardzo niskim uposażeniu, nie mógł wpływać na sprawy administracyjne i kadrowe. Jakikolwiek jego inicjatywy w zarodku tępił były przez zrusyfikowaną administrację szpitala [7, 8].

Pierwszym, który starał się uporządkować problem asystentów szpitalnych, był Aleksander Walter, inspektor warszawskich szpitali. Rozgoryczony takim stanem rzeczy Sawicki z sarkazmem stwierdził, że ten stary emeryt, były profesor anatomii, „który szpitalnictwo znał chyba z prosektoryum”, przy tym dziwak i fantasta, wydał nieodpowiadającą istotnym potrzebom instrukcję. Na jej podstawie postanowiono, że asystentów nieotrzymujących żadnego wynagrodzenia na oddziale chirurgicznym nie mogło być więcej niż dwóch, a na internistycznym – tylko jeden, i to tylko na tych oddziałach, na których ordynator sprawował swą funkcję co najmniej przez 5 lat. Zdarzało się, że lekarze asystenci, zatrudnieni na oddziale w większej liczbie, spotykając się tamże z Walterem, udawali felczerów. W 1882 r. Teodor Dunin, znany klinicysta warszawski, ogłosił w „Gazecie Lekarskiej” szczegółowo opracowany i uzasadniony projekt instytucji asystentów szpitalnych. Proponował on przeistoczyć lekarzy miejscowych w asystentów szpitalnych, zwiększając ich liczbę, zobowiązując nie tylko do pracy na oddziałach, ale i do pełnienia dyżurów.

Jeden z autorów „Gazety Lekarskiej” z 1882 r. twierdził, że lekarz, mimo braku w Cesarskim Uniwersytecie Warszawskim klinik chorób kobiecych, dziecięcej, chorób nerwowych, okulistycznej i laryngologicznej, był przeciętnie nie gorzej wykształcony od swojego niemieckiego czy francuskiego kolegi. Gdzie jednak miał nabyć odpowiedniej praktyki? Praktyka prywatna, początkowo znikoma, nie pozwalała na systematyczną obserwację chorego, taką, jaką dawała praktyka szpitalna. Pozbawieni jej, nawet najbardziej „wzięci” praktycy nie potrafili umiejętnie zbadać chorego. Kliniki nie troszczyły się o asystentów; byli oni pozostawieni swojemu losowi, „prac(owali) – jak chc(ieli), czyta(li) – co chc(ieli), a w ich pracach naukowych profesorowie żadnego nie b(rali) udziału”. Upatrywano, że najlepszą jednostką kształcąca asystentów byłyby oddziały szpitalne jako uzupełnienie klinik.

Postulowano, aby asystenci byli wybierani drogą konkursu, a w skład komisji miano powoływać ordynatorów. Asystenci powinni być tak uposażeni, aby mogli prowadzić skromne życie, bez oglądania się na postronne zajęcia. Winni mieć także zapewnione mieszkanie oraz całodzienne utrzymanie. Lekarz pracujący bezpłatnie, jak to dotychczas bywało, nie angażował się wystarczająco. „Oddziały chirurgiczne i akuszeryjne, które zwykle są większe, powinny mieć każdy po asystencie; jeżeli oddział wewnętrzny może istnieć bez asystenta, to chirurgiczny i akuszeryjny bez takowego jest wprost anomaliją, którą trudno jest pojąć” – dywagowano. Asystent obowiązkowo dwa razy dziennie winien być na swoim oddziale i wykonywać te czynności, których ordynator sam podołać nie był w stanie („opatrunki, elektryzowanie, ważenie itp.”), w razie nieobecności ordynatora zastępować go „za wiedzą władzy”. Miał pozostać w szpitalu trzy lata, ale po tym czasie nie można było wybrać go ponownie; założeniem projektu było bowiem, „aby jak największa liczba lekarzy mogła przejść przez szpital” [9].

Problem szpitalnych asystentów był szeroko dyskutowany w redakcjach lekarskich czasopism, a następnie relacjonowany w prasie lekarskiej, na zebraniach prywatnych, na posiedzeniach lekarzy szpitalnych, na posiedzeniach Rady Miejskiej Dobroczynności Publicznej, na posiedzeniach Stowarzyszenia Lekarzy Polskich, bez wyraźnych jednak efektów. Decyzja Rady Miejskiej Dobroczynności Publicznej z kwietnia 1902 r., mocą której miano wprowadzić w warszawskich szpitalach Dzieciątka Jezus i Starozakonnych instytucję tzw. asystentów internów, nie weszła w życie.

W 1904 r. Rada Miejska Dobroczynności Publicznej powołała komisję zajmującą się sytuacją lekarzy szpitalnych. Przewodniczącym był prezydent miasta i prezes Rady Bibikow, członkami 24 lekarzy, w tym tylko pięciu Rosjan. Poruszano m.in. palącą kwestię asystentur, której nie normowały żadne przepisy. „Komisja zaproponowała podział asystentów na trzy kategorie: wolontariuszy, którzy przyjmowani jedynie za zgodą ordynatora i lekarza naczelnego, stanowiliby grupę szkoloną, eksternów, zasadniczo też bezpłatnych, którzy byliby mianowani na 2–6 lat (do ich obowiązków należałaby pomoc ordynatorowi, prowadzenie kart, opatrunki, obchód wieczorny) oraz internów, wybieranych na trzy lata z grona eksternów. Ci mieszkać mieli w szpitalach, otrzymywać pensję, płatne utrzymanie, a w ramach obowiązków pełnić dyżury” [10, 11, 12].

W 1907 r. szpitale warszawskie przeszły pod zarząd miasta; spodziewano się więc poprawy stanu. Skończyło się na tym, że „tak zwani asystenci, mianowani na oddziałach, dwu na chirurgicznym i jeden na wewnętrznym (i to nie na wszystkich) od lat paru pobiera(li) po rub. 90 rocznie na bilet tramwajowy”.

W początkach drugiej dekady XX w. nadal obowiązywała ta nieszczęsna przestarzała instrukcja Waltera. Wprawdzie w 1913 r. z woli Magistratu zajął się tym zagadnieniem dr Piotr Aleksiewicz Troickij, ale i wtedy definitywnie problemu nie rozwiązano. Jedynymi urzędowymi funkcjonariuszami z mniej więcej określonymi prawami byli tzw. lekarze miejscowi. Ich obowiązki polegały na pełnieniu dyżurów i pomocy lekarzowi naczelnemu; otrzymywali za to ok. 450 rubli oraz mieszkanie, bez wyżywienia. Mogli pracować na dowolnym oddziale, ale lekarze naczelni spoglądali na to okiem niechętnym, uważając, że to ich odrywało od głównego zajęcia, do jakiego zostali zatrudnieni, tj. od dyżurów. W owym czasie w szpitalach zatrudnione były dwie „kategorie lekarzy-pomocników”: lekarze miejscowi oraz asystenci oddziałowi. Ci ostatni pracowali na oddziałach szpitalnych, pomagając ordynatorowi; ich liczba, lata pracy, prawa ani obowiązki nie zostały ujęte w żadne regulaminowe karby. Dochodziło jednak do tego, że na oddziale, do którego uczęszczało kilkunastu lekarzy, nie było żadnego asystenta mianowanego; nominacja nie miała bowiem żadnej wartości. A stopień zamożności lekarzy był bardzo niski. Sawicki wspominał, że w czasie jego studiów tylko 8–10% kolegów było jako tako zamożnych. Nic więc dziwnego, że kończąc studia, lekarze pozostawali bez grosza przy duszy, nieraz z długami. Pracę

w szpitalach traktowali przygodnie; musieli bowiem myśleć o „chlebie powszednim”. Była ona zatem dla nich, jak i dla szpitala, mało wydajna. Warszawski chirurg nie zgadzał się z rozumowaniem Waltera sprzed kilkudziesięciu lat, „że się czyni niejako łaskę młodym lekarzom, pozwalając im się czegoś nauczyć na oddziale szpitalnym”. Słusznie twierdził, że asystenci niezbędni są dla szpitala, bowiem bez nich nie można było prawidłowo prowadzić pracy nie tylko w dużych miastach, ale przede wszystkim na prowincji. Dotyczyło to zwłaszcza oddziałów chirurgicznych, gdzie operator niejednokrotnie do pomocy miał felczera i siostrę miłosierdzia. Poza szpitalami warszawskimi i kilkoma w Łodzi prawie nigdzie szpitale nie dysponowały tzw. lekarzami miejscowymi. W tych warunkach najlepsze chęci oraz wysiłki szpitalnych ordynatorów szły na marne.

Sawicki ubolewał, że w Niemczech i Austrii studenci medycyny, znacznie lepiej materialnie sytuowani niż ich polscy koledzy, opuszczali uniwersytet ze znacznie większym zasobem wiedzy, szczególnie praktycznej. Ubolewał także nad tym, że dyrekcje szpitali, nie tylko nie dające utrzymania asystentom, nie myślały także o tym, jak podnieść poziom ich wiedzy. Brak asystentów doprowadzał nieraz do sytuacji, że „ordynator, dbały o dobro oddziału, musi(ał) nieraz na miasto do prywatnych pracowni posyłać chorych lub ich wydzieliny dla przeprowadzenia subtelniejszych badań mikroskopowych, chemicznych, bakteriologicznych, ba, nawet dla zdjęć rentgenograficznych”. A przecież z wyjątkiem Szpitala św. Ducha, posiadającego nie najwyższej rangi pracownię, inne warszawskie szpitale musiały się bez nich obywać. Sawicki grzmiał: „I co tu mówić w takich warunkach o systematycznym, dokładnym nauczaniu młodych lekarzy! A przecież ci młodzi lekarze – to przyszli ordynatorowie szpitali może w całym kraju, to zresztą samodzielni praktycy, na których barkach ma spoczywać poziom naszej medycyny”. Za karygodne uważał wyrażane przez niektórych opinie, „że zadaniem naszych szpitali jest leczyć chorych, a nie kształcić lekarzy i produkować naukę”.

Zreformowanie tej kwestii należałoby, jego zdaniem, oprzeć na następujących zasadach: połączyć obowiązki asystentów oddziałowych z obowiązkami obecnych lekarzy miejscowych, zapewnić asystentom odpowiednie utrzymanie, tj. pensję, mieszkanie, jak najbliżej szpitala i wyżywienie, równomiernie „rozdzielić” asystentów po oddziałach, unormować ich pracę tak, aby zajęcia na oddziałach nie kolidowały z dyżurami i odwrotnie, wyposażyć szpitale w odpowiednie laboratoria, pracownię, biblioteki etc., bezwarunkowo zabronić asystentom zajmowania się praktyką prywatną, pracą w lecznicach, pogotowiu ratunkowym, w lecznictwie fabrycznym, kolejowym itp. Do wprowadzenia tych zmian najbardziej predysponowana była Warszawa, ponieważ tamże szpitale przeszły pod zarząd miasta. Radził zacząć reformę od zniesienia instytucji lekarzy miejscowych, zastępując ją asystentami szpitalnymi w znacznie większej liczbie. Na wzór wiedeński należało asystentów podzielić na dwie grupy: młodszych, mianowanych na 2 lata, rezydujących na licznych oddziałach w celu zdobycia praktyki,

oraz starszych, rekrutujących się ze zdolniejszych asystentów młodszych, mianowanych na 3 lata, pracujących na jednym tylko oddziale, specjalizujących się w jednej gałęzi medycyny, mogących w razie potrzeby zastąpić ordynatora. Stosując odpowiednie proporcje, szpitale warszawskie w porównaniu z krakowskimi i lwowskimi zatrudniać powinny na 3 tysiące etatowych łóżek ok. 120 asystentów płatnych. Należałoby dodać jeszcze przynajmniej 25 płatnych asystentów w innych szpitalach Królestwa Polskiego, podległych zarządowi rad gubernialnych i powiatowych. O możliwości takiego rozwiązania świadczy precedens zatrudnienia płatnego asystenta oddziału chirurgicznego Szpitala św. Trójcy w Piotrkowie. Bronisław Sawicki, pełen optymizmu, spodziewał się, że doczeka czasów, kiedy „miara naszych potrzeb szpitalnych będzie się oceniała miarą korzyści społecznych” [5, 6, 12]. Taki niedostatek asystentów w efekcie powodował gorsze szkolenie lekarzy, szczególnie w chirurgii. Zdarzyło się w latach przed I wojną światową, że kilka miesięcy poszukiwano chirurga odpowiednio wykwalifikowanego do szpitala w pewnym mieście gubernialnym i nie znaleziono go. W 1918 r. Sawicki donosił, że w przyszłości małe oddziały ulegną komasacji w ten sposób, aby oddziały liczyły 80–100 łóżek. W takim oddziale przewidywano zatrudnienie trzech asystentów, jednego starszego i dwóch młodszych. Oddział chorób wewnętrznych o takiej samej liczbie łóżek miałby mieć dwóch asystentów: jednego starszego i jednego młodszego [13].

Zakończenie

Bronisław H. Sawicki, znając dokładnie szpitalnictwo Zachodniej Europy oraz będąc wybitnym klinicystą, potrafił ogarnąć gruntownie całość problemów szpitalnych. Dzięki licznym odczytom, referatom, publikacjom zyskał w społeczeństwie znaczny autorytet. Jego zdanie liczyło się. To m.in. pod jego naciskiem oraz naciskiem lekarskiej opinii publicznej po blisko 40-letnich nieudolnych rządach Rady Miejskiej Dobroczynności Publicznej władze rosyjskie w 1907 r. przekazały warszawskie szpitale Magistratowi m. Warszawy, który wprowadził szereg ciekawych rozwiązań. Był członkiem powstałej w 1917 r. Rady Szpitalnej, organu doradczego przy Wydziale Szpitalnictwa i Opieki Społecznej. Założył Sekcję Szpitalnictwa przy Towarzystwie Lekarskim Warszawskim, z którego przy jego czynnym współudziale powstało w 1930 r. Polskie Towarzystwo Szpitalnictwa [3].

Piśmiennictwo

1. Sylwetki chirurgów polskich. Ed. J. Bogusz, W. Rudowski. Wrocław–Warszawa–Kraków–Gdańsk–Łódź 1982, 193.
2. Kierzek A.: Bronisław Wilhelm Sawicki (1860–1931). Wybitny chirurg warszawski. Pam Tow Lek Warsz. 2011, 147, 15, 42–59.

3. Łapiński W.: Działalność społeczno-lekarska ś.p. Bronisława Sawickiego. Pam Tow Lek Warsz. 1932, 126, 116–117.
4. Sawicki B.: Luźna notatka z dawnych naszych stosunków lekarskich. Gaz Lek. 1912, R. XLVII, S. II, 32, 27, 809–813.
5. Asystenci szpitalni. Gaz Lek. 1918, 53, 36, 283–287.
6. Sawicki B.: W sprawie kształcenia lekarzy u nas. Gaz Lek. 1911, R. XLVI, S. II, 31, 22, 593–609.
7. Noszczyk W.: Chirurgia w dobie zaborów. In: Zarys dziejów chirurgii polskiej. Ed. W. Noszczyk. PWN, Warszawa 1989, 187.
8. Skłodowski J.: Pamiętnik. Główna Biblioteka Lekarska. Maszynopis, 203.
9. W sprawie asystentów szpitalnych. Gaz Lek. 1882, R. XVII, S. II, 2, 48, 982–994.
10. Podgórska-Klawe Z.: Szpitale warszawskie 1388–1945. Warszawa 1975, 253.
11. Referat Komisji zwołanej w sprawie służby lekarskiej szpitali cywilnych m. Warszawy. Medycyna. 1904, 51, 1061–1064.
12. Referat Komisji zwołanej w sprawie służby lekarskiej szpitali cywilnych m. Warszawy. Medycyna. 1904, 52, 1080–1081.
13. Sawicki B.: Asystenci szpitalni. Gaz Lek. 1918, 53, 37, 292–294.

Komentarz

W przedstawionej pracy można wyodrębnić dwie części. Pierwsza część opisuje aktualny stan lecznictwa w Polsce na przełomie XIX i XX w. Druga część opisuje etyczny wymiar reform w lecznictwie realizowanym przez B.W. Sawickiego w Warszawie.

W pierwszej części artykułu została opisana dość trudna i złożona sytuacja lecznictwa w Polsce na terenie trzech zaborów: pruskiego, austriackiego i rosyjskiego. Ta trudność i złożoność dotyczyła poziomu wykształcenia lekarzy, stopni lekarskich i kompetencji związanych z wykonywaniem zawodu. Innym ważnym problemem była dość mała liczba lekarzy np. w 1830 r. w samej Warszawie jeden lekarz przypadł na sześć tysięcy mieszkańców, a w terenie jeden lekarz na 27 tys. mieszkańców. Następnym opisanym problemem był niski poziom kształcenia lekarzy. Polscy lekarze nie tylko byli źle przygotowani do zawodu, ale i źle wynagradzani.

W drugiej części autor opisuje, że Sawicki przyglądał się organizacji lecznictwa na Zachodzie Europy i później wprowadzał zmiany w Polsce. Wielką wagę przykładał do kształcenia młodych lekarzy. Pragnął, aby młodzi lekarze kształcili się w najlepszych klinikach, na dobrych oddziałach i pod fachowym nadzorem. Podjął próbę usprawnienia organizacji istniejących szpitali w Warszawie.

Pod względem merytorycznym praca interesująca. Poprawnie przedstawia zagadnienie. Z tego względu wnosi do współczesnego szpitalnictwa zwrócenie uwagi na etyczno-moralne przygotowanie młodych lekarzy do wykonywania zawodu. Okazuje się bowiem, że mimo znacznego postępu naukowego występują i obecnie te same, ale w innym świetle trudności ekonomiczno społeczne.

ks. dr Tadeusz Dyk

Annales Academiae Medicae Stetinensis – Annals of the Pomeranian Medical University is a scientific periodical regularly published since 1951. *Annals* content is covered by all major abstracting and indexing services, including Index Medicus (Medline), Biological Abstracts, and Chemical Abstracts, and is accessible in more than 150 national and foreign libraries.

Annals accepts original articles, reviews, and case reports relevant to basic sciences, clinical research, and medical humanities, by authors at the Pomeranian Medical University, as well as at other national and foreign centres.

Manuscripts in Polish or English should be submitted in line with the Notice to Contributors and accompanied by a short abstract (in Polish for manuscripts in English or conversely). Each volume contains the following permanent sections: (a) address by the Rector inaugurating the current academic year; (b) original articles of 1 to 1.5 printing sheets in size, including concise doctoral theses, reviews, etc. The Supplement contains the chronicle of the Pomeranian Medical University for the past year, list of departments, and annual bibliography of the University.

NOTICE TO CONTRIBUTORS*

Annales Academiae Medicae Stetinensis – Annals of the Pomeranian Medical University

Annales Academiae Medicae Stetinensis – Annals of the Pomeranian Medical University accepts original articles in all fields of medicine, including those being too extensive to be published in specialized periodicals.

The typescript should not exceed 20–25 pages of A4 size paper, inclusive of figures, tables, legends, references cited (limited to a minimum), and abstracts.

The article in Polish or English is to be typed on white paper, without highlighting. Only one side of the sheet is to be typed on, the other side is to remain empty. A 12-point font and double spacing are to be used throughout. Pages should be numbered consecutively starting with the title page and placing the number in the bottom right corner of every page. The text should be structured as follows: title page, main text, illustrative material, references.

Title page

The following information should be given: names and surnames of author (authors); title in two languages; institution conferring the scientific degree (in case of a doctoral dissertation) or employing the author (name and address, head's scientific title and degree); key words in two languages, listed in the MeSH catalogue; address and name of institution where the work was performed; details of the dissertation (applicable to doctoral theses: name of promotor, number in the original thesis of: pages, figures, tables, and references).

Main text

S u m m a r y: in English and/or other language, structured as follows: objectives of study or trial, basic procedures (enrolment criteria, methods of observation or analysis), basic results (important data and their statistical significance), and conclusions. New and important aspects of the study should be exposed. **I n t r o d u c t i o n:** presentation of the objectives of the study and reasons for undertaking the investigation, accompanied by references if needed. **M e t h o d s:** easy to understand description of criteria for selection of study material and of research and statistical methods applied. **R e s u l t s:** in logical order, not repeating data given in tables and figures, with emphasis on important findings. **D i s c u s s i o n:** focusing on new and important aspects of the study and on conclusions arising therefrom, without repeating information from the Introduction and Results sections. Comparisons with the findings of other authors should be made. **C o n c l u s i o n s:** related to the study objectives and concisely presented. **S t r u c t u r e d a b s t r a c t** (Introduction, Material and methods, Results, Conclusions): in the language of the article, presenting the quintessence of the study and counting from 200 to 250 words. **A b b r e v i a t i o n s:** used for the first time should be preceded by the term in full. A sentence should not begin with an abbreviation. **U n i t s o f m e a s u r e m e n t a n d t h e i r s y m b o l s** should belong to the international SI system. **K e y w o r d s:** 3 to 6 words, not repeating words in the title of the article, listed in the MeSH catalogue.

Illustrative material

Each figure (graph, diagram and photograph) and table should be accompanied by a title (under the figure, above the table). Figures and tables should be provided each on a separate page, oriented (top – bottom), and numbered consecutively as cited in the text. Figures and tables should be numbered separately. Micrographs should possess a scale bar and the symbols, arrows and signs should be legible. Colours should be used only in case of necessity. Titles and internal information of the figures and tables should be in Polish and English. Numbers should be shown on the typescript margin at places where the figure or table is to appear.

References

References cited should be numbered in the order as they appear in the text. Each reference should be typed starting from a new line. References should not be duplicated. Numbers of the references should be given in brackets, separated by commas and spaces. Surname of every author with initial letters of names are to be given. All authors should be shown when the article has no more than six authors; if otherwise, the first six authors should be given, followed by *et al.* The name of the journal should be abbreviated using Index Medicus (Medline) format.

Typescripts should be submitted in duplicate and accompanied by an electronic version (diskette or CD-ROM) in MS Word format.

* Based on the guidelines published by the International Committee of Medical Journal Editors cf. *Problemy Medycyny Nuklearnej* 1997, 11 (21), 67–87.

