

NOWINY LEKARSKIE

**DWUMIESIĘCZNIK NAUKOWY UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU**

MEDICAL NEWS

**A BIMONTHLY SCIENTIFIC JOURNAL PUBLISHED BY
POZNAN UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES
POLAND**

**Rok założenia 1889
Founded in**

**5
2008
(77)**

ISSN 0860-7397

**Indeksowane w/Indexed in:
Index Copernicus, Polska Bibliografia Lekarska
Pełne teksty prac/Full texts on line:
<http://www.nowinylekarskie.ump.edu.pl>**

REDAKTOR NACZELNY*EDITOR IN CHIEF*

prof. dr hab. Marian Grzymisławski

SEKRETARZ REDAKCJI*EDITORIAL SECRETARY*

mgr Danuta Węglewska

SEKRETARIAT*SECRETARY*

mgr Grażyna Dromirecka

dr med. Włodzimierz Szczepaniak

mgr Danuta Węglewska

KOMITET REDAKCYJNY*EDITORIAL BOARD*

prof. dr hab. Maria Borysewicz-Lewicka (Poznań)

prof. dr hab. Grzegorz H. Bręborowicz (Poznań)

prof. dr hab. Magdalena Czarnecka-Operacz (Poznań)

prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska
(Bydgoszcz)

prof. Wolfgang Dick (Mainz – Niemcy)

prof. dr hab. Leon Drobnik (Poznań)

prof. dr hab. Janusz Gadzinowski (Poznań)

prof. dr hab. Wojciech Golusiński (Poznań)

prof. dr hab. Witold Jurczyk (Poznań)

prof. dr hab. Jacek Juszczyk (Poznań)

prof. dr hab. Halina Karoń (Poznań)

prof. dr hab. Ryszard Koczorowski (Poznań)

prof. UM dr hab. Tomasz Kościński (Poznań)

prof. Odded Langer (Nowy Jork – USA)

prof. dr hab. Leszek Lewandowski (Poznań)

prof. dr hab. Krzysztof Linke (Poznań)

prof. Tadeusz Maliński (Athens – USA)

prof. UM dr hab. Roman K. Meissner (Poznań)

prof. UM dr hab. Michał Musielak (Poznań)

prof. dr hab. Leszek Paradowski (Wrocław)

mgr Aniela Piotrowicz (Poznań)

mgr Bogdan Poniedziałek (Poznań)

prof. dr hab. dr h.c. Antoni Pruszewicz (Poznań)

prof. dr hab. Kazimierz Rzymiski (Poznań)

prof. dr hab. Krzysztof Słowiński (Poznań)

prof. dr hab. Bruno Szczygieł (Warszawa)

prof. dr hab. Andrzej Szkaradkiewicz (Poznań)

prof. UM dr hab. med. Jacek Szmęja (Poznań)

prof. dr hab. Roman Szulc (Poznań)

prof. Kai Taeger (Regensburg – Niemcy)

prof. dr hab. Krzysztof Wiktorowicz (Poznań)

prof. dr hab. Witold Woźniak (Poznań)

Korekta: Alicja Strzelecka-Żyromska

Korekta tekstów w j. ang.: Jan Jaroszewski

Skład i łamanie: Barbara Guździół

Prenumeratę „Nowin Lekarskich” prowadzi gł. specjalista ds. promocji wydawnictw uczelnianych mgr Bogumiła Strzelczak – Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Dąbrowskiego 79, tel./fax (61) 854-72-02.

Czasopismo do nabycia w Punkcie Sprzedaży Wydawnictw Naukowych – ul. Przybyszewskiego 37a.

WYDAWNICTWO NAUKOWE UNIwersytetu Medycznego

IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

60-812 Poznań, ul. Bukowska 70

tel./fax (61) 854-71-51

Ark. wyd. 7,2. Ark. druk. 8,0. Papier kreda 115 g/m², 64 x 90.

Zam. nr 2/12.

WYDAWCA*PUBLISHER*Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

© Copyright by Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ADRES (ADDRESS):Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Metabolicznych
i Dietetyki

ul. Przybyszewskiego 49

60-355 Poznań

tel./fax (61) 869-13-14

<http://www.nowinylekarskie.ump.edu.pl>**ISSN 0860-7397**

MICHAŁ WALCZAK, EWA MISTERSKA

OCENA WPŁYWU WYBRANYCH PARAMETRÓW MORFOLOGICZNYCH NA WYSTĘPOWANIE STOPY PŁASKO-KOŚLAWEJ U DZIECI

ANALYSIS OF THE RELATION BETWEEN SELECTED MORPHOLOGICAL PARAMETERS AND APPEARANCE OF THE FLACCID FLAT FOOT IN CHILDREN

Katedra i Klinika Ortopedii i Traumatologii Dziecięcej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Szulc

Streszczenie

Wstęp. Zjawisko występowania stopy płasko-koślawej u dzieci nadal pozostaje tematem kontrowersyjnym.

Cel pracy. Ocena wpływu ustawienia i zakresu ruchów kończyn dolnych w stawach biodrowych, kolanowych i skokowych, wiotkości tkanek oraz masy ciała na występowanie stopy płasko-koślawej. Materiał stanowiło 213 dzieci z przedszkoli i szkół miasta Poznania w wieku pomiędzy 3 a 15 lat.

Metodyka pracy oparta jest na badaniu klinicznym.

Wyniki. Wykazano zależność częstszego występowania stopy płasko-koślawej u dzieci w stosunku do nadmiernej koślawości kończyn dolnych w stawach kolanowych i skokowych, deficytu zgięcia grzbietowego stopy oraz wiotkości torebkowo-więzadłowej. Nie zależy natomiast od masy ciała.

Wnioski. Występowanie i nasilenie deformacji płasko-koślawej stopy wykazuje zależność od budowy ciała dziecka.

SŁOWA KLUCZOWE: stopa płasko-koślawą, test Marshalla, skala Demczuk.

Summary

Introduction. Appearance of the flat foot in children still remains to be a controversial subject. Although its etiology is well known there are still some unsolved problems concerning treatment.

Aim. We aimed to analyse the relation between the appearance of the flaccid flat foot in children and selected morphological parameters: position, alignment and range of motion of hip joint, knee joint and ankle joint, general laxity and body mass.

Material and methods. We examined 216 children (age 3–15). There were 122 boys and 93 girls. Foot shape was analysed according to Demczuk's scale.

Results. Our results revealed that there is close relation between flat foot incidence and knee valgus, ankle valgus and limitation of foot dorsiflexion as well as general laxity.

Conclusions. There is no influence of increased body mass on flat foot deformation.

KEY WORDS: flaccid flat foot, Marshall's test, Demczuk's scale.

Wstęp

Zjawisko występowania stopy płasko-koślawej u dzieci jest od lat przedmiotem wielu kontrowersji i dyskusji.

Wydaje się, że wśród coraz większego grona ortopedów i fizjoterapeutów utrwalił się pogląd, że u większości dzieci, zwłaszcza młodszych, stanowi ona element naturalnego rozwoju biologicznego i nie wymaga żadnej formy leczenia.

Niemniej jednak, warto dalej analizować to zjawisko, aby dokładnie zrozumieć zależności biomechaniczne pomiędzy ukształtowaniem stopy a różnymi wariantami budowy anatomicznej dziecka.

Cel

Celem tej pracy jest omówienie wpływu wybranych elementów morfologii dziecka na występowanie stopy płasko-koślawej.

Metodyka

Do badania zakwalifikowano 216 dzieci w wieku od 3 do 15 lat, pochodzące z losowo wybranych: przedszkola, szkoły podstawowej i gimnazjum z terenu miasta Poznania.

W ocenianej grupie było 122 chłopców (57%) oraz 94 dziewczynki (43%). W wieku przedszkolnym było 81 dzieci (38%), w wieku szkolnym – 93 (43%) a w wieku gimnazjalnym – 42 (19%). Wiek dzieci wahał się od 3 do 15,9 lat, średni wiek dzieci w całej grupie wynosił 8,9 lat. Grupa chłopców była nieznacznie starsza (średnia 9,1 lat; minimum 3,1, maksimum 15,9 lat) od dziewczynek (średnia 8,7; minimum 3, maksimum 15,7 lat).

Na badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu nr 2119/00.

Badanie oparto na badaniu przedmiotowym uwzględniającym ocenę ustawienia kończyn dolnych w stawach

biodrowych oraz zakresu ruchów rotacyjnych, ustawienie stawów kolanowych i stóp w płaszczyźnie czołowej oraz zakresu ruchu zgięcia grzbietowego stopy. Osobno badano wykładniki nadmiernej wiotkości torebkowo-więzadłowej. Do oceny stopnia wiotkości więzadłowo-torebkowej użyto badania zakresu ruchu biernego odwiedzenia kciuka według zmodyfikowanego testu Marshalla [1] w oparciu o czterostopniową skalę oceny wg L.J. Micheli [2].

Badanie ustawienia i zakresu ruchów w stawach wykonywano przy użyciu goniometru ortopedycznego, według standardowych pozycji i ustawień rekomendowanych przez AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons) [3]. Jako wartość graniczną dla normy koślawości przyjęto kąt 10° [4, 5]. Ustawienie stępu badano w pozycji stojącej uwzględniając płaszczyznę czołową. Jako ustawienie koślawe traktowałem wyniki przekraczające 5° odchylenia boczne (kąt gołeniowo-piętowy $> 185^\circ$) [6].

Kliniczną ocenę sklepienia stopy przeprowadzano w pozycji stojącej i opierała się na zmodyfikowanej biostereometrycznej klasyfikacji sklepienia stopy według Demczuk [3]. Badane stopy kwalifikowano do jednej z grup:

I. Stopy o prawidłowym sklepieniu – z prawidłowo wykształconym sklepieniem podłużnym, gdzie V promień stopy usytuowany był nie wyżej niż ok. 3 mm od

łowej [7] oraz na rekomendacjach Komitetu Ekspertów ds. Oceny i Leczenia Otyłości, opracowanych i opublikowanych w roku 1998 [8].

Wyniki

W badaniu ustawienia i ruchomości w stawach biodrowych, w 11 przypadkach stwierdzono nieprawidłową, nadmierną tendencję do ustawienia kończyn dolnych w rotacji wewnętrznej i dysproporcję zakresu ruchu rotacji wewnętrznej do zewnętrznej, z wyraźną przewagą tej pierwszej.

U 22 badanych dzieci (10,1%) stwierdzono koślawe ustawienie kończyn w stawach kolanowych. Ustawienie szpotawe występowało u 7 (3,2%) dzieci. (Tab. 1.)

W pozycji stojącej szpotawe ustawienie stępu widoczne było u 3 dzieci (1,4%) a koślawe u 79 (36%).

W grupie badanych dzieci ograniczenie zgięcia grzbietowego stopy poniżej 0° wykryto u 4,9% dzieci.

Średnia wartość BMI w całej grupie badanej wynosiła 17,4, minimalna 12,4 a maksymalna 33,5.

Tabela 2. przedstawia dane na temat liczby dzieci z nadwagą lub zagrożonych nadwagą w poszczególnych rocznikach [7, 8].

Tabela 1. Oś stawów kolanowych w płaszczyźnie czołowej
Table 1. Lower limb alignment in frontal plane

Oś stawów kolanowych	Liczba stawów kolanowych	Średnia ($^\circ$)	Mediana ($^\circ$)	Minimum ($^\circ$)	Maksimum ($^\circ$)	OS ($^\circ$)
razem	432	0,9	0,0	-11,0	20,0	3,6
prawidłowa	374	2,4	0,0	3,0	7,0	3,0
koślawa	44	10,6	10,6	10,0	20,0	3,5
szpotawa	14	7,4	7,0	5,0	11,0	2,2

podłoża, a pozostałe promienie stopy ustawiały się odpowiednio wyżej.

II. Stopy prawidłowe, o obniżonym sklepieniu – o łuku podłużnym V promienia stopy przebiegającym w styczności z podłożem, podobnie jak pozostałe boczne promienie, jednak, co najmniej promienie I i II były ustawione wyraźnie powyżej płaszczyzny podłoża.

III. Stopy funkcjonalnie płaskie – brak łuku podłużnego stopy w obciążeniu, przyśrodkowa krawędź stopy prawie na całej długości przylega do podłoża, w odciążeniu sklepienie odtwarza się jak w typie II.

IV. Stopy strukturalnie płaskie – obrys przyśrodkowej krawędzi stopy uwypukla się łukowato do przyśrodkowej, sklepienie nie odtwarza się przy odciążeniu.

V. Stopy wydrążone – o wysokim sklepieniu, z ostrym łukiem zarówno na przyśrodkowej, jak i bocznej krawędzi stopy (3–5 mm).

U wszystkich dzieci badano ciężar ciała i wzrost w celu obliczenia BMI (ang. Body Mass Index). W ocenie otrzymanych wartości oparto się na analizie wartości referencyjnych przedstawionych w postaci siatki centy-

Tabela 2. Pomiary BMI (ang. Body Mass Index) u dzieci
Table 2. Body Mass Index measurement in children

Wiek (lata)	Liczba dzieci	BMI	
		Nadwaga	%
3	24	6	25,0
4	20	3	15,0
5	19	2	10,5
6	18	3	16,7
7	13	1	7,7
8	18	3	16,7
9	21	7	33,3
10	15	6	40,0
11	13	1	7,7
12	13	2	15,4
13	12	4	33,3
14	15	7	46,7
15	15	1	6,7

Ustalono, że istnieje zależność pomiędzy ustawieniem kolan w płaszczyźnie czołowej a wynikiem badania klinicznego sklepienia stopy w pozycji stojącej ($p = 0,01$). Kończyny, których sklepienia podłużne w pozycji stojącej były płaskie cechowały się jednocześnie dużą koślawością kolan. Koślawość kolan narastała stopniowo wraz obniżaniem się sklepienia stopy.

Stwierdzono statystycznie istotną zależność pomiędzy ustawieniem stępu w pozycji stojącej ($p = 0,000$) a wynikiem badania klinicznego sklepienia stopy w pozycji stojącej.

Wykryto również istotną statystycznie zależność ($p = 0,000$) pomiędzy zakresem ruchu biernego zgięcia grzbietowego stopy przy wyprostowanym kolanie a wynikiem badania klinicznego sklepienia stopy w pozycji swobodnej. Wskazywała ona na fakt, że zmniejszeniu zakresu ruchu zgięcia grzbietowego stopy w stawie skokowo-goleniowym towarzyszy obniżenie sklepienia stopy.

Istnieje również zależność pomiędzy nasileniem objawów wiotkości torebkowo-więzadłowej a obniżeniem sklepienia podłużnego stopy (test Kruskala-Wallisa – $p < 0,000$). Zależność ta jest szczególnie wyraźna dla grup sklepień I, II i III. Wskazuje ona, że stopom o niższych sklepieniach towarzyszą intensywniejsze objawy wiotkości torebkowo-więzadłowej.

Nie stwierdziłem statystycznie istotnego związku pomiędzy sklepieniem stopy badanym klinicznie w pozycji stojącej a parametrem BMI (ang. Body Mass Index).

Zjawiskiem, które w powyższej pracy zasługuje na szczególną uwagę jest fakt braku występowania statystycznie istotnej zależności pomiędzy nadwagą a klinicznie badanym kształtem stopy. Jest to zgodne z wynikami, jakie prezentowali Rao, Henning, Garcia-Rodriguez, Morely [5, 9, 10]. Świadczy prawdopodobnie o tym, że obniżenie sklepienia podłużnego stopy jest bardziej związane z właściwościami tkanek niż wartością obciążenia zależną od masy ciała. Fakt ten potwierdza częstsze występowanie płaskostopia u dzieci z nadmierną wiotkością torebkowo-więzadłową.

U niewielkiej części badanych przeze mnie dzieci obserwowałem zaburzenia rotacyjne w ustawieniu kończyn dolnych w stawach biodrowych. W dalszej analizie tego problemu nie stwierdziłem żadnego związku pomiędzy tym zjawiskiem a kształtem stopy.

Badanie kliniczne wykazało, że dzieci ze stopami o niższych sklepieniach charakteryzują się nieco większą koślawością kolan niż te o sklepieniach wysokich. Zjawisko to z mechanicznego punktu widzenia jest zrozumiałe, gdyż oś mechaniczna kończyny w przypadku koślawości kolana przebiega przyśrodkowo od środka stawu skokowo-goleniowego, powodując zwiększenie obciążeń na przyśrodkowym brzegu stopy.

Regularnie, wyższym wartościom koślawości stępu, towarzyszyło obniżenie sklepienia stopy. Na zjawisko to zwracała uwagę już Kotecka-Noczeń [4], doceniając wpływ ustawienia stępu na ogólną ocenę kształtu. Znajduje to swoje wytłumaczenie w biomechanice stopy. Zależność tę objaśniali już Elftman i Marciniak [11, 12].

Wśród badanych dzieci około 5% demonstrowało objawy skrócenia mięśnia trójgłowego łydki w postaci deficytu zgięcia grzbietowego stopy w stawie skokowo-goleniowym przy wyprostowanym kolanie a 26% innych osiągało zaledwie pozycję pośrednią.

Z badania klinicznego wynika, że u dzieci, których stopy kwalifikowano do grupy płaskich, występuje istotnie mniejszy zakres ruchu zgięcia grzbietowego stopy w stawie skokowo-goleniowym niż u tych, których stopy zostały uznane za prawidłowe.

W przypadku stóp z wyjątkowo ciężkim stopniem deformacji płasko-koślawej występował przykurcz w zgięciu podszwowy rzędu 7°.

Wnioski

Wbrew powszechnemu pogładowi deformacja płasko-kośława stopy nie ma związku z nadmierną masą ciała.

Występowanie zjawiska płaskostopia jest natomiast powiązane z koślawością kończyn dolnych na poziomie stawu kolanowego i skokowo-goleniowego, skróceniem ścięgna Achillesa bądź mm. brzuchatego łydki oraz nadmierną wiotkością torebkowo-więzadłową.

Piśmiennictwo

1. Marshall J., Johanson N., Wickiewicz T.: Joint looseness: a function of the person and the joint. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1980, 12, 189-194.
2. Micheli L., Greene H., Cassella M., Gruber J., Zurawski D.: Assessment of flexibility in young female skaters with modified Marshall Test. *J. Pediatr. Orthop.*, 1999, 19, 665-668.
3. Demczuk E.: Ocena wysklepienia podłużnego stóp u dzieci metodą Moire'a. *Fizjoterapia*, 1993, 1, 30-32.
4. Kotecka-Noczeń M.: Własne spostrzeżenia na temat techniki pomiarów stóp. Biomechanika i profilaktyka statycznych zniekształceń stóp. Materiały z sesji naukowej Lublin, 4-5 XII 1979 r. red. Dega W., PZWL, Warszawa 1980, 129-131.
5. Henning E., Rosenbaum D.: Plantar pressure distribution patterns of young school children in comparison with adults. *Foot & Ankle*, 1994, 15, 35-40.
6. Niedzielski K., Zwierzchowski H.: Ocena wpływu gimnastyki leczniczej i wkładki supinującej stępu na stopy płasko-kośławe statyczne u dzieci. *Chir. Narz. Ruchu Ortop. Pol.*, 1993, 58, 46-51.
7. Kuczmarowski R., Ogden C., Gummer-Strawn R., Flegal K.: CDC Growth Charts: United States. *Advance Data*, 2000, 314, 1-28.
8. Barlow S., Dietz W.: Obesity evaluation and treatment: Expert Committee Recommendations. *Pediatrics*, 1998, 102, 1-11.
9. Henning E., Rosenbaum D.: Pressure distribution patterns under the feet of children in comparison with adults. *Foot & Ankle*, 1991, 11, 306-311.
10. Rao U., Joseph B.: The influence of footwear on the prevalence of flat foot. A survey of 2300 children. *J. Bone Joint Surg.*, 1992, 74B, 525-7.

11. Elftman H.: A cinematic study of the distribution of pressure in the human foot. *Anat. Rec.*, 1934, 59, 481-492.
12. Marciniak W.: Problemy stopy płasko-koślawej u dzieci. Biomechaniczne podstawy sterowania jej rozwojem. Biomechanika i profilaktyka statycznych zniekształceń stóp. Materiały z sesji naukowej, Lublin, 4-5 XII 1979 r. red. Dega W., PZWL, Warszawa 1980, 61-64.

Adres do korespondencji:

Michał Walczak
Katedra i Klinika Ortopedii i Traumatologii Dziecięcej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. 28 Czerwca 1956 135/147
61-545 Poznań
Tel.: 61 831 03 60
Fax: 831-01-73

ANNA NAWROT, MAGDALENA JENDRASZAK, IZABELA SKIBIŃSKA, JOLANTA KARASIŃSKA-OSMOLA, GRAŻYNA ARASIMOWICZ

WPLYW TPEN NA ŻYWOTNOŚĆ I RUCH PLEMNIKÓW LUDZKICH

INFLUENCE OF TPEN ON VITALITY AND MOTILITY OF HUMAN SPERMATOZOA

Katedra i Zakład Biologii Komórki
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Jerzy B. Warchoł

Streszczenie

Wstęp. Z wielkiej liczby znajdujących się w ejakulacie plemników prawie wszystkie giną w drogach rodnych kobiety. Na obecnym etapie wiedzy nie jest jasne w jakim mechanizmie dochodzi do śmierci plemników. Sugeruje się, że komórki te mogą umierać zarówno na drodze nekrozy, jak i apoptozy. Ze względu na specyficzną strukturę komórek możliwość występowania w nich procesu apoptozy budzi wiele kontrowersji.

Cel. Celem niniejszej pracy było zbadanie czy TPEN (N,N,N',N'-tetrakis (2-pyridylmetylo) etylenodiamina) wpływa na biologię plemników ludzkich. TPEN jest błonowym chelatorem jonów cynku, który w większości komórek somatycznych wywołuje proces apoptozy.

Metodyka. Materiał do badań stanowiło nasienie 35 mężczyzn z normozoospermią. Plemniki inkubowano przez 1, 5, 3 i 24 godziny z TPEN w stężeniu końcowym 10 i 20 mmol/l. Oceniano wpływ TPEN na żywotność plemników (barwienie jodkiem propidionowym), błonową translokacją fosfatydyloseryny (barwienie aneksyną V) oraz wybrane parametry ruchu plemników. Do badań wykorzystano mikroskop fluorescencyjny Axioskop 2 (Zeiss, Niemcy) oraz komputerowy system analizy ruchu plemników.

Wyniki i wnioski. Wykazano, że wiązanie przez TPEN jonów cynku nie wpływa na żywotność oraz proces błonowej translokacji fosfatydyloseryny plemników ludzkich. Obniżenie stężenia jonów cynku modyfikuje w istotny sposób ruch plemników ludzkich.

SŁOWA KLUCZOWE: cynk, TPEN, apoptoza, ruch plemników.

Summary

Introduction. Among the great number of spermatozoa occurring in ejaculate, nearly all die in women's reproductive ducts. At the current state of knowledge it is not clear what is the mechanism that causes the spermatozoon death. It is suggested that those cells may die either by apoptosis or necrosis. However, taking under consideration the structure of spermatozoa, the problem of apoptosis occurrence in those cells remains controversial.

The aim of the study. The aim of the study was to investigate if TPEN [N, N, N', N'-tetrakis (2-pyridylmetylo) etylenodiamine] interferes with the biological processes in human spermatozoa. TPEN is known as a membrane chelator of zinc ions responsible for apoptosis induction in most somatic cells.

Methods. The semen of 35 normozoospermic men was examined. The cells were incubated with TPEN for 1,3,5 and 24 hours in final concentrations of 10 and 20 mmol/l. The following biological processes were observed in spermatozoa: (1) vitality, assessed by staining with propidium iodide, (2) phosphatidylserine membrane translocation, examined by annexin-V staining, and (3) selected parameters of motility of spermatozoa assessed with special computer program. The observations were performed with use of fluorescence microscope Axioskop 2 and computer system designed for analysis of motility of spermatozoa.

Results and conclusions. The results revealed no influence of the zinc ions either on spermatozoa vitality or on asymmetry in phosphatidylserine membrane distribution. Decreased zinc ions concentration significantly modified motility of spermatozoa.

KEY WORDS: zinc, TPEN, apoptosis, spermatozoa motility.

Wstęp

Proces obumierania komórek somatycznych może przebiegać według różnych mechanizmów. Przyjmuje się, że komórki te mogą ginąć na drodze nekrozy, apoptozy, autofagii i katastrofy mitotycznej [1, 2, 3]. Wymienione mechanizmy śmierci różnią się zasadniczo od siebie i przypisuje się im odmienne znaczenie biologiczne. Plemniki ludzkie ze względu na swoją strukturę (DNA skoncentrowane do postaci parakrystalicznej, brak procesu transkrypcji, nieliczne organelle komórkowe) i rolę, jaką mają do spełnienia, różnią się znacznie od komórek somatycznych. Można więc przypuszczać, że

procesy starzenia i śmierci będą w nich przebiegać w sposób odmienny niż w komórkach somatycznych.

Do czynników, które w komórkach somatycznych modulują przebieg procesu apoptozy zaliczane są między innymi jony cynku [4, 5, 6]. Przyjmuje się, że jony cynku hamują aktywność nukleaz zaangażowanych w występujący podczas apoptozy proces fragmentacji DNA [7, 8].

Wykazano, że jony cynku odgrywają istotną rolę w procesie spermat- i spermiogenezy. Cynk ma stymulujący wpływ na produkcję męskich hormonów płciowych. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że u mężczyzn żywionych dietą ubogą cynkową poziom testoste-

ronu spadł 4-krotnie. Stężenie cynku w płynie nasieniowym jest około 100 razy wyższe niż w surowicy, co sugeruje szczególny wpływ tego pierwiastka na plemniki. Mężczyźni tracą ze spermą duże ilości zarówno cynku, jak i selenu, są więc potencjalnie narażeni na niedobory tych pierwiastków [9, 10, 11, 12]. Wyniki badań nad wpływem cynku na biologię plemników są jednak niejednoznaczne.

Cel

Celem niniejszej pracy było zbadanie czy TPEN (N,N,N',N'-tetrakis (2-pyridylmetylo etylenodiamina), który jest błonowym chelatorem jonów metali (w szczególności jonów cynku), wywołującym w wielu komórkach somatycznych proces apoptozy, wpływa w istotny sposób na biologię plemników ludzkich.

Metodyka

Do badań wykorzystano nasienie 35 mężczyzn diagnozowanych z powodu niepłodności. Nasienie pozyskiwano drogą masturbacji po 3-dniowym okresie abstinencji płciowej. Każde nasienie było poddane rutynowej analizie andrologicznej (WHO, 1999 r.). Oceniano jego objętość, pH, lepkość, koncentrację, ruchliwość i morfologię plemników. Do badań użyto tylko nasienia spełniające kryterium normozoospermii.

Badano wpływ TPEN w stężeniach końcowych 10 i 20 mmol/l na żywotność komórek, błonową translokację fosfatydyloseryny oraz wybrane parametry ruchu plemników ludzkich. Ocenę przeprowadzano po 1, 5, 3 i 24 godzinach inkubacji. Grupę kontrolną stanowiły plemniki inkubowane w medium F-10 (Sigma-Aldrich, USA) bez dodatku TPEN.

Błonowa translokacja fosfatydyloseryny

Przy oznaczaniu translokacji fosfatydyloseryny z wewnętrznego do zewnętrznego listka błony komórkowej zastosowano aneksynę-V (An-V) znakowaną fluoresceiną (An-V-FITC) (Molecular Diagnostic, Niemcy). W obecności jonów wapniowych aneksyna-V wiąże fosfatydyloserynę eksponowaną na powierzchni komórki, co traktowane jest jako wczesny wykładnik procesu apoptozy. Dla rozróżnienia plemników żywych od martwych zastosowano barwienie komórek jodkiem propidionowym (0,125 µg/ml, Sigma-Aldrich, USA). Komórki inkubowano z An-V-FITC i PI przez 15 minut w ciemności w temperaturze pokojowej. Następnie próbę wirowano 5 min. x 3000 rpm. Supernatant usuwano, a osad komórek przepłukiwano 500 µl medium F-10 i ponownie wirowano przez 5 minut x 3000 rpm. Osad komórki zawieszano w 500 µl medium F-10 i poddawano ocenie mikroskopowej. Za pomocą mikroskopu fluorescencyjnego Axioskop 2 (Zeiss, Niemcy) została przeprowadzona topohistochemiczna analiza translokacji fosfatydyloseryny. Fluoresceiną znakowano aneksynę-V, którą wzbudzano światłem laserowym o długości 488 nm, kanał emisyjny 505–530 nm. Jodek propidionowy wzbudzano

światłem o długości 543 nm, kanał emisyjny > 585 nm. Każdorazowo analizowano nie mniej niż 300 komórek.

Analiza ruchu plemników

Do oceny ruchu plemników wykorzystano komputerowy system analizy ruchu składający się z mikroskopu, kamery PixeLinki oraz komputera z programem C-Ruch [13]. Próbkę plemników (10 µl) nakrapiano do komory szkiełka pomiarowego CellVision, które zapewnia otrzymanie stałej grubości preparatu. Dla każdej badanej próbki nasienia zarejestrowano ruch plemników z 10 różnych pól preparatu mikroskopowego. Liczba ocenianych plemników była nie mniejsza niż 700 komórek. Analizie poddano obszar o powierzchni 640 µm x 480 µm z rozdzielczością 0,86 µm/piksel. Czas aktywacji wynosił 2,08 s, a częstotliwość próbkowania 60 klatek/s. Rejestrację ruchu plemników przeprowadzano w stałej, kontrolowanej temperaturze 24 °C. Analizie poddano następujące parametry ruchu plemników: 1. szybkość ruchu postępowego VSL (z ang. Velocity Straight Linear), 2. częstotliwość bocznych odchyień główki CBF (z ang. Cross Beat Frequency), 3. amplitudę bocznych odchyień główki LHD (z ang. Lateral Head Displacement) oraz 4. jednorodność ruchu postępowego HPMV (z ang. Homogeneity of Progressive Movement Velocity). W celu wyodrębnienia w analizowanej populacji plemników subpopulacji ruchowych zastosowano program komputerowy C-RUCH [13].

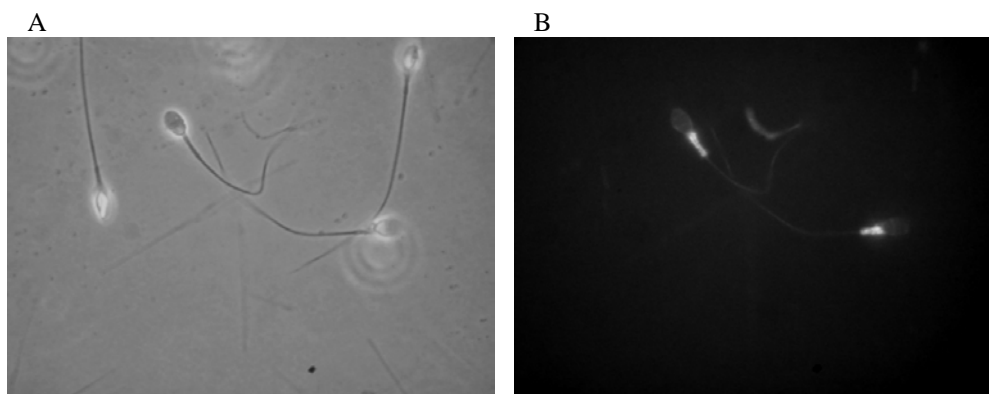
Analiza statystyczna

Analizy statystyczne zostały wykonane za pomocą pakietu statystycznego GraphPad InStat i arkusza kalkulacyjnego Microsoft Office Excel 2007. Dla porównania dwóch zmiennych niezależnych stosowano test Manna-Whitneya, kilku grup zmiennych niepowiązanych test Kruskala-Wallisa (w przypadku wystąpienia różnic istotnych statystycznie wykonywano test wielokrotnych porównań Dunna), porównywanie zmian wartości danego parametru w czasie wykonywano testem Friedmana z testem analizy kontrastów Dunna. Różnice uznawano za istotne statystycznie, gdy poziom istotności $p < 0,05$.

Wyniki

Wpływ TPEN na żywotność i proces błonowej translokacji fosfatydyloseryny

W nasieniu pełnym obecne były plemniki z błonową translokacją PS fosfatydyloseryny. Najczęstszym miejscem translokacji PS była błona komórkowa wstawki plemników (Ryc. 1.). Część plemników wykazywała translokację PS w obrębie główki. Translokacja ta obejmowała rejon akrosomowy, postakrosomowy lub oba te rejony jednocześnie jednak na ogół nie występowała w okolicy równikowej.



Rycina 1. Plemniki z translokacją fosfatydylseryny w obrębie wstawek. A – obraz z mikroskopu transmisyjnego, B – obraz z mikroskopu fluorescencyjnego, widoczna fluorescencja aneksyny-V znakowanej fluoresceiną w okolicy wstawki; powiększenie obiektywu x 100.

Figure 1. Spermatozoa presenting phosphatidylserine translocation in the midpiece. A – picture taken with use of transmission microscope, B. picture taken with use of fluorescent microscope, fluorescence of annexin-V marked with fluorescein within midpiece region.

Tabela 1. Wpływ TPEN na żywotność i proces błonowej translokacji fosfatydylseryny plemników ludzkich (N = 35)
Table 1. Influence of TPEN on vitality and membrane translocation of phosphatidylserine in human spermatozoa (N = 35)

		Typ plemnika		
		An-V ⁻ /PI ⁻ [%]	An-V ⁺ /PI ⁻ [%]	An-V ⁺ /PI ⁺ [%]
po 1,5 godz. inkubacji	kontrola	72,6 ± 6,5	1,4 ± 0,9	26,0 ± 7,7
	TPEN [10 μmol/l]	72,3 ± 11,2	1,6 ± 1,1	26,1 ± 9,1
	TPEN [20 μmol/l]	73,6 ± 5,8	1,5 ± 0,6	24,9 ± 11,1
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
po 3 godz. inkubacji	kontrola	72,8 ± 7,7	1,4 ± 0,9	25,8 ± 8,9
	TPEN [10 μmol/l]	71,6 ± 8,6	1,8 ± 1,8	26,6 ± 9,3
	TPEN [20 μmol/l]	73,6 ± 9,6	1,7 ± 0,8	24,7 ± 9,0
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
po 24 godz. inkubacji	kontrola	55,6 ± 7,2	0,9 ± 1,0	43,5 ± 11,2
	TPEN [10 μmol/l]	54,3 ± 7,8	1,1 ± 1,4	44,6 ± 10,9
	TPEN [20 μmol/l]	59,9 ± 9,8	0,6 ± 0,4	39,5 ± 12,9
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

podane wartości oznaczają średnią ± odchylenie standardowe; zastosowane oznaczenia: An-V⁻/PI⁻ – plemniki żywe bez translokacji fosfatydylseryny, An-V⁺/PI⁻ – plemniki żywe z błonową translokacją fosfatydylseryny, An-V⁺/PI⁺ – plemniki martwe z błonową translokacją fosfatydylseryny

means and standard deviations; abbreviations: An-V⁻/PI⁻ – alive spermatozoa without membrane translocation of phosphatidylserine, An-V⁺/PI⁻ – alive spermatozoa with membrane translocation of phosphatidylserine, An-V⁺/PI⁺ – dead spermatozoa with membrane translocation of phosphatidylserine

Mikroskopowa ocena błonowej translokacji PS i żywotności komórek pozwoliła na wyodrębnienie w nasieniu następujących frakcji plemników: 1. plemniki żywe bez translokacji PS (AN-/PI-) – komórki, które nie wiązały ani aneksyny-V ani jodku propidionowego, 2. plemniki żywe z translokacją PS (AN+/PI-) – komórki, które wiązały aneksynę-V, ale nie wybarwiały się jodkiem propidionowym oraz 3. plemniki martwe z translokacją PS (AN+/PI+) – komórki, które wiązały zarówno AnV-FITC, jak i PI.

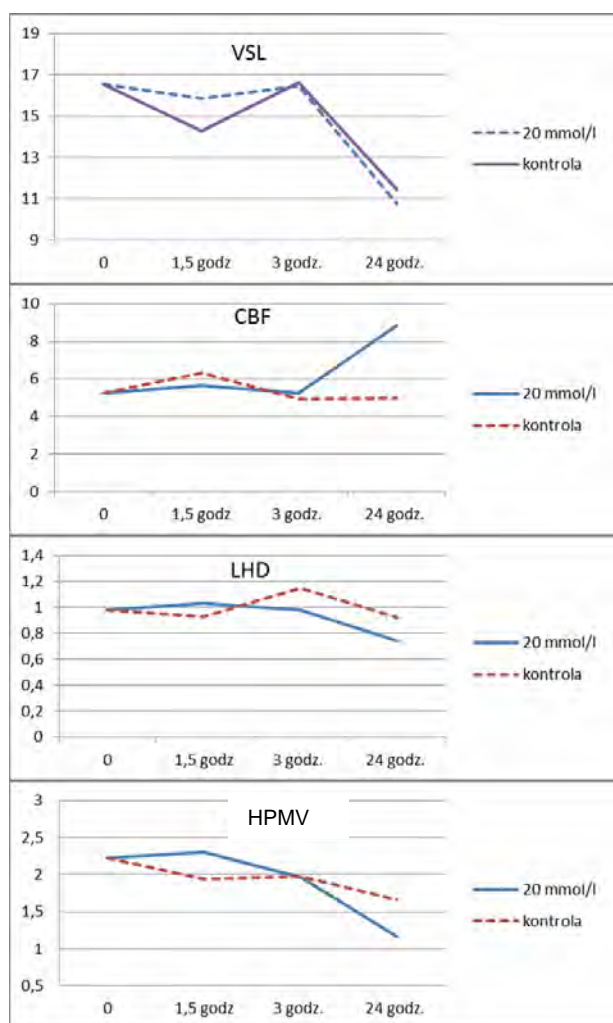
Inkubacja plemników z TPEN w stężeniach końcowych 10 i 20 mmol/l nie wpłynęła w istotny sposób na miejsca błonowej translokacji fosfatydylseryny.

Wyniki analiz ilościowych przeprowadzonych po inkubacji plemników z TPEN w stężeniu końcowym 10 mmol/l i 20 mmol/l nie wykazały istotnych różnic w stosunku do grupy kontrolnej (Tabela 1.). Zaobserwowano, że frakcja komórek żywych bez translokacji PS zarówno po 1, 5, jak i po 3 godzinach była wyższa w grupie komórek inkubowanych z TPEN [20 mmol/l], jednak różnica ta w stosunku do grupy kontrolnej nie była istotna statystycznie i wynosiła odpowiednio: 73,6 ± 5,8% vs 72,6 ± 6,5% oraz 73,6 ± 9,6% vs 72,8 ± 7,7% (p > 0,05). Po 24 godzinach inkubacji różnica pomiędzy analizowanymi grupami zaznaczała się wyraźniej jednak nadal nie była istotna statystycznie i wynosiła 59,9 ± 9,8% vs 55,6 ± 7,2% (p = 0,063).

Wpływ TPEN na ruch plemników ludzkich

TPEN w stężeniu końcowym 10 mmol/l nie wpływał w istotny sposób na zmianę średniej wartości VSL, CBF, LHD i HPMV niezależnie od czasu inkubacji ($p > 0,05$).

Na rycinie 2. przedstawiono zmiany średnich wartości VSL, CBF, LHD i HPMV plemników stymulowanych TPEN w stężeniu końcowym 20 mmol/l po 1, 5, 3 i 24 godzinach inkubacji. Średnie wartości VSL, LHD i HPMV w poszczególnych godzinach analizy nie wykazywały istotnych statystycznie różnic w stosunku do grupy kontrolnej. Zaobserwowano, że po 24 godzinach inkubacji plemniki inkubowane z dodatkiem TPEN wykazywały znamienne wyższe wartości CBF w stosunku do komórek grupy kontrolnej ($8,86 \pm 1,5$ Hz vs $4,96 \pm 0,9$ Hz; $p < 0,05$).



Rycina 2. Zmiany wartości wybranych parametrów ruchu w plemnikach inkubowanych z TPEN w stężeniu końcowym 20 mmol/l. Oznaczenia: VSL – szybkość ruchu postępowego, CBF – częstotliwość bocznych odchyień główki, LHD – amplituda bocznych odchyień główki, HPMV – jednorodność ruchu postępowego. Figure 2. Changes of values in chosen parameters of vitality of spermatozoa incubated with TPEN in final concentration of 20 mmol/l. Abbreviations: VSL – velocity straight linear, CBF – cross beat frequency, LHD – lateral head displacement, HPMV – homogeneity of progressive motility velocity.

Analiza histogramów rozkładu wartości VSL wskazywała na znaczną heterogenność badanych plemników. Na podstawie wartości VSL wyodrębniono trzy frakcje kinetyczne plemników: wolną, średnią i szybką. Po 1,5 i 3 godzinach inkubacji z TPEN [20 mmol/l] średnie wartości VSL, CBF, LHD i HPMV dla wyodrębnionych frakcji nie zmieniły się w sposób istotny statystycznie. Dla szybkiej frakcji kinetycznej po 24 godzinach inkubacji z TPEN w stężeniu końcowym 20 mmol/l zanotowano istotny statystycznie spadek średniej wartości VSL w stosunku do komórek grupy kontrolnej ($19,7 \pm 4,8$ $\mu\text{m/s}$ vs $28,4 \pm 6,9$ $\mu\text{m/s}$, $p < 0,05$) oraz znamienne wzrost wartości CBF ($17,65 \pm 5,5$ Hz vs $13,56 \pm 5,6$ Hz, $p < 0,05$). Średnie wartości VSL i CBF dla frakcji wolnej i średnie po 24 godzinach inkubacji nie zmieniły się istotnie statystycznie. Podobnie wartości LHD i HPMV po 24 godzinach inkubacji z TPEN nie zmieniły się w sposób istotny statystycznie we wszystkich wyodrębnionych frakcjach ruchowych.

Wnioski

Na podstawie aktualnego stanu wiedzy przyjmuje się, że jony cynku odgrywają w organizmie człowieka bardzo istotną rolę. Jony te nadzorują pracę wielu systemów enzymatycznych oraz wpływają na wiele procesów przemiany materii. Przyjmuje się, że cynk przeciwdziała zaburzeniom wzrostu i rozwoju u dzieci i młodzieży, zapobiega wbudowaniu do kości i zębów kadmu i ołowiu zamiast wapnia, pomocny jest w złym funkcjonowaniu tarczycy oraz w terapii przeciwnowotworowej, chelatowany cynk organiczny jest wskazany dla cukrzyków, ponieważ bierze udział w tworzeniu insuliny, przeciwdziała zaburzeniom umysłowym i działa pozytywnie na inteligencję. Wykazano ponadto, że cynk działa na system immunologiczny człowieka, utrzymując go w stanie gotowości, przez co wzmacnia odporność na zakażenia. Suplementacja cynkiem może być z powodzeniem stosowana u osób z obniżoną odpornością, zapadających na częste grypy, anginy, nieżyty nosa, nieżyty oskrzeli. Podawanie cynku zapobiega pojawieniu się infekcji, jak również wspomaga leczenie. Cynk znajduje także zastosowanie w chorobach o podłożu alergicznym, gdyż pomaga w przywracaniu prawidłowych funkcji układu immunologicznego [14].

Działanie cynku nie ogranicza się jednak do układu odpornościowego. Niedobór cynku u kobiet ciężarnych może być przyczyną: samoistnych poronień, zwiększonego ryzyka urodzenia dziecka o niskiej masie ciała, bardziej narażonego na komplikacje w czasie porodu. U noworodków zaopatrzenie w cynk zależy od prawidłowego stanu odżywienia kobiet w ciąży i kobiet karmiących [15].

O ile wpływ jonów cynku na proces spermatogenezy jest stosunkowo dobrze poznany, to rola jaką te jony odgrywają w dojrzałych plemnikach nie jest jasna. Sugeruje się, że wysokie stężenie jonów cynku w plazmie nasiennej odgrywa istotną rolę w stabilizowaniu błony komórkowej plemników podczas ich pasażu przez najądrze i podczas ejakulacji [16].

U mężczyzn diagnozowanych z powodu niepłodności często stwierdza się obniżone stężenie cynku w plazmie nasiennej [17]. Wykazano, że kilkumiesięczne podawanie cynku mężczyznom z idiopatyczną niepłodnością wpływa korzystnie na liczbę i ruchliwość plemników [18]. Stwierdzono, że jony cynku w plemnikach znajdują się głównie w witce, w białkach gęstych włókien obwodowych. Z kolei w jądrze plemników cynk łączy się z protaminami, głównie z protaminą 2 [19, 20, 21].

W przeprowadzonych badaniach wykazano, że inkubacja plemników z chelatorem jonów cynku nie wpływa w istotny sposób na żywotność komórek. Co ciekawe, odsetek komórek żywych, bez translokacji PS po 24 godzinach inkubacji z TPEN był nawet wyższy niż w grupie kontrolnej. Nie wiadomo z czego może wynikać fakt większego odsetka plemników AnV-PI- w próbach inkubowanych z TPEN. W nieopublikowanych badaniach Kotwickiej i wsp. (informacja ustna) zaobserwowano, że dodanie TPEN do nasienia pełnego, w którym obecne były leukocyty i/lub bakterie powodowało w czasie kilkunastu godzin śmierć tych komórek, nie wpływając na żywotność plemników. Nie można wykluczyć, że TPEN powodując apoptozę leukocytów (w mechanizmie typowym dla komórek somatycznych) usuwa z nasienia źródło wolnych rodników, co z kolei korzystnie wpływa na żywotność plemników.

Analiza zmian parametrów ruchu plemników pod wpływem TPEN przeprowadzona dla całej populacji plemników (bez wyodrębnienia frakcji kinetycznych) nie dostarczyła jednoznacznych wyników. Wyraźną różnicę zanotowano tylko dla wartości CBF po 24 godzinach inkubacji. Wzrost wartości CBF plemników grupy kontrolnej może wskazywać, że uległy one procesowi kapacytacji.

Sugeruje się, że wysokie stężenie jonów cynku w plazmie nasiennej odgrywa istotną rolę w stabilizowaniu błony komórkowej plemników podczas pasażu przez najądrze i podczas ejakulacji [16]. Analizy wykonane przez Aonuma i wsp. wskazują, że jony Zn²⁺ mogą być inhibitorami procesu kapacytacji, wpływając nie tylko na związane z tym procesem modyfikacje błony komórkowej, ale i ruch plemników [22].

Postuluje się, że podczas kapacytacji część jonów cynku jest wiązana przez zawarte w śluzie jajowodowym albuminy [16, 22]. Charakterystyczna dla kapacytacji hiperaktywacja plemników wiąże się między innymi ze spadkiem wartości VSL i wzrostem CBF. Obecność takich zmian potwierdziły wyniki badań przeprowadzone na subpopulacjach ruchowych po 24 godzinnej inkubacji TPEN w stężeniu końcowym 20 mmol/l, w których stwierdzono dla szybkiej frakcji ruchowej znamiennej wzrost średniej wartości CBF i spadek średniej wartości VSL.

Powyższe wyniki potwierdzają hipotezę, że jony cynku pełnią rolę stabilizatora błony komórkowej plemników, zabezpieczając je między innymi przed przedwczesną kapacytacją. Jony te nie indukują śmierci komórek rozrodczych, a wręcz przeciwnie – wstępne obserwacje wskazują, że mogą one wpływać korzystnie na żywotność plemników.

Na obecnym etapie wiedzy należy przyjąć, że jony cynku wpływają w znaczący sposób na męski układ roz-

rodczy. Odgrywają one istotną rolę zarówno na etapie produkcji, jak i dojrzewania gamet, a odpowiednia ich suplementacja jest podstawowym elementem wpływającym na wartość biologiczną nasienia.

Piśmiennictwo

1. Abraham M.C., Shaham S.: Death without caspases, caspases without death. *Trends Cell. Biol.*, 2004, 4, 184-193.
2. Joza N., Kroemer G., Penninger J.M.: Genetic analysis of the mammalian cell death machinery. *Trends Genet.*, 2002, 18, 142-149.
3. Lamparska-Przybysz M., Motyl T.: Autofagia – narzędzie przeżycia czy śmierci komórki nowotworowej? *Post. Biol. Kom.*, 2005, 32, 13-22.
4. Hyun H.J., Sohn J.H., Koh J.Y. et al.: Depletion of intracellular zinc and copper with TPEN results in apoptosis of cultured human retinal pigment epithelial cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2001, 42, 460-465.
5. Jankowska A.: Badania nad mechanizmem apoptozy w komórkach Leydiga. Rozprawa doktorska, 1998.
6. Olejnik A., Schmidt M., Wojnarowska K. I wsp.: Wpływ toksycznych metabolitów trawienia na proliferację i uszkodzenia DNA nabłonkowych komórek jelitowych *in vitro*. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość.*, 2006, 1, 46-57.
7. Wyllie A.H., Kerr J.F., Currie A.R.: Cell death: the significance of apoptosis. *Int. Rev. Cytol.*, 1980, 68, 251-306.
8. Grądzka I.: Mechanizmy i regulacja programowanej śmierci komórek. *Post. Bioch.*, 2006, 52, 157-165.
9. Fedele M., Franco R., Salvatore G. et al.: PATZ1 gene has a critical role in the spermatogenesis and testicular tumours. *J. Pathol.*, 2008, 215, 39-47.
10. Omu A.E., Al-Azemi M.K., Kehinde E.O. et al.: Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Med. Princ. Pract.*, 2008, 17, 108-116.
11. Young S.S., Eskenazi B., Marchetti F.M. et al.: The association of folate, zinc and antioxidant intake with sperm aneuploidy in healthy non-smoking men. *Hum. Reprod.*, 2008, 23, 1014-1022.
12. Yuyan L., Junqing W., Wei Y. et al.: Are serum zinc and copper levels related to semen quality? *Fertil. Steril.*, 2008, 89, 1008-1011.
13. Warchoł W., Kotwicka M., Warchoł J.B.: Kinetic subpopulation of human spermatozoa identification by method of approximation of distribution of spermatozoa motility with distribution ranges. *Zool. Pol.*, 2002, 47, 95-97.
14. Wintergerst E.S., Maggini S., Hornig D.H.: Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann. Nutr. Metab.*, 2006, 50, 85-94.
15. Izquierdo Alvarez S., Castañón S.G., Ruata M.L. et al.: Updating of normal levels of copper, zinc and selenium in serum of pregnant women. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2007, 21, 49-52.
16. Andrews J.C., Nolan J.P., Hamerstedt R.H. et al.: Role of zinc during hamster sperm capacitation. *Biol. Reprod.*, 1994, 51, 1238-1247.
17. Yuyan L., Junqing W., Wei Y. et al.: Are serum zinc and copper levels related to semen quality? *Fertil. Steril.*, 2008, 89, 1008-11.

18. Yoshida K., Kawano N., Yoshiike M. et al.: Physiological roles of semenogelin I and zinc in sperm motility and semen coagulation on ejaculation in humans. *Mol. Hum. Reprod.*, 2008, 14, 151-6.
19. Balhorn R.: The protamine family of sperm nuclear proteins. *Genome Biol.*, 2007, 8, 227.
20. Bench G., Corzett M.H., Kramer C.E. et al.: Zinc is sufficiently abundant within mammalian sperm nuclei to bind stoichiometrically with protamine 2. *Mol. Reprod. Dev.*, 2000, 56, 512-519.
21. Bertelsmann H., Sieme H., Behne D. et al.: Ist he distribution of selenium and zinc in the sublocations of spermatozoa regulated? *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2007, 1095, 204-208.
22. Aonuma S., Okabe M., Kawaguchi M.: The effect of zinc ions on fertilization of mouse ova in vitro. *J. Reprod. Fertil.*, 1978, 53, 179-183.

Adres do korespondencji:
Magdalena Jendraszak
tel.: 61 854 71 67

AGNIESZKA BANASZAK¹, LUCYNA KUREK^{1,2}, ZYGMUNT ADAMSKI¹

**CZYNNIKI ETIOLOGICZNE GRZYBICY PAZNOKCI
W MATERIALE PRACOWNI MIKOLOGII SZPITALA WOJEWÓDZKIEGO W POZNANIU
I ZAKŁADU MIKOLOGII LEKARSKIEJ I DERMATOLOGII UM W POZNANIU
W LATACH 2006–2007**

*PATHOGENIC FACTORS OF ONYCHOMYCOSIS IN PATIENTS OF THE DEPARTMENT
OF LABORATORY AND MICROBIOLOGICAL DIAGNOSTICS, REGIONAL HOSPITAL IN POZNAN
AND THE DEPARTMENT OF MEDICAL MYCOLOGY AND DERMATOLOGY,
POZNAN UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES IN YEARS 2006–2007*

¹Zakład Mikologii Lekarskiej i Dermatologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik prof. dr hab. Zygmunt Adamski

²Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Mikrobiologicznej
Szpital Wojewódzki w Poznaniu
Kierownik dr med. W. Pawłowski

Streszczenie

Wstęp. Grzybica paznokci należy do najczęstszych powierzchniowych infekcji grzybiczych występujących w Polsce. Okresowy przegląd gatunków grzybów chorobotwórczych ma duże znaczenie epidemiologiczne.

Cel. Analiza czynników patogennych grzybicy paznokci w materiale Pracowni Mikologii Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu i Zakładu Mikologii Lekarskiej i Dermatologii UM w Poznaniu w latach 2006–2007.

Material i metody. Analizie poddano 800 wyników badań mikologicznych paznokci rąk i stóp. Diagnostykę mikologiczną przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące metody laboratoryjne.

Wyniki. Zakażenie grzybicze paznokci potwierdzono w 275 przypadkach. Dotyczyły one przeważnie paznokci stóp (66,5%), gdzie najczęściej izolowanym gatunkiem był *Trichophyton mentagrophytes* (29,5%). W grzybicy rąk dominowały grzyby drożdżopodobne. Najczęstszym patogenem był *Candida albicans* (41,3%).

Wnioski. Grzybica paznokci występuje najczęściej w obrębie paznokci stóp. Obserwuje się znaczne różnice w składzie jakościowym mikrobioty grzybiczej izolowanej z dwu badanych lokalizacji. Głównymi patogenami wywołującymi grzybicę paznokci stóp są dermatofity, a grzybicę paznokci rąk grzyby drożdżopodobne.

SŁOWA KLUCZOWE: grzybica paznokci, epidemiologia, dermatofity, grzyby drożdżopodobne.

Summary

Introduction. Onychomycosis is the most common superficial fungal infections in Poland. Periodic review of the species of pathogenic fungi is of a high epidemiological importance.

Aim. Analysis of pathogenic factors of onychomycosis in patients of the Department of Laboratory and Microbiological Diagnostics, Regional Hospital in Poznan and the Department of Medical Mycology and Dermatology, Poznan University of Medical Sciences in years 2006–2007.

Materials and methods. The results of the 800 mycological examinations of the fingernails and toenails were analysed. Mycological diagnostics was based on the basis of currently validated laboratory methods.

Results. Mycological infection of nails was confirmed in 275 cases and concerned mainly toe nails (66.5%). *Trichophyton mentagrophytes* was the most frequently isolated species (29.5%). The candida-like fungi were the most frequently observed pathogen in fingernail onychomycosis. The most common pathogen was *Candida albicans* (41.3%).

Conclusions. Onychomycosis appears mostly on toe nails. The considerable difference in isolated species between toe and finger nails was observed. The main pathogens causing toenail onychomycosis are dermatophytes. Candida-like fungi are mostly responsible for finger nails onychomycosis.

KEY WORDS: onychomycosis, epidemiology, dermatophytes, candida-like fungi.

Wstęp

Pomimo wprowadzenia w ostatnich latach nowych i skutecznych leków przeciwgrzybiczych, grzybica paznokci wciąż pozostaje jednym z najczęstszych schorzeń dermatologicznych.

Częstość występowania tego schorzenia stanowi około 30–40% ogółu powierzchniowych zakażeń grzybiczych [1, 3, 4]. W międzynarodowych badaniach epidemiologicznych wykazano, że Polska zajmuje czwartą pozycję wśród krajów europejskich pod względem częstości diagnozowania grzybicy stóp i paznokci. Okreso-

wy przegląd głównych patogenów wywołujących grzybice ma duże znaczenie epidemiologiczne i praktyczne. Umożliwia dobór najskuteczniejszych metod terapeutycznych i profilaktycznych tych często przewlekłych i trudnych do leczenia schorzeń [2]. Jednocześnie badania epidemiologiczne ujawniają znaczną zmienność mikrobioty na przestrzeni lat, dotyczącą zmian w udziale procentowym i zasięgu występowania poszczególnych gatunków patogennych grzybów [3, 5].

Cel pracy

Celem pracy była analiza czynników patogennych grzybicy paznokci wśród pacjentów Pracowni Mikologii Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu i Zakładu Mikologii Lekarskiej i Dermatologii UM w Poznaniu w latach 2006–2007 w oparciu o mikologiczne badania laboratoryjne.

Materiał i metody

Analizie poddano wyniki badań mikologicznych paznokci rąk i stóp. Przy pomocy jałowych narzędzi pobierano zeszkrobiny paznokci rąk i stóp z miejsc zmienionych chorobowo. Uzyskany materiał posłużył do wykonania preparatu bezpośredniego oraz założenia hodowli na podłożu Sabourauda. Zastosowano podłoże Sabourauda z dodatkiem chloramfenikolu oraz z dodatkiem chloramfenikolu i cykloheksymidu. Za wynik dodatni uznano wzrost kolonii grzyba po trzytygodniowym okresie inkubacji. W celu zidentyfikowania dermatofitów i grzybów pleśniowych oceniano ich cechy makro- i mikroskopowe. Korzystano również z podłoża DTM, podłoża Christensena i podłoża Czapek-Doxa. Identyfikację grzybów drożdżopodobnych prowadzono w oparciu o komercyjne testy biochemiczne oraz podłoża chromogenne.

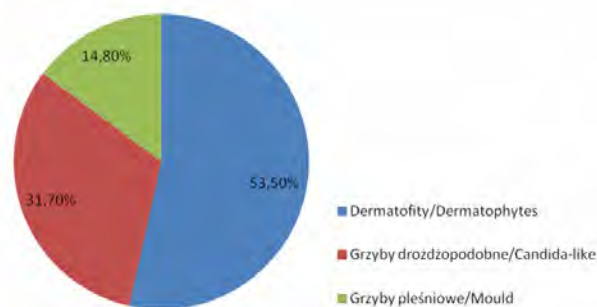
Wyniki

1. Przeprowadzono 800 badań, w tym 564 (70,5%) stanowiły badania paznokci stóp, a 236 (29,5%) – paznokci rąk.

2. Spośród przeprowadzonych badań uzyskano 275 hodowli dodatnich. Grzybicę paznokci stóp potwierdzono w 183 hodowlach (66,5%), a grzybicę paznokci rąk w 92 hodowlach (33,5%).

3. W badaniach paznokci stóp najczęściej izolowano dermatofity – 98 przypadków (53,5%). Obecność drożdżaków stwierdzono w 58 (31,7%), a grzybów pleśniowych w 27 badaniach (14,8%).

Wśród dermatofitów dominowały dwa gatunki: *Trichophyton mentagrophytes* rozpoznany w 54 przypadkach (29,5%) i *Trichophyton rubrum* w 43 (23,5%). W jednym przypadku obecny był *Trichophyton tonsurans*. Z wyhodowanych grzybów drożdżopodobnych 16 szczepów (8,7%) rozpoznano jako *Candida albicans*, a pozostałe 42 szczepy (23%) obejmowały inne gatunki *Candida*. Wśród grzybów pleśniowych występowały: *Scopulariopsis brevicaulis* (11,5% – 21 przypadków), *Scopulariopsis fusca* (2 przypadki – 1,1%), *Acremonium spp.* (4 przypadki – 4,4%).

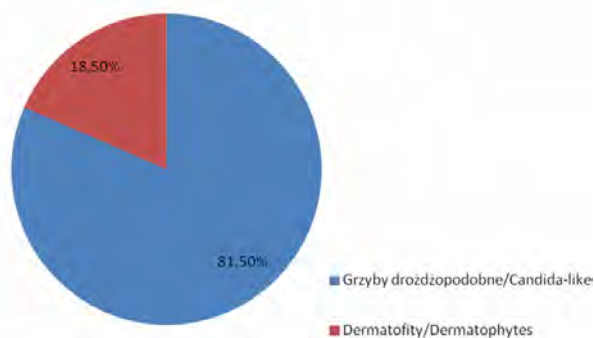


Rycina 1. Grupy grzybów wywołujące infekcje paznokci stóp.
Figure 1. Groups of fungi responsible for infections of toe nails.

Tabela 1. Gatunki grzybów wywołujące infekcje paznokci stóp
Table 1. Species of fungi responsible for infections of toe nails

Gatunek grzyba Species of fungi	n	%
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	54	29,5
<i>Trichophyton rubrum</i>	43	23,5
<i>Trichophyton tonsurans</i>	1	0,5
<i>Candida albicans</i>	16	27,5
<i>Candida spp.</i>	42	72,5
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	21	11,5
<i>Scopulariopsis fusca</i>	2	1,1
<i>Acremonium spp.</i>	4	4,4

4. Z paznokci rąk grzyby drożdżopodobne izolowano w 72 badaniach (81,5%), a dermatofity w 17 badaniach (18,5%).



Rycina 2. Grupy grzybów wywołujące infekcje paznokci rąk.
Figure 2. Groups of fungi responsible for infections of finger nails.

Grzyby pleśniowe nie były wyizolowane w żadnym przypadku. Z wyhodowanych drożdżaków 38 szczepów zidentyfikowano jako *Candida albicans* (41,3%), a 37 szczepów (40,2%) należało do innych gatunków z rodzaju *Candida*. Najczęściej izolowanym dermatofitem był *Trichophyton mentagrophytes*, rozpoznany w 13 przypadkach (14,1%). W 4 hodowlach (4,4%) obecny był *Trichophyton rubrum*.

Tabela 2. Gatunki grzybów wywołujące infekcje paznokci rąk
Table 2. Species of fungi responsible for infections of finger nails

Gatunek grzyba <i>Species of fungi</i>	n	%
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	13	14,1
<i>Trichophyton rubrum</i>	4	4,4
<i>Candida albicans</i>	38	41,3
<i>Candida spp.</i>	37	40,2

Omówienie

Przeprowadzone badania wykazały zdecydowanie częstsze występowanie grzybicy paznokci stóp. Stanowiła ona 66,5% wszystkich dodatnich hodowli. Grzybica tego typu przeważała także w badaniach innych ośrodków [3–7].

W badaniach własnych stwierdzono również różnice w składzie jakościowym mikrobioty grzybiczej izolowanej z dwu badanych lokalizacji. W badaniach paznokci stóp największą rolę odgrywały dermatofity (53,5%), podczas gdy z paznokci rąk najczęściej izolowano grzyby drożdżopodobne (81,5%).

W paznokciach stóp najczęściej stwierdzanym gatunkiem patogennym był *Trichophyton mentagrophytes*. Obejmował on 29,5% wszystkich dodatnich hodowli. Jego dominację potwierdzają też badania ośrodka łódzkiego, gdańskiego oraz poznańskiego [3, 7, 9]. Inni autorzy donoszą natomiast o przewadze *Trichophyton rubrum* [4, 6]. Oba gatunki odznaczają się najwyższą częstością występowania zarówno w Polsce, jak i na całym świecie. Są również wymieniane jako główny czynnik onychomikozy w Ameryce Północnej [8]. Spośród innych gatunków dermatofitów w piśmiennictwie pojawiają się: *Trichophyton tonsurans* – obecny również naszych hodowlach, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton violaceum* [3, 4, 6, 7]. Należy podkreślić, że wszystkie z wymienianych dermatofitów są grzybami antropofilnymi.

Drugą co do wielkości grupą grzybów wyhodowaną z paznokci stóp były drożdżaki. Na uwagę zasługuje fakt, że *Candida albicans* identyfikowano rzadziej (8,7%) niż inne gatunki *Candida* (23%). Podobne tendencje występują też w danych literaturowych [2, 4]. W związku z tym należy uwydatnić znaczenie wykonywania badania hodowlanego i określania wrażliwości tych patogenów na leki przeciwgrzybicze.

W grzybicach paznokci stóp miały swój udział grzyby pleśniowe. Najbardziej istotnym patogenem był *Sco-pulariopsis brevicaulis*. Stwierdzono go w 11,5% przypadków onychomikozy stóp. Inne gatunki grzybów pleśniowych miały niewielki udział zarówno w ocenianym przez nas materiale, jak i w danych z innych doniesień [6, 7, 10].

Grzybica paznokci rąk stanowiła 33,5% wszystkich dodatnich hodowli. W zdecydowanej większości (81,5%) były to zakażenia wywołane grzybami drożdżopodobnymi. Największą rolę odgrywał *Candida albicans* – 41,3% przypadków onychomikozy rąk, podobnie jak w innych do-

niesieniach [6, 7]. Jest to prawdopodobnie związane ze szczególnym narażeniem rąk na długotrwałe działanie wody, detergentów, środków chemicznych czy też na uszkodzenia wałów okołopaznokciowych [7, 10]. Zwraca się uwagę na częstsze występowanie drożdżycy paznokci u kobiet [3, 4, 7]. Wśród dermatofitów w hodowlach paznokci rąk przeważał *Trichophyton mentagrophytes* (14,1%). Nie stwierdzono natomiast zakażeń wywołanych grzybami pleśniowymi.

Wnioski

1. Grzybica paznokci występuje najczęściej w obrębie paznokci stóp.

2. Obserwuje się znaczne różnice w składzie jakościowym mikrobioty grzybiczej izolowanej z dwu badanych lokalizacji.

3. Głównymi patogenami wywołującymi grzybicę paznokci stóp są dermatofity. Najczęściej izolowanym gatunkiem jest *Trichophyton mentagrophytes*.

4. Ze zmian narządu paznokciowego w większości przypadków izolowane są grzyby drożdżopodobne. Przeważają zakażenia *Candida albicans*.

5. Obecnie czynnikiem etiologicznym grzybicy paznokci są najczęściej grzyby antropofilne.

Piśmiennictwo

1. Adamski Z., Batura-Gabryel H. (red.): Mikologia lekarska dla lekarzy i studentów. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Poznań 2007.
2. Gliński W., Baran E., Nowicki R., Maleszka R., Adamski Z., Kaszuba A.: Konsensus dotyczący leczenia powierzchownych zakażeń grzybiczych. *Prz. Dermatol.*, 2002, 69, 85-92.
3. Janusz I., Szubert U., Sysa-Jędrzejowska A., Zalewska A.: Przegląd lokalizacji zakażeń grzybiczych w materiale Pracowni Mikologicznej Przyklinicznej Poradni Dermatologicznej w Łodzi. *Mikol. Lek.*, 2005, 12, 183-188.
4. Nowicki R., Bykowska B.: Powierzchnowe infekcje grzybicze wśród mieszkańców województwa pomorskiego w latach 2003-2005. *Mikol. Lek.*, 2006, 13, 119-122.
5. Boliński J., Krajewska-Kułał E., Łukaszuk C. i wsp.: Epidemiologia zakażeń grzybiczych skóry i jej przydatków w materiale Przychodni Dermatologicznej SM ZOZ w Białymstoku. *Mikol. Lek.*, 2003, 10, 119-127.
6. Mrotek M., Zegarska B., Zimna M., Budna W.: Grzyby chorobotwórcze w materiale Pracowni Mikologicznej Wojewódzkiej Przychodni Dermatologicznej w Bydgoszczy w okresie styczeń 1996 – sierpień 2000. *Mikol. Lek.*, 2001, 8, 153-157.
7. Dańczak-Pazdrowska A., Żaba R., Dańczak D.: Analiza przypadków grzybicy paznokci wśród pacjentów Oddziału Dermatologicznego Szpitala Miejskiego im. J. Strusia w Poznaniu w latach 1996 – marzec 2000. *Mikol. Lek.*, 2001, 8, 165-170.
8. Effendy I., Lecha M., Feuilhade de Chauvin M. et al.: Epidemiology and clinical classification of onychomycosis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2005, 19, Suppl. 1, 8-12.

9. Szarmach A., Nowicki R.: Grzybica dermatofitowa paznokci w materiale Kliniki Dermatologicznej AM w Gdańsku w latach 1994-luty 1998 – aspekt mikologiczny i mikologiczno-kliniczny. *Mikol. Lek.*, 2000, supl. 1,7, 52-53.
10. Szarmach A., Nowicki R.: Grzybica niedermatofitowa paznokci w materiale Kliniki Dermatologicznej AM w Gdańsku w latach 1994-luty 1998. *Mikol. Lek.*, 2000, supl. 1, 7, 85-86.

Adres do korespondencji:

Agnieszka Banaszak
Zakład Mikologii Lekarskiej i Dermatologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Juraszów 7/19
60-479 Poznań
Tel.: 61 8212-397

EWA SYNAK, MAGDALENA JENDRASZAK, IZABELA SKIBIŃSKA, KATARZYNA KĄTNIAK, RÓŻA CZARNECKA-KŁOS, AGNIESZKA SADOWSKA

STYL ŻYCIA WSPÓŁCZESNEGO MĘŻCZYZNY A PROBLEM NIEPŁODNOŚCI

MAN'S LIFESTYLE AND PROBLEM OF INFERTILITY

Katedra i Zakład Biologii Komórki
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry: prof. dr hab. Jerzy B. Warchoł

Streszczenie

Niezamierzona bezdzietność obejmuje około 10–18% par starających się o potomstwo. W 40–60% przypadków za przyczynę niepowodzeń w rozrodzie odpowiedzialny jest czynnik męski. W ostatnim czasie obserwuje się stały spadek wartości biologicznej nasienia. Postuluje się, iż wśród wielu czynników wpływających niekorzystnie na potencjał rozrodczy mężczyzn ważnymi elementami są czynniki środowiskowe. Styl życia współczesnych mężczyzn bardzo często doprowadza do przegrzewania jąder, co może zaburzać przebieg procesu spermatogenezy. Również intensywne korzystanie z nowoczesnego sprzętu elektronicznego, otyłość oraz nadmierna ekspozycja na ksenoestrogeny są zagrożeniem dla zdrowia reprodukcyjnego mężczyzn.

SŁOWA KLUCZOWE: niepłodność męska, przegrzewanie jąder, otyłość, styl życia.

Summary

Involuntary childlessness in humans occurs in approximately 10–18% of couples attempting to conceive. The male factor takes part in that phenomenon in 40–60%. Over past few years there has been a steady decrease of the biological quality of semen. It is assumed that among few other major factors contributing to male infertility, the influence of environmental factors is of a great concern. Nowadays, man's lifestyle very often leads to increase of testicular temperature, which negatively affects the process of spermatogenesis. Among other factors underlying the cause of infertility are: obesity, use of wide range of electronic devices and exposure of men on xenoestrogens.

KEY WORDS: male infertility, testis hyperthermia, obesity, lifestyle.

Niezamierzona bezdzietność, zaliczana przez Światową Organizację Zdrowia do chorób społecznych, obejmuje około 10–18% par starających się o potomstwo. Przyjmuje się, że w 40–60% przypadków za przyczynę niepowodzeń w rozrodzie odpowiedzialny jest czynnik męski [1]. Postuluje się, iż wśród wielu czynników wpływających niekorzystnie na wartość biologiczną nasienia ważnymi elementami są czynniki środowiskowe i styl życia współczesnych mężczyzn. Z analizy dostępnego piśmiennictwa wynika, że siedzący tryb życia, nieprawidłowe odżywianie, nałogi, zwiększona ekspozycja mężczyzn na ksenoestrogeny czy niewłaściwe użytkowanie sprzętu elektronicznego mogą wpłynąć w istotny sposób na obniżenie wartości zapładniających nasienia.

Celem niniejszej pracy jest charakterystyka wybranych czynników związanych ze stylem życia współczesnych mężczyzn w kontekście ich niekorzystnego wpływu na męski układ rozrodczy.

Zjawisko przegrzewania jąder

Jednym z czynników powodujących niepłodność u mężczyzn jest niewłaściwa termoregulacja jąder. Prawidłowy przebieg procesu spermatogenezy wymaga tempera-

tury o 3–4 °C niższej niż normalna temperatura ciała. Przewlekłe zmiany temperatury w mosznie mogą w istotny sposób obniżyć wartość biologiczną nasienia. Wśród czynników strukturalnych biorących udział w termoregulacji jądra główną rolę odgrywają: mięsień dźwigacz jądra, mięśniowa błona sprężysta, system przeciwprądowego wymiennicza ciepła oraz brak tkanki tłuszczowej w skórze moszny [2]. W sytuacji ochłodzenia moszna podtrzymuje odpowiednią temperaturę kurcząc się, co powoduje przysunięcie jąder do wnętrza ciała. Proces ten wspomagany jest skurczem mięśnia podnoszącego jądra (mięsień dźwigacz jądra). Rozkurcz tego mięśnia umożliwia odwiedzenie jąder. Jest to swoisty mechanizm termoregulacyjny. Zjawisko to jest znane jako odruch mięśnia dźwigacza jądra. Termoregulację wspomaga również mięśniowa błona sprężysta (*tunica dartos*), wyściełająca mosznę od wewnątrz. Kurczenie się jej włókien powoduje marszczenie skóry moszny, co zmniejsza jej powierzchnię i redukuje ucieczkę ciepła; natomiast rozkurczanie powoduje wygładzenie moszny, a przez to zwiększenie jej powierzchni i chłodzenie [3]. Przejmuje się, że elementem termoregulacji jądra jest system przeciwprądowego wymiennika ciepła. W powrózku nasiennym krew płynie w naczyniach tętniczych biegnących bocznie w stosunku do naczyń żylnych tworzących splot wiciowaty. Płynąca z jądra krew żylna ma niższą

temperaturę, dlatego dochodzi do transferu ciepła z tętnic do żył. Takie zjawisko sprawia, że krew płynąca tętnicą jądrową ulega wychłodzeniu przed dotarciem do jądra [2].

Interesującym zagadnieniem jest również postulowana asymetria temperatury moszny pomiędzy prawą i lewą stroną. Badania przeprowadzone przez Junga i wsp. wykazały, że średnia temperatura moszny po stronie lewej jest znacznie wyższa niż po stronie prawej (35,56 °C vs. 35,37 °C) [4].

Powody przegrzewania jąder można podzielić na dwie grupy: zewnętrzne (środowiskowe) oraz wewnętrzne (wynikające ze stanu chorobowego) [5].

Badania prowadzone od wczesnych lat dwudziestych ubiegłego wieku pokazują, że istnieje jednoznaczna zależność pomiędzy temperaturą jąder, a jakością nasienia. Jednym z bardziej rozpowszechnionych efektów wpływu wysokiej temperatury na jądro jest redukcja jego masy [6]. Zmiany morfologii męskich komórek rozrodczych z powodu narażenia jąder na wysoką temperaturę były badane przez wielu naukowców [7, 8]. Badania Younga wykazały zmiany w spermatocytach, które zauważalne były już w jeden dzień po ekspozycji na wysoką temperaturę [9]. Wysoka temperatura wpływa niekorzystnie na liczbę oraz ruchliwość plemników, a to z kolei obniża potencjał zapładniający nasienia [10]. Postuluje się, że „szok termiczny” plemników powoduje zarówno opóźnienie rozwoju zarodka, jak i jego degenerację [11].

Zagrożenia płynące ze środowiska, jak również powiązany ze środowiskiem styl życia współczesnych mężczyzn, mogą prowadzić do wzrostu temperatury w jądrach, a w związku z tym mogą mieć wpływ na wartość biologiczną nasienia.

Temperatura jąder podczas snu

Podczas snu temperatura jąder okazuje się być znacząco wyższa niż temperatura podczas dziennego funkcjonowania. Wysokość temperatury sięga wówczas nawet 36 °C [12, 13]. Stwierdzono, że wysokość temperatury jąder uzależniona jest od pozycji ciała podczas snu. Badania wykazały, że mężczyźni śpiący na boku charakteryzowali się wyższą temperaturą jąder niż mężczyźni śpiący/leżący na plecach [13].

Siedzący tryb życia

Wykazano, że siedzący tryb życia wpływa niekorzystnie na temperaturę moszny. Badania oceniające temperaturę jąder podczas siedzenia na podgrzewanej podłodze wykazały, że po 50 minutach ekspozycji na temperaturę 42,2 °C, nastąpił wzrost temperatury w mosznie do 35°C [14]. Kategoryzacja wykonywanej pracy, w aspekcie czynnika temperatury wykazała, iż aż 66% zawodowych kierowców charakteryzuje wydłużony okres potrzebny do poczęcia dziecka. Zjawisko niepłodności męskiej częściej występuje

u zawodowych kierowców (9,4%) niż u pozostałej męskiej populacji (3,8%) Według badań 64% zawodowych kierowców wykazuje obniżoną jakość nasienia [15]. Stwierdzono, że siedzenie w fotelu samochodowym przez dwie godziny powoduje wzrost temperatury jąder średnio do 36,3 °C, co może być powodem zaburzenia procesu spermatogenezy u zawodowych kierowców [16]. Postuluje się, że również pozycja siedząca związana z wykonywaniem pracy biurowej może doprowadzić do przegrzewania jąder.

Z drugiej strony wykazano, że ruch wpływa korzystnie na temperaturę moszny. Stwierdzono, że podczas chodzenia temperatura moszny wynosi średnio 34,4 °C. Mężczyźni wykonujący pracę związaną z ruchem np. listonosze mają temperaturę moszny nie przekraczającą 34,2 °C [17].

Jazda na rowerze a temperatura moszny

Sugeruje się, że jazda na rowerze wiąże się ze wzrostem temperatury moszny. W badaniach mężczyzn, z których każdy spędził na rowerze treningowym 60 minut, jadąc z prędkością ok. 25 km/h. średnia wyjściowa temperatura moszny wynosiła 35,75 °C, a po 60 minutach wzrosła ona i osiągnęła wartość 35,82 °C. Średnia temperatura moszny w czasie jazdy na rowerze oscylowała w granicach 35,6 °C [18]. Przyjmuje się, że taka temperatura nie może być uznawana za przyczynę przegrzewania jąder.

Bielizna

Wyniki badań nad wpływem noszonej przez mężczyzn bielizny na temperaturę jąder są niejednoznaczne. Badanie przeprowadzone przez Junga i wsp. polegające na przeanalizowaniu związku pomiędzy typem bielizny (obcisła bielizna, luźna bielizna, brak bielizny), a temperaturą moszny, w ściśle kontrolowanych warunkach (temperatura otoczenia wynosiła 20 stopni Celsjusza, mężczyźni ubrani byli w spodnie i koszulę, siedzieli na biurowym krześle z poduszką, bądź chodzili po bieżni z określoną szybkością – 3 km/h) wykazało, że najwyższą temperaturą moszny oznaczali się mężczyźni w obcisłej bieliźnie (35,8 °C), a najniższą nieposiadający bielizny (35,2 °C) [4].

Rock i Robinson zmierzili podskórną temperaturę w mosznie u sześciu zdrowych mężczyzn, którzy nosili, przez co najmniej sześć tygodni bieliznę izolującą. Średnia różnica temperatur pomiędzy pomiarem dokonany w odbycie, a pomiarem dokonany podskórnym w mosznie wyniosła 0,8 °C. Jakość nasienia była oceniana w tygodniowych przedziałach czasowych. Wszyscy badani mężczyźni począwszy od 3 tygodnia badania zaczęli oznaczać się oligozoospermia trwającą aż do 8 tygodnia po rezygnacji z bielizny izolującej [19].

W niektórych badaniach nie stwierdzono jednak różnic w temperaturach moszny u mężczyzn noszących obcisłą bądź luźną bieliznę, co więcej nie wykazano potrzeby noszenia luźnej bielizny z powodu chęci polepszenia płodności [20].

Środowisko pracy

Postuluje się, że przewlekła ekspozycja mężczyzn na wysoką temperaturę w miejscu pracy może stać się powodem obniżenia wartości biologicznej nasienia. Figa-Talamanca i wsp. porównał wyniki 92 pracowników wystawionych na działanie wysokiej temperatury w trakcie pracy (pracownicy fabryk zajmujących się produkcją ceramiki), z wynikami 87 mężczyzn z tej samej branży jednak nie poddanych działaniu ciepła. 7,6% mężczyzn wystawionych na działanie wysokiej temperatury było bezdzietnych, natomiast w drugiej grupie wskaźnik bezdzietności określano na poziomie 1,1% [21].

Sauna a problem przegrzewania jąder

Wskazuje się, że częste zażywanie gorących kąpielii i regularne korzystanie z sauny wpływa niekorzystnie na proces spermatogenezy. Jockenhövel i wsp. przeprowadzili badanie na dziesięciu ochotnikach, którzy przebywali w saunie 12 minut w temperaturze 88 °C. Średnia temperatura moszny odnotowana w tych warunkach wyniosła 37,5 °C [22]. Brown-Woodman i wsp. poddali badaniu grupę pięciu mężczyzn, którzy przez okres od 1 do 5 tygodni przebywali w saunie przez 20 min. w temperaturze stopni. W ciągu tego badania stwierdzono spadek liczby plemników w nasieniu o 60–70%, co potwierdza słuszność hipotezy o niekorzystnym wpływie częstych pobytów w saunie na wartość biologiczną nasienia [23].

Nowoczesny sprzęt elektroniczny, a płodność mężczyzn

Komputery niestacjonarne

Częstym narzędziem pracy mężczyzn są komputery przenośne. Postawiono hipotezę, że trzymanie laptopów w bezpośrednim sąsiedztwie moszny może powodować wzrost jej temperatury. Badania przeprowadzone przez Sheynkin i wsp. wykazały, że po 60 minutach ekspozycji na temperaturę wytwarzaną przez komputer (około 39,9 °C) temperatura w jądrach wzrosła do średnio 36,1 °C [24]. Nie można więc wykluczyć, że u mężczyzn którzy w ciągu dnia trzymają laptopy w pobliżu jąder przez kilka godzin dziennie może dochodzić do częstego ich przegrzewania.

Telefony komórkowe

Wpływ działania telefonów komórkowych na płodność mężczyzny nie został do końca wyjaśniony, jednak u mężczyzn korzystających aktywnie z tych urządzeń obserwuje się znaczące zmiany w koncentracji, żywotności i morfologii plemników oraz spadek plemników wykazujących ruch postępowy. Intensywność zmian była zależna od dziennej ilości godzin rozmów przez telefon i zaznaczała się bardzo wyraźnie przy wartości powyżej 4 godzin na dzień [25, 26, 27]. Stwierdzono, że u osób długotrwale narażonych na

działanie fal elektromagnetycznych może dochodzić do zaburzeń procesu spermatogenezy, uszkodzeń na poziomie chromatyny i DNA plemników [28]. Obserwuje się również znaczny wzrost ilości testosteronu we krwi oraz spadek ilości lutropiny, która stymuluje komórki Leydiga do produkcji testosteronu. Wzrost ilości testosteronu prawdopodobnie związany jest z zahamowaniem działania 5- α reduktazy – enzymu, który umożliwia transformację nieaktywnego biologicznie hormonu do jego formy aktywnej – dihydrotestosteronu. Sugeruje się, że obserwowane zmiany mogą się wiązać z bezpośrednim wpływem fal elektromagnetycznych emitowanych przez telefony komórkowe na jądro i najądrze. Wskazuje się również, że długie rozmowy przez telefon mogą doprowadzić do niewielkich zmian temperatury mózgu co wpływa na funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-jądra [26, 27].

Otyłość a płodność mężczyzn

Związek między masą ciała mężczyzn (nadwagą i otyłością) a ich potencjałem zapładniającym jest wciąż tematem dyskusji. Dane donoszące o pogarszającej się na przestrzeni lat jakości nasienia sugerują prawdopodobne powiązanie między stylem życia i wynikającą z niego otyłością a męską niepłodnością. Wielu autorów postuluje, że podwyższony wskaźnik masy ciała (BMI, ang. body mass index) wpływa na jakość, ilość i postępowy charakter ruchu plemników [29, 30]. Otyłość może wpływać też na pogorszenie jakości nasienia obniżając liczebność plemników poprzez zmniejszenie liczby komórek Sertoliego. Fakt ten jest szczególnie ważny w odniesieniu do chłopców w okresie dojrzewania, ponieważ zmiany te mogą być nieodwracalne [31]. Otyłość wpływa również na zmiany poziomu hormonów steroidowych [32]. Otyli mężczyźni prezentują zazwyczaj specyficzny profil hormonalny charakteryzowany jako hypogonadyzm hyperestrogenowo-hypogonadotropowy [33]. Poziom testosteronu całkowitego i wolnego we krwi jest obniżony u tych mężczyzn, co związane jest z całkowitą zawartością tłuszczu w organizmie, ilością tkanki tłuszczowej pokrywającej narządy wewnętrzne, a także ilością podskórnej tkanki tłuszczowej [34]. Sugeruje się, że otyłość wpływa na obniżenie poziomu androgenów, który jest proporcjonalny do stopnia otyłości [35]. Otyłość zaburza systemy regulujące syntezę, transport, metabolizm i działanie androgenów, biorąc tym samym udział w kształtowaniu fenotypu otyłości (np. insulinoopornością tkanek). Wśród głównych czynników powodujących hypoandrogenizm u otyłych mężczyzn wymienia się podwyższony poziom estrogenów [36] oraz insulinooporność, która jest związana z niskim poziomem testosteronu [34], a także bezdech senny [37]. Otyłość może też powodować dysfunkcję wzrodu i przez to przyczyniać się do niepłodności. Częściowo fakt ten może być tłumaczony podwyższonym poziomem licznych prozapalnych cytokin u tych mężczyzn. Wiąże się to z dysfunkcjami śródbłonna, co bezpośrednio prowadzi do problemów z erekcją [38].

Nadmierna ekspozycja mężczyzn na ksenoestrogeny

Na obecnym etapie wiedzy wiadomo, że estrogeny odgrywają bardzo ważną rolę w prawidłowym przebiegu procesu spermatogenezy. Coraz częściej wskazuje się, że mężczyźni ekspozycyjni są na chemiczne związki estrogenopodobne (ksenoestrogeny), które zakłócają naturalną równowagę estrogenowo-androgenową, co wpływa niekorzystnie na zdrowie reprodukcyjne mężczyzn [39, 40].

Wśród substancji chemicznych zawierających związki o działaniu słabych estrogenów wyróżniamy obecnie 4 podstawowe kategorie: 1. farmaceutyki, z których najbardziej znany jest diethylstilbestrol (DES), 2. produkty przemysłowe – które wchodzi np. w skład wielu rodzajów plastików, lakierów, substancji pokrywających wnętrza, na przykład puszek z żywnością (wśród nich fenole, takie jak bisfenol A, nonyfenol czy oktylfenol), 3. substancje stosowane w rolnictwie – takie jak herbicydy i pestycydy oraz 4. składniki diety – np. naturalnie występujące w roślinach fitoestrogeny.

Badania prowadzone na modelach zwierzęcych oraz badania mężczyzn narażonych na nadmierną ekspozycję na ksenoestrogeny wskazują, że związki te mogą wpływać niekorzystnie zarówno na rozwój męskich płodów, jak i na przebieg procesu spermatogenezy u dojrzałych osobników. Sugeruje się, że ekspozycja płodów na fitoestrogeny może być przyczyną np. niezstąpienia jąder czy wystąpienia cyst najądrza. W płodach ekspozycyjni na fitoestrogeny stwierdzono wzrost intensywności procesu apoptozy komórek germinalnych [41, 42]. Postuluje się ponadto, że ksenoestrogeny mogą wpływać niekorzystnie na biologię plemników ludzkich, jednak doniesienia na ten temat są niejednoznaczne.

Przewlekły stres, a płodność mężczyzn

Przewlekły stres może stać się przyczyną zaburzeń płodności w podwójnym mechanizmie: po pierwsze zaburzeń hormonalnych, to znaczy mniejszej produkcji testosteronu, po drugie, w mechanizmie psychogennym. Zaburzenie płodności i wynikający z tego brak koncepcji, często prowadzi do zaburzenia relacji partnerskich, a stres związany z diagnostyką andrologiczną często jeszcze ten stres pogłębia. Dlatego wsparcie psychologiczne powinno stać się nieodłącznym elementem standardów postępowania w niepłodności małżeńskiej [43, 44].

Piśmiennictwo

- Aitken R.J.: The human spermatozoon – a cell in crisis? *J. Reprod. Fertil.*, 1999, 115, 1-7.
- Morgentaler A., Stahl B.C., Yin Y.: Testis and temperature: an historical, clinical and research perspective. *J. Androl.*, 1999, 20, 189-195.
- Reicher M., Łasinski W.: Jądro. W: Anatomia człowieka. Bochenek A., Reicher M. (red.), PZWL, Warszawa, 1992, 543-558.
- Jung A., Leonhardt F., Schill W.B. et al.: Influence of the type of undertrousers and physical activity on scrotal temperatures. *Hum. Reprod.*, 2005, 20, 1022-1027.
- Semczuk M., Kurpisz M.: Andrologia. Semczuk M., Kurpisz M. (red.), Wydawnictwa Lekarskie PZWL, Warszawa, 2006.
- Setchell B.P., Tao L., Zupp J.L.: The penetration of chromium-EDTA from blood plasma into various compartments of rat testes, as an indicator of function of the blood-testis barrier, following exposure of the testes to heat. *J. Reprod. Fertil.*, 1996, 106, 125-133.
- Fukui N.: On a hitherto unknown action of heat on rat testicles. *Jpn. Med. World*, 1923, 3, 27-28.
- Moore C.R.: Properties of the gonads as controllers of somatic and psychological characteristics. VIII. Heat application and testicular degeneration: the function of the scrotum. *Am. J. Anat.*, 1924, 34, 337-358.
- Young W.C.: The influence of high temperature on the guinea pig testis: histological changes and effects on reproduction. *J. Exp. Zool.*, 1927, 49, 459-499.
- Jannes P., Spiessens C., Van der Auwera I. et al.: Male subfertility induced by acute scrotal heating affects embryo quality in normal female mice. *Hum. Reprod.*, 1998, 13, 372-375.
- Burfening P.J., Elliott D.S., Eisen E.J. et al.: Survival of embryos resulting from spermatozoa produced by mice exposed to elevated ambient temperature. *J. Anim. Sci.*, 1970, 30, 578-582.
- Hjollund N.H.I., Storgaard L., Ernst E. et al.: The relation between daily activities and scrotal temperature. *Report. Toxicol.*, 2002, 16, 215-221.
- Jung A., Hofstötter J.P., Schuppe H.C. et al.: Relationship between sleeping posture and fluctuations in nocturnal scrotal temperature. *Reprod. Toxicol.*, 2003, 17, 433-438.
- Song G.S. and Seo J.T.: Changes in the scrotal temperature of subject in a sedentary posture over a heated floor. *Int. J. Androl.*, 2006, 29, 446-457.
- Sas M. and Szollosi J.: Impaired spermatogenesis as a common finding among professional drivers. *Arch. Androl.*, 1979, 3, 57-60.
- Bujan L., Daudin M., Charlet J.P. et al.: Increase in scrotal temperature in car drivers. *Hum. Reprod.*, 2000, 15, 1355-1357.
- Bengoudifa B., Mieuisset R.: Thermal asymmetry of the human scrotum. *Hum. Reprod.*, 2007, 22, 2178-2182.
- Jung A., Lindner H.J., Schuppe H.C. et al.: Influence of moderate cycling on scrotal temperature. *Int. J. Androl.*, 2007, 31, 694-700.
- Rock J. and Robinson D.: Effect of induced intrascrotal hyperthermia on testicular function in man. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1965, 93, 793-800.
- Munkelwitz R. and Gilbert B.R.: Are boxer shorts really better? A critical analysis of the role of underwear type in male subfertility. *J. Urol.*, 1998, 160, 1329-1333.
- Figa-Talamanca I., Cini C., Varricchio G.C. et al.: Effects of prolonged automobile driving on male reproductive function: a study among taxi drivers. *Am. J. Ind. Med.* 1996, 30, 750-758.
- Jockenhövel F., Gräwe A., Nieschlag E.: A portable digital data recorder for long-term monitoring of scrotal temperatures. *Fertil. Steril.*, 1990, 54, 694-700.
- Brown-Woodman P.D.C., Post E.J., Gass G.C. et al.: The effect of a single sauna exposure on spermatozoa. *Arch. Androl.*, 1984, 12, 9-15.

24. Sheynkin Y., Jung M., Yoo P.: Increase in scrotal temperature in laptop computer users. *Hum. Reprod.*, 2005, 2, 452-457.
25. Erogul O., Oztas E., Yildirim I. et al.: Effects of electromagnetic radiation from a cellular phone on human sperm motility: an in vitro study. *Arch. Med. Res.*, 2006, 37, 840-843.
26. Wdowiak A., Wdowiak L., Wiktor H.: Evaluation of the effect of using mobile phones on male fertility. *Ann. Agric. Environ. Med.*, 2007, 14, 169-172.
27. Agarwal A., Deepinder F., Sharma R.K. et al.: Effect of cell phone usage on semen analysis in men attending infertility clinic: an observational study. *Fertil. Steril.*, 2008, 89, 124-128.
28. Aitken R.J., Bennetts L.E., Sawyer D. et al.: Impact of radio frequency electromagnetic radiation on DNA integrity in the male germline. *Int. J. Androl.*, 2005, 28, 171-179.
29. Kort H.I., Massey J.B., Elsner C.W. et al.: Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J. Androl.*, 2006, 27, 450-452.
30. Hammoud A.O., Wilde N., Gibson M. et al.: Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil. Steril.*, 2008, 90, 2222-2225.
31. Cooper T.G., Hellenkemper B., Jonckheere J.: Azoospermia: Virtual reality or possible to quantify? *J. Androl.*, 2006, 27, 483-490.
32. Aggerholm A.S., Thulstrup A.M., Toft G.: Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile? *Fertil. Steril.*, 2008, 90, 619-626.
33. Hammoud A.O., Gibson M., Peterson C.M., Hamilton B.D., Carrell D.T.: Obesity and male reproductive potential. *J. Androl.*, 2006, 27, 619-26.
34. Tsai E.C., Matsumoto A.M., Fujimoto W.Y. et al.: Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance, influence of sex hormone-binding globulin and body fat. *Diab. Care*, 2004, 27, 861-868.
35. Giagulli V.A., Kaufman J.M., Vermeulen A.: Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 79, 997-1000.
36. Goyal H.O., Robateau A., Braden T.D. et al.: Neonatal estrogen exposure of male rats alters reproductive functions at adulthood. *Biol. Reprod.*, 2003, 68, 2081-2091.
37. Luboshitzky R., Lavie L., Shen-Orr Z. et al.: Altered luteinizing hormone and testosterone secretion in middle-aged obese men with obstructive sleep apnea. *Obes. Res.*, 2005, 13, 780-786.
38. Sullivan M.E., Thompson C.S., Dashwood M.R. et al.: Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovasc. Res.*, 1999, 43, 658-665.
39. Saradha B., Mathur P.P.: Effect of environmental contaminants on male reproduction. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2006, 21, 34-41.
40. Carreau S., Silandre D., Bois C. et al.: Estrogens: a new player in spermatogenesis. *Folia Histochem. Cytobiol.*, 2007, 45, S5-10.
41. McLachlan J.A.: Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals. *Endocr. Rev.*, 2001, 22, 319-341.
42. Mitchell J.H., Cawood E., Kinniburgh D. et al.: Effect of a phytoestrogen food supplement on reproductive health in normal males. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2001, 100, 613-618.
43. Pook M., Krause W., Drescher S.: Distress of infertile males after fertility workup. A longitudinal study. *J. Psychosom. Res.*, 2002, 53, 1147-1152.
44. Boivin J.: A review of psychosocial interventions in infertility. *Soc. Sci. Med.*, 2003, 57, 2325-2341.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Magdalena Jendraszak
tel.: 61 854 71 67

ANGELIKA KARGULEWICZ, IWONA IGNYŚ

PROBLEM NIEDOŻYWIENIA ORAZ POSTĘPOWANIE DIETETYCZNE U DZIECI Z CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

PROBLEM OF MALNUTRITION AND DIETARY GUIDELINES FOR CHILDREN WITH CROHN'S DISEASE

Pracownia Endoskopii Przewodu Pokarmowego
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: dr hab. n. med. Iwona Ignyś

Streszczenie

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ch. L-C) należy do nieswoistych zapalnych chorób jelit (Inflammatory Bowel Disease – IBD). Jest to grupa przewlekłych chorób o nie do końca poznanej patogenecie. W terapii choroby L-C wyróżnia się leczenie farmakologiczne, żywieniowe oraz chirurgiczne. Chorobie Leśniowskiego-Crohna bardzo często towarzyszy niedożywienie, które manifestuje się niedoborem składników odżywczych, utratą lub niedoborem masy ciała oraz zaburzeniami wzrastania. Niedożywienie stanowi główny problem kliniczny u dzieci z ch. L-C, dlatego też tak bardzo istotną rolę odgrywa prawidłowe leczenie żywieniowe. Wielokrotnie odpowiednio dostosowany schemat codziennej diety przyczynia się do ustąpienia zaostrzenia lub utrzymania remisji oraz poprawy stanu odżywienia pacjenta, co jest niezwykle ważnym aspektem w przypadku rozwijającego się organizmu dziecka.

SŁOWA KLUCZOWE: nieswoiste zapalne choroby jelit, choroba Leśniowskiego-Crohna, niedożywienie, dieta.

Summary

Crohn's disease (CD) belongs to group of inflammatory bowel diseases (IBD). The pathogenesis of inflammatory bowel diseases remains unknown. Therapy for Crohn's disease includes pharmacological, nutritional and surgical treatment. Crohn's disease is closely related to malnutrition occurrence in the form of nutrients deficiency, loss of weight and failure to thrive. Nutritional therapy plays a crucial role in treatment of Crohn's disease since malnutrition is the main clinical problem in children with CD. Well balanced as well as tailored to personal demands daily diet prevents from relapse, promotes remission of the disease and leads to improvement in nutritional status which is crucial for child development.

KEY WORDS: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, malnutrition, diet.

Wstęp

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ch. L-C) należy do nieswoistych zapalnych chorób jelit (Inflammatory Bowel Disease – IBD) i może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej do odbytu [1]. Procesowi zapalnemu często towarzyszy powiększenie węzłów chłonnych kręzki jelita i jej zapalne nacieczenie. W 35–70% przypadków choroba obejmuje tylko jelito cienkie, natomiast połowa przypadków dotyczy jelita krętego i grubego. Istotną cechą kliniczną choroby L-C są trudne do przewidzenia okresy zaostrzeń i remisji. Objawy kliniczne pojawiają się najczęściej między 20. a 30. rokiem życia, jednak co czwarte zachorowanie rozpoczyna się w okresie dziecięcym. Choroba trwa bardzo często przez wiele lat, doprowadzając wielokrotnie do niedożywienia, a w skrajnych przypadkach do wyniszczenia organizmu [2].

W terapii choroby L-C wyróżniamy leczenie farmakologiczne, żywieniowe oraz chirurgiczne. Istotną rolę odgrywa także psychoterapia, która stanowi swego rodzaju dopełnienie leczenia, pozwalające pacjentowi na optymalne funkcjonowanie w środowisku społecznym. Celem leczenia jest uwolnienie pacjenta od dolegliwości,

a w przypadku dzieci także zapewnienie im prawidłowego rozwoju fizycznego, w tym również prawidłowego przebiegu procesu dojrzewania płciowego [3].

Nieodzownym elementem terapii ch. L-C jest leczenie żywieniowe. Żywnienie odgrywa bardzo ważną rolę ze względu na jeden z głównych problemów, jaki towarzyszy chorobie L-C, czyli niedożywienie.

Formą terapii, stosowaną w leczeniu choroby L-C jest także leczenie chirurgiczne, które ma na celu złagodzenie dolegliwości, naprawę powikłań, poprawę funkcji narządów, prewencję rozwoju zmian nowotworowych oraz poprawę jakości życia. Podstawowe wskazania do leczenia operacyjnego to ostre stany zagrożenia życia (*colitis fulminans*, *megacolon toxicum*), oporność na leczenie zachowawcze i powikłania, takie jak: niedrożność, ropień wewnątrztrzewnowy, przetoka wewnętrzna oraz przetoka zewnętrzna.

Niedożywienie u dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Chorobie Leśniowskiego-Crohna bardzo często towarzyszy niedożywienie, które manifestuje się niedobo-

rem składników odżywczych, utratą lub niedoborem masy ciała oraz zaburzeniami wzrastania, w tym opóźnieniem dojrzewania płciowego u ok. około 10 % dzieci z chorobą L-C [4–6]. Przyczyn wystąpienia niedożywienia jest bardzo wiele. Należy do nich między innymi niedostateczna podaż pożywienia, która wynika z obniżenia spożycia pokarmów w następstwie słabego łaknienia. Niektórzy autorzy (w tym m.in. Ryżko i Socha) wiążą ten problem z niedoborami cynku, na które cierpi około 20-50% osób z chorobą L-C [7–9]. Inną z przyczyn niedożywienia może być działanie jatrogenne, spowodowane u wielu pacjentów stosowaniem diety eliminacyjnej, bez racjonalnych powodów.

Istotną rolę w wywoływaniu niedożywienia odgrywa również zespół złego wchłaniania, spowodowany obniżeniem powierzchni chłonnej jelita w następstwie mniej lub bardziej nasilonego zaniku kosmków jelitowych, obecnością przetok lub częściowego usunięcia jelita u pacjentów z powikłaną chorobą L-C. Problem stanowi również przerost flory bakteryjnej jelita cienkiego w wyniku niesprawnej, zapalnie zmienionej zastawki Bauchina z następowym nasileniem zapalenia i zmianami wysiękowymi oraz pogrubieniem warstwy wody nieruchomej (unstirred water). Zespół złego wchłaniania może być również spowodowany obniżeniem puli kwasów żółciowych.

Znaczny wpływ na wystąpienie niedożywienia mają również interakcje leków ze składnikami pożywienia. I tak na przykład sulfasalazyna (podstawowy lek stosowany w nżj), utrudnia wchłanianie kwasu foliowego, a steroidy z kolei upośledzają jelitową resorpcję wapnia.

Kolejny, równie istotny problem stanowi zwiększone zapotrzebowanie energetyczne u dzieci z chorobą L-C. Należy pamiętać, iż u dzieci tych oprócz konieczności pokrycia podstawowego wydatku energetycznego oraz dostarczenia energii potrzebnej do wzrostu, należy pokryć zwiększone zapotrzebowanie, które powstaje na skutek zakażenia, stanów gorączkowych, strat jelitowych oraz niedostatecznego wchłaniania jelitowego.

Niedożywienie występujące u 20–85% chorych jest także głównym objawem ostrej fazy choroby L-C, a ok. 20% pacjentów wykazuje niedożywienie typu kwashiorkor, wymagające żywienia pozajelitowego [10].

Poważnym powikłaniem wynikającym z niedożywienia jest zaburzenie wzrastania, którego przyczyną upatruje się również w długotrwałej steroidoterapii oraz prawdopodobnie bezpośrednim hamującym wpływie cytokin prozapalnych uwalnianych ze zmienionej zapalnie błony śluzowej jelita. Sytuacja ta zmierza do ograniczenia wydzielania insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1, co z kolei prowadzi do zahamowania wzrastania [5]. Zapobiec temu może kontrolowanie procesu zapalnego w obrębie jelita, a także prowadzenie adekwatnego leczenia żywieniowego.

Bardzo ważne jest zatem określenie stanu odżywienia pacjenta, ocena masy i długości ciała. W tym celu stosuje się m.in. wskaźnik Cole'a, zalecany do długofalowej obserwacji, aczkolwiek jako bardziej przydatny

określany jest wskaźnik PCDAI (wg Hyamsa w modyfikacji Ryżki i Wojnarowskiego) [7].

Sposób żywienia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Brak wiedzy dotyczącej racjonalnego żywienia w chorobie L-C prowadzi często do popełniania błędów żywieniowych, co z kolei przekłada się na wydłużenie czasu leczenia oraz brak poprawy stanu zdrowia pacjenta [12].

Właściwa dieta doustna polega na ograniczeniu podaży surowych owoców i warzyw, w szczególności takich, które zawierają znaczne ilości błonnika, jak np. fasolka, kapusta, kalafior, jabłka, czereśnie, rzodkiewki. Ograniczeniu, w zależności od osobniczej tolerancji, podlega mleko i produkty mleczne bogate w laktozę [13].

Mając na uwadze poprawę stanu zdrowia oraz efektywność leczenia, należy stosować się do wyżej wymienionych zasad. Reguły te powinny być w szczególności przestrzegane w placówkach leczenia zbiorowego, które zapewniają całodzienne wyżywienie. W miejscach takich leczenie żywieniowe powinno stanowić integralną część procesu terapeutycznego i przynosić pozytywne efekty lecznicze. Przeszkodą w osiągnięciu prawidłowego stanu zdrowia oraz remisji jest samodożywianie się pacjentów zarówno w placówkach ochrony zdrowia, jak i nieprzestrzeganie zasad racjonalnego żywienia w warunkach domowych [12]. Tabela 1. przedstawia produkty dozwolone i zabronione w ch L-C [13, 14].

Tabela 1. Produkty dozwolone i zabronione w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Table 1. Recommended and contraindicated food products for children with Crohn's disease

Produkty dozwolone	Produkty zabronione
Szynka, poledwica, parówki	Kabanosy, krakowska sucha, kiełbasa wiejska
Kura gotowana, mięso gotowane	Kura smażona, mięso smażone
Zupa jarzynowa, rosół	Zupa ogórkowa
Pomidory	Konserwy, ogórki, rzodkiewki, fasolka szparagowa, kapusta, kalafior
Mandarynki, grapefruity, pomarańcze, banany	Gruszki, czereśnie, jabłka surowe, winogrona
Galaretki owocowe, herbatniki, biszkopty, bułki	Drożdżówki, naleśniki, placki, lody
Woda mineralna niegazowana, soki owocowe i warzywne	Kawa, piwo, woda mineralna gazowana
Jogurt	Ser żółty

Wyniki badań Hyżyka i Szczepaniaka wykazały, że przeważająca liczba pacjentów nie przestrzega reżimu dietetycznego poprzez dożywianie się. Pacjenci najczęściej wybierają produkty zabronione w chorobie L-C. Preferowane pokarmy to: gruszki, czereśnie, jabłka surowe, winogrona, rzodkiewki, ogórki, fasolka szpara-

gowa, kapusta, kalafior, woda mineralna gazowana, ser żółty, kabanosy, kielbasa krakowska sucha i wiejska, drożdżówki, lody, kawa oraz piwo. Produkty te nasilają ruchy robaczkowe jelit, powodują wzdęcia, przyczyniają się do pogłębienia objawów chorobowych i wpływają na przedłużenie pobytu chorego w szpitalu [13].

Dieta pacjentów w warunkach domowych także jest pełna nieprawidłowości, które znajdują odzwierciedlenie w ich stanie zdrowia. Wyniki badań Grejty i Iłowa wykazały, że pacjenci bardzo często spożywają nadmierne ilości tłuszczu i nasyconych kwasów tłuszczowych, niskie jest natomiast spożycie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych [12]. Zaobserwowano również, że nadmierne spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych, przy niskiej podaży jedno- i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, zwłaszcza z rodziny omega-3, jest niekorzystne i zaostrza przebieg choroby [15].

Badania Grejty i Iłowa wykazały, że pacjenci z chorobą L-C bardzo często nie tolerują przetworów zbożowych ze względu na zawarty w nich błonnik, który może powodować dolegliwości. Eliminacja z diety produktów zbożowych, będących bogatym źródłem miedzi, prowadzi do powstawania jej niedoborów. Ponadto zboża dostarczają znaczne ilości witamin z grupy B. Dlatego też u chorych stwierdza się niską podaż witaminy B1 i B2. Istotny problem stanowi także niski udział energii pochodzącej z węglowodanów [12].

Brak edukacji w zakresie diety może być przyczyną wystąpienia poważnych błędów żywieniowych, co z kolei przekłada się na pogorszenie stanu zdrowia, kondycji psychofizycznej i gorszy przebieg choroby. Z tego powodu bardzo dużą wagę przykładają się do nauczania pacjentów prawidłowego postępowania dietetycznego, szczególnie w zakładach opieki zdrowotnej.

Żywnienie drogą doustną

Żywnienie doustne jest dla dzieci najbardziej fizjologicznym sposobem podaży pokarmu, gdyż odbywa się drogą naturalną i stymulująco działa na regenerację nabłonka jelitowego. Powinno być stosowane u chorych ze stanem zapalnym jelit o niezbyt dużym nasileniu lub z niewielkim stopniem niedożywienia.

Dieta dzieci chorych w okresie remisji nie odbiega w znacznym stopniu od zwykłej stosowanej u dzieci zdrowych. Bardzo ważnym czynnikiem jest uwzględnienie upodobań kulinarnych pacjentów, co pozwala na osiągnięcie zamierzonego celu w postaci przyjmowania zarówno odpowiedniej ilości, jak i również jakościowo cennego pokarmu [16].

Niezwykle istotne jest zapewnienie odpowiedniej podaży kalorii oraz wszystkich niezbędnych składników pokarmowych w odpowiednich ilościach. Postuluje się, aby dieta w okresie remisji pokrywała zapotrzebowanie energetyczne na poziomie 100–150%, natomiast białko powinno być dostarczane w ilości od 1,5 do 3,0 g/kg, w zależności od stopnia niedożywienia chorego. Należy

zaznaczyć, że im większe jest niedożywienie tym wyższe powinno być pokrycie energetyczne i białkowe. Odpowiednia podaż kalorii i białka jest niezbędna, gdyż niedostateczny dowóz materiału kaloryczno-białkowego może prowadzić do zaburzeń regeneracyjnych w strukturze kosmków jelita cienkiego, aż do ich zaniku włącznie. W badaniach przeprowadzonych na 10 dzieciach z chorobą L-C, zanik kosmków jelitowych różnego stopnia stwierdzono u 9 z nich [17]. U pacjentów z prawidłową masą ciała wartość energetyczna i poziom białka w całodziennej racji pokarmowej zazwyczaj nie odbiegają od norm zarezerwowanych dla dzieci zdrowych [7, 16].

W celu optymalizacji żywienia zaleca się obliczenie wydatku energetycznego dziecka, niezbędnego do utrzymania funkcji życiowych oraz prawidłowego działania enzymów i narządów [1]. Oceny podstawowego wydatku energetycznego można dokonać na podstawie badania kalorymetrycznego, które polega na pomiarze spoczynkowego wydatku energetycznego (SWE), nieco wyższego od podstawowego lub też stosuje się wzory matematyczne [18]. Wzory SWE zostały opracowane dla osobników różnych ras oraz pochodzących z różnych kontynentów i z powodzeniem znajdują również zastosowanie w pediatrii:

chłopcy < 3 lat: $0,0007 MC + 6,349 W - 2,584$ (MJ/dzień);
chłopcy 3–10 lat: $0,082 MC + 0,545 W + 1,736$ (MJ/dzień);

chłopcy 10–18 lat: $0,068 MC + 0,574 W + 2,157$ (MJ/dzień)

dziewczynki < 3 lat: $0,068 MC + 4,281 W - 1,73$ (MJ/dzień)

dziewczynki 3–10 lat: $0,071 MC + 0,677 W + 1,533$ (MJ/dzień)

dziewczynki 10–18 lat: $0,035 MC + 1,948 W + 0,837$ (MJ/dzień)

MC – masa ciała (kg); W – wysokość (m); MJ – megadżul

Przystępując do planowania leczenia żywieniowego, należy określić dzienne całkowite potrzeby energetyczne chorego. Otrzymany wynik należy pomnożyć przez współczynnik 1,2–1,4, w zależności od stanu klinicznego i poziomu aktywności chorego [1, 19]. Należy zwrócić uwagę na fakt, że zapotrzebowanie energetyczne zmienia się w zależności od zaistniałej sytuacji klinicznej. Po niewielkim urazie lub operacji wzrasta o 10%, w czasie zakażenia odnotowuje się wzrost o 25–50%, a na przykład rozległe oparzenia mogą prowadzić do wzrostu zapotrzebowania nawet o 50–100% [20]. W celu zwiększenia masy ciała o 1 kg, konieczne jest dostarczenie dodatkowo 7 000 kcal, ponad aktualne zapotrzebowanie energetyczne. Metody uzyskania przyrostu masy ciała powinny być indywidualnie ustalane z lekarzem lub dietetykiem. W tym przypadku korzystne mogą okazać się płynne diety przemysłowe. Ponadto dieta bogata w błonnik, wysokokaloryczna, bogatobiałkowa, ale uboga w cukier, ma pozytywny wpływ na przyrost masy ciała [21].

Populacyjnie często dochodzi do nietolerancji mleka oraz jego produktów, za co może być odpowiedzialna

obniżona aktywność laktazy w błonie śluzowej jelita cienkiego. Zaistniała sytuacja prowadzi do upośledzenia trawienia dwucukrów i niektórych peptydów, a tym samym wzmacnia procesy fermentacyjne niestrawionych pokarmów, prowadząc do nasilenia biegunki, a co za tym idzie dalszej utraty białek, elektrolitów oraz pierwiastków śladowych. Objawy nietolerancji dwusacharydów dotyczą najczęściej laktozy, co związane jest z lokalizacją laktazy, jej wysoką specyficznością w stosunku do substratu, jak i niską aktywnością w stosunku do innych dwusacharydów [17]. Z przetworów mlecznych na ogół dobrze tolerowane są: jogurt, kefir oraz sery twarogowe, gdyż produkty te charakteryzują się niższą zawartością laktozy aniżeli mleko słodkie. Pacjenci, którzy nie tolerują mleka i nabiału mogą także zmniejszyć nietolerancję laktozy przyjmując preparaty laktazy, takie jak: Lactaid (oczyszczony enzym uzyskiwany z drożdży) lub Lactosanol, które uważane są za suplementy diety [21, 22].

Do innych produktów, których chorzy często nie tolerują należą: kiszona kapusta, kalafior, grzyby, rośliny strączkowe, śledzie marynowane, wędliny, sery, czekolada, truskawki, pomidory wraz ze skórą i produkty zawierające zagęstniki (karagen) [23]. Niepokojące objawy mogą również wystąpić po spożyciu napojów gazowanych oraz kofeiny. Dodatkowo wielu pacjentów źle toleruje cukier, który zwiększa w jelicie przepuszczalność śluzówki, prawdopodobnie powodując większe wchłanianie toksyn i alergenów. Ponadto miód, syrop, soki zagęszczone oraz substytuty cukru, do których należy: fruktoza, sorbitol, ksylitol, izomaltoza, powodują niepożądane skutki u pacjentów źle tolerujących cukier rafinowany [19]. Dobrze tolerowane są pokarmy łatwostrawne, takie jak: zielona sałata, jabłka starte i pozbawione skórki oraz marchew.

Dane dotyczące podaży błonnika są dosyć kontrolersyjne. Okazało się, że dieta bogato- lub ubogobłonnikowa może wywierać korzystny wpływ u dzieci z ch L-C w zależności od postaci choroby. Idąc tym tropem wykazano, że dieta ubogobłonnikowa mogłaby być wskazana u pacjentów z zagrożeniem niedrożnością jelita, czego przykładem jest postać związana z przewężeniami. Wówczas należy unikać pokarmów bogatych w błonnik, takich jak: skórki jabłek, pomidorów i papryki, sałata, kapusta, szparagi, skorzonera, szpinak, botwina (liście buraków), owoce cytrusowe oraz owoce zawierające pestki, pieczarki konserwowe i ogórki [21]. Natomiast dieta bogatobłonnikowa (banany, pełnoziarniste pieczywo tostowe, grube kasze, kukurydza, warzywa korzeniowe, suszone owoce) wywołuje korzystny efekt u pacjentów z biegunkową postacią choroby, gdyż powoduje zmniejszenie częstości wypróżnień. Na podstawie badań retrospektywnych pacjentów z chorobą L-C wykazano, że zastosowanie diety bogatobłonnikowej doprowadziło do skrócenia czasu hospitalizacji i zmniejszyło konieczność operacji, ponadto u żadnego z pacjentów nie obserwowano zapań [5]. Szczególnie godne polecenia są tarte jabłka, zmiksowane banany lub marchewka, otręby z nasion babki jajowatej oraz inulina [21]. Reasumując, należy zalecać umiarkowane spożywanie produk-

tów bogatobłonnikowych, dostosowując je do postaci choroby. Podczas zaostrzeń, w technice kulinarnej bardzo korzystne jest stosowanie przecierania i rozdrabniania pokarmów, ich dłuższe gotowanie oraz usuwanie skórek i pestek z warzyw i owoców. W wyniku wyżej wskazanych zabiegów otrzymujemy pokarmy o obniżonej zawartości błonnika pokarmowego, które w mniejszym stopniu działają drażniąco na przewód pokarmowy.

Z uwagi na profilaktykę kamicy szczawianowej w chorobie L-C, postuluje się, aby ograniczyć spożycie produktów zawierających duże ilości kwasu szczawowego, a zwiększyć podaż wapnia oraz uwzględnić w jadłospisie kwasy tłuszczowe o średniej długości łańcucha (MCT) [3, 21].

Podaż preparatów wielowitaminowych jest powszechnie zalecana u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit [5]. Szczególną uwagę należy zwrócić na kwas foliowy i witaminy z grupy B, ze względu na stosowaną farmakoterapię. Dzieci z chorobą zapalną jelit powinny otrzymywać stałą suplementację witaminy D w ilości 400 j.m./dzień oraz wapni w ilości pokrywającej dzienne zapotrzebowanie. Jest to niezwykle istotne przy zwiększonym ryzyku zaburzeń kostnienia i ubytku masy kostnej. Suplementacji wymagają także niedobory cynku, potasu oraz magnezu [1, 19]. Niedobór cynku można uzupełnić stosując suplementację diety w postaci tabletek i kapsulek lub wlewów dożylnych (jako jeden ze składników żywienia pozajelitowego). Cynk ma pozytywny wpływ na przebieg procesu zapalnego i wzmocnienie układu odpornościowego organizmu. Niedobór cynku może być odpowiedzialny za trudne do opanowania biegunki. Uzupełnienie niedoboru cynku najczęściej korzystnie wpływa na poprawę jakości stolców. Pokarmy bogate w cynk to mięso, podroby oraz ostrygi [17, 21, 24, 25].

Przy niewielkich oznakach niedożywienia (dolne wartości norm w siatkach centylowych lub współczynnik Cole'a 85–90%, względnie mierne wykładniki stanu zapalnego) zaleca się dodatek do diety jednego z polimerycznych preparatów ubogo- lub bezresztkowych zawierających białko mleka lub soi, złożone węglowodany oraz tłuszcze MCT [7]. W wyżej wymienionym przypadku do dyspozycji są takie preparaty, jak: Nutridrink, Salvimulsin, Nutramigen, Ensure, Ensure Plus, Enrich, Nutrison, Osmolite, Survimed, Fresubin, Clinitec, Terapin [3, 26]. Przykładowo, przy zastosowaniu preparatu Nutridrink jako uzupełnienia diety, należy podawać od 1–4 opakowań na dzień (300–1200 kcal), pamiętając, że produkt należy pić powoli (1 opakowanie od 30 minut do 1 godziny) między posiłkami [27]. Należy zaznaczyć, że gorsze efekty leczenia dietetycznego uzyskuje się przy dystalnej lokalizacji zmian w chorobie L-C [16].

Podsumowanie

Choroba Leśniowskiego-Crohna charakteryzuje się przewlekłym procesem zapalnym, który może obejmować każdy odcinek przewodu pokarmowego, począwszy od przelyku, a skończywszy na odbycie. W leczeniu zalecana

jest terapia kompleksowa, obejmująca farmakoterapię, dietoterapię, psychoterapię, a niekiedy w określonych sytuacjach klinicznych leczenie chirurgiczne. U pacjentów z chorobą L-C bardzo często konieczne jest wprowadzenie modyfikacji odnośnie stosowanej diety ze względu na występujące nietolerancje. Podawana dieta powinna być zrównoważona pod względem dowozu energii oraz składników odżywczych. Wielokrotnie odpowiednio dostosowany schemat codziennej diety przyczynia się do ustąpienia zaostżeń lub utrzymania remisji oraz poprawy stanu odżywienia pacjenta, co jest niezwykle ważnym aspektem ze względu na duże ryzyko niedożywienia, szczególnie niebezpieczne w przypadku rozwijającego się organizmu dziecka.

Piśmiennictwo

1. Książek J.: Leczenie żywieniowe i farmakologiczne zapalnej choroby jelit. *Lecz. Żyw. Met.*, 2005, 1, 1, 15-22.
2. Tuszewski M.: Kompendium gastroenterologii praktycznej dla lekarzy i studentów. Tuszewski M. (red.), Cornetis, Wrocław, 1995
3. Krzesiek E.: Postępy w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit. *Nowa Pediatr.*, 2002, 3, 30, 179-184.
4. Kierkuś J., Ryżko J.: Leczenie żywieniowe w nieswoistych zapaleniach jelit u dzieci. *Pediatr. Współcz. Gastroenterol. Hepatol. Żyw. Dziecka*, 2004, 6, 195-197.
5. Kobelska-Dubiel N., Cichy W.: Leczenie żywieniowe w nieswoistych chorobach zapalnych jelit u dzieci: za i przeciw. *Pediatr. Współcz.*, 2006, 8, 1, 33-35.
6. www.nfz.gov.pl
7. Ryżko J.: Nieswoiste zapalenia jelit u dzieci. *Stand. Med. Lek. Pediatr.*, 2002, 2, 7/8, 46-52.
8. Ryżko J., Socha P.: Lipidy w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit. *Pediatr. Współcz. Gastroenterol. Hepatol. Żyw. Dziecka*, 1999, 1, 2/3, 115-119.
9. Drozd-Krzemień E., Marcinkowska-Suchowierska E.: Metabolizm cynku (Zn) w niektórych chorobach układu trawienia. *Prz. Lek.*, 1991, 48, 6, 475-478.
10. Szczygieł B.: Leczenie żywieniowe w chorobie Leśniowskiego-Cohna. *Gastroenterol. Pol.*, 1997, 4, 3, 241- 244.
11. Lochs H., Kunecki M.: Leczenie żywieniowe w chorobach zapalnych jelit. W: *Podstawy Żywienia Klinicznego*. Sobotka L. (red.) PZWL, Warszawa, 2007, 314-321.
12. Grejta H., Iłow R.: Ocena sposobu żywienia pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit. *Żyw. Człow. Met.*, 2007, 34, ¾, 1154-1159.
13. Hyżyk A., Szczepaniak W.: Wpływ samodożywiania na efektywność leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Now. Lek.*, 1999, 68, 4, 357-363.
14. Demling L.: Terapia przewlekłych schorzeń zapalnych jelit. *Now. Lek.*, 1994, 63, 3, 6-12.
15. Esteve-Kornas M., Gasull M. A.: Abnormal fatty acid status in patients with Crohn's disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2001, 73, 661-663.
16. Ryżko J.: Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci. *Pediatr. Współcz.*, 2005, 7, 4, 285-289.
17. Grzybowska K.: Leczenie żywieniowe w nieswoistych zapaleniach jelit u dzieci. *Pediatr. Współcz.*, 2007, 9, 150-162.
18. McClave S.A., Snider H.L.: Use of indirect calorimetry in clinical nutrition. *Nutr. Clin. Pract.*, 1992, 5, 7, 207-221.
19. Kierzkiewicz M., Stepień B.: Leczenie nieswoistych zapalnych chorób jelit. *Nowa Klin. Gastroenterol.*, 2002, 7, 2, 226-230.
20. Baczeńska-Mazurkiewicz D., Rydzewska G.: Leczenie żywieniowe w gastroenterologii. *Nowa Klin.*, 2007, 14, 743-748.
21. Müller-Nothmann S.D.: Żywnienie w nieswoistych zapaleniach jelit. W: Falk Foundation, Freiburg, 2007, 4-58.
22. Ciborowska H.: Żywnienie w chorobie Leśniowskiego-Crohna. W: *Dietetyka. Żywnienie Zdrowego i Chorego Człowieka*. Wońska E. (red.), PZWL, Warszawa, 2007, 354-355.
23. Wichan P., Krawiel A.: Zasady Leczenia zachowawczego choroby Leśniowskiego-Crohna. *Lek. Wojsk.*, 1996, 9-10, 5, 552-557.
24. Grzymisławski M., Linke K.: Żywnienie w wybranych chorobach przewodu pokarmowego. W: *Żywnienie Człowieka Zdrowego i Chorego*. Hasik J., Gawęcki J. (red.), PWN, Warszawa, 2005, 187-196.
25. Krawczyński M.: Norma kliniczna w pediatrii. Krawczyński M. (red.), PZWL, Warszawa, 2005, 220-260.
26. Ryżko J.: Postępowanie dietetyczne w nieswoistych zapaleniach jelit. *Prz. Pediatr.*, 1997, 27, 1, 52-54.
27. www.nutricia.com.pl

Adres do korespondencji:

Angelika Kargulewicz
tel.: 668 541 699
e-mail: angelikak610@gmail.com

ELŻBIETA STUDZIŃSKA-SROKA

HISTORIA BADAŃ NAD POROSTAMI

RESEARCH ON LICHEN: A HISTORY

Katedra i Zakład Farmakognozji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Irena Matławska

Streszczenie

Porosty znane były już w Starożytności. W drugiej połowie XIX wieku niemiecki uczone Schwendener wysunął hipotezę, że są to organizmy złożone z komórek glonu (fotobionta) i grzyba (mikobionta). Z czasem teoria ta została przyjęta, jednak rodzaj wzajemnej relacji pomiędzy wspomnianymi komponentami nie jest jasny do dziś. Porosty od dawna wykorzystywano w medycynie tradycyjnej, jednakże ich stosowanie nie było podparte badaniami naukowymi. Pierwsze prace nad izolacją związków z porostów sięgają początku XIX wieku. Identyfikacja otrzymywanych wówczas substancji była niezwykle trudna. Wiedza na temat budowy i właściwości chemicznych metabolitów, porostów, pojawiała się stopniowo w miarę rozwoju kolejnych technik analizy chemicznej. Pierwsze badania aktywności biologicznej związków obecnych w porostach przeprowadzono pod koniec XIX wieku. Przedmiotem zainteresowania stało się głównie działanie przeciwdrobnoustrojowe i toksyczność porostów, a także izolowanych z nich substancji.

SŁOWA KLUCZOWE: porosty, historia lichenologii, medycyna tradycyjna, badania porostów.

Summary

Lichens were known already in Antiquity. In the second half of the nineteenth century German scientist Schwendener hypothesized that lichens are composed of two types of organisms: algae (fotobiont) and fungus (mycobiont). With time, this theory has been adopted, but the kind of mutual relationship between the components is not clear to this day. For a long time lichens have been used in traditional medicine, but their use was not supported by scientific studies. The first work on the isolation of compounds from lichens date back to the early nineteenth century. At that time the identification of the substance was extremely difficult. Knowledge of the structure and chemical properties of isolated compounds have appeared gradually with development of new techniques of chemical analysis. The first studies of biological activity of lichen substances were carried out at the end of the nineteenth century and focused mainly on antimicrobial activity as well as toxicity of lichens and isolated compounds.

KEY WORDS: lichens, history of lichenology, folk medicine, studies on lichens.

Wstęp

Termin „lichenes” wywodzi się z języka greckiego i został wprowadzony przez Teofrasta w IV wieku przed naszą erą. Dziś wydaje się, że używano go do określania nie tylko porostów, lecz organizmów przypominających wyglądem strup lub liszaj.

W Starożytności nazwa „lichenes” stosowana była również dla określenia mchów, głównie wątrobowców. Tylko dwie wymienione przez Teofrasta nazwy Rocella i Usnea dotyczyły porostów. Były to jednak inne niż współcześnie rodzaje [1–3].

Porosty przez wieki zaliczane były do królestwa roślin. Dopiero dokładniejsze badania ich struktury anatomicznej pozwoliły na stopniową modyfikację utrwalanych latami poglądów.

Obecnie uważa się, że porosty powstają w wyniku nawiązania relacji pomiędzy autotroficznym komponentem zielonym (glonem lub sinicą, tzw. fotobiontem) a heterotroficznym komponentem grzybowym (tzw. mikobiontem). Stosunek między glonem i grzybem ma charakter stabilnej, samowystarczalnej asocjacji [4–6].

Od świata roślin do świata grzybów

Porosty były znane już w Starożytności. Piśmiennictwo wskazuje, że do wieku XVII opisywano je razem z mszakami (Lichen i Mucus), natomiast pierwsze publikowane dane dotyczące porostów pochodzą z okresu Renesansu [3, 7]. Historię badań nad porostami w szerokim zakresie zajął się H.R. Des Abbayes. Ten francuski botanik, profesor Uniwersytetu w Rennes, wyróżnił cztery okresy rozwoju wiedzy o porostach: pierwszy – od ukazania się dzieła Tourneforta pt. „Éléments de botanique ou méthode pour connaître les plantes” (1694) do badań Achariusa (1789), drugi – od Achariusa do osiągnięć De Notarisa, trzeci – do odkrycia przez Schwendenera w 1867 roku podwójnej natury porostów oraz czwarty – tzw. okres współczesny [1, 8]. J. P. de Tournefort jako pierwszy widział różnicę między uważanymi do tej pory za tożsame, organizmami Mucus i Lichen. Choć wyniki jego badań wniosły wiele zmian w postrzeganie porostów, jednak proponowany przez Tourneforta podział nie był pozbawiony wad i w miarę postępu w lichenologii ulegał zmianom. Kolejne lata były okresem prac: Micheliniego (Włochy), Dilleniusa (Niemcy) i Linneusza (Francja) [1, 2, 9].

Niezwykle ważnym w badaniach porostów był przełom wieku XVIII i XIX. Porostami zainteresował się wówczas Erik Acharsius, szwedzki botanik, wraz z którym, jak się powszechnie uważa, narodziła się prawdziwa lichenologia. Jego zasługą jest stworzenie klasyfikacji porostów, opartej na ich niejednorodnej budowie morfologicznej oraz obserwacji różnic w organach rozmnażania. Zaprezentował ją w jednym z największych swoich dzieł pt. „Lichenographia universalis”. Acharius wprowadził również liczne pojęcia stosowane do dzisiaj w opisywaniu plechy porostów, a jego nazwisko było wielokrotnie używane w stosowanym nazewnictwie [1, 2, 10].

Ważnym wydarzeniem w dziejach nauki było wynalezienie mikroskopu. W lichenologii jako pierwszy użył go w latach 40. XIX wieku włoski uczony de Notarius. Pozwoliło to na dokładniejszą obserwację anatomii plechy i miało duże znaczenie w ustaleniu budowy niedostrzegalnej przy pomocy lupy [1].

Znaczące są również osiągnięcia Williama Nylandera. Urodzony w Finlandii a żyjący w Paryżu botanik, wyróżnił aż 3000 gatunków porostów i był autorem pierwszego katalogu opisującego taksony występujące we Francji i Algierii. Jego zasługą było też odkrycie specyficznych reakcji zachodzących pomiędzy wybranymi odczynnikami chemicznymi i plechami porostów, których barwny rezultat posłużył do rozpoznawania analizowanych taksonów.

Nylander zapisał się również w lichenologii jako pionier badań lichenindykacyjnych. Jako pierwszy zauważył, prowadząc obserwacje w Ogrodzie Luksemburskim w Paryżu, związek pomiędzy zanieczyszczeniem środowiska a różnorodnością gatunkową porostów. Później, zwłaszcza w obliczu rosnącego uprzemysłowienia, tematem tym zainteresowano się dogłębniej i zaczęto traktować porosty jako bioindykatory czystości powietrza [1, 2, 11].

Zwrotem w pracach nad porostami była hipoteza Schwendenera z 1867 roku, która zakładała, że porosty to organizmy o dualistycznej naturze, zbudowane z dwóch komponentów: glonu i grzyba. Pogląd ten spotkał się początkowo z oporem środowiska naukowego. Jednak w miarę pojawiania się kolejnych dowodów na istnienie tej złożonej struktury, odkrycie Schwendenera zostało zaakceptowane przez kręgi botaników [2, 12]. Ustalenie typu zależności panującej między komponentami porostowymi nie było zadaniem łatwym. Schwendener twierdził, że grzyb pasożytuje na glonie.

Z takim ujęciem problemu nie zgadzał się współczesny mu de Barry, który nazwał stosunek panujący pomiędzy glonem a grzybem symbiozą. Coraz większa wnikliwość uczonych zapoczątkowała okres badań relacji między dwoma tworzącymi plechę porostu organizmami. Na przestrzeni kolejnych lat, pojawiło się wiele hipotez, próbujących wyjaśnić to zagadnienie. Pomimo licznych teorii temat ten do dzisiaj budzi wiele dyskusji [1, 2].

Aby udowodnić słuszność tezy o dualistycznej naturze porostów, uczeni rozpoczęli próby syntezy organizmu porostu z jego składowych komponentów. Pierwsze tego typu

prace zostały podjęte w latach 70. XIX wieku. Sukces w tej materii potwierdził teorię Schwendenera [2].

Badania nad porostami podejmowano coraz chętniej. Tworzono nowe klasyfikacje porostów uwzględniające różne elementy ich budowy. Przełomowym wydaje się być zaproponowany przez Zahlbrucknera (1907) system filogenetyczny, którego podstawę stanowiła klasyfikacja grzybów. Uważał on porosty za podklasę, będącą na równi z workowcami (Ascomycetes) i podstawczakami (Basidiomycetes). To bliskie dzisiejszemu, lecz ciągle jeszcze błędne założenie trwało niemal przez cały XX wiek [12, 13].

Medycyna tradycyjna

W medycynie ludowej porosty wykorzystywano od dawna. W Egipcie już w XVIII wieku p.n.e. stosowano w celach leczniczych *Evernia furfuracea* (syn. *Pseudevernia furfuracea*). W starożytnej Grecji Hipokrates zalecał *Usnea barbata* w chorobach kobiecych, natomiast nieco później Dioskurydes zachwalał działanie tego samego porostu w takich problemach, jak: bezsenność, wymioty, biegunki, żółtaczkę. Traktował go także jako surowiec zapobiegający krwotokom i poronieniom. W literaturze pojawiają się również wzmianki o wykorzystywaniu porostów przez Teofrasta, Pliniusza czy Galena [7, 14].

W dawnych czasach leczono wykorzystując zasadę „*similia similibus*”, zgodnie z którą w niedomaganiach konkretnego narządu lub układu stosowano lek przypominający go kształtem. W przypadku porostów dowodem takich poglądów jest wykorzystywanie: *Lobaria pulmonaria* (porost przypominający kształtem płuca) w leczeniu dolnych dróg oddechowych, *Parmelia sulcata* (przywodzącej na myśl struktury mózgu) w urazach czaszki oraz *Xanthoria parietina*, *X. polycarpa*, *Cetraria pinastri* (porosty o intensywnie żółtej barwie) w przypadku żółtaczki [15–17].

Plecha porostów w celach leczniczych stosowana była zewnętrznie (na rany, owrzodzenia) lub wewnętrznie (jako środki doustne, przygotowywane najczęściej w formie: wodnych naparów, odwarów, bądź sproszkowanej). W medycynie chińskiej jako środek wykrztuśny stosowano *Usnea longissima* (tzw. „Sun-Lo”), natomiast w leczeniu owrzodzeń wykorzystywano ją w postaci proszku. Porosty z rodzaju *Usnea* znalazły swoje miejsce również w medycynie malajskiej. Malajowie używali ich w leczeniu infekcji górnych dróg oddechowych oraz jako środek wzmacniający. Arabowie, w przypadku powiększonej śledziny, stosowali *Alectoria usneoides*, a Indianie używali *Letharia vulpina* w chorobach zębów. Również w tradycji europejskiej stosowano różne gatunki porostów w celach leczniczych. Przykładem może być Hiszpania, gdzie w dolegliwościach oddechowych stosowano odvary z *Pseudevernia furfuracea*, a w problemach układu moczowego *Ramalina bourgeana* działającą moczopędnie i rozpuszczającą kamienie nerkowe [14–16].

Liczne wzmianki o stosowaniu porostów w medycynie ludowej pojawiają się zwłaszcza w literaturze z XVII i XVIII wieku. W okresie Renesansu w celach leczniczych często wykorzystywano *Cetraria islandica* (tarczownica islandzka, tzw. *Lichen islandicus*), gatunek mający zastosowanie również w dzisiejszej farmakoterapii. Wiadomo, że służył on do przygotowywania „mleka porostowego”, którego przyjmowanie zalecane było w chorobach płuc, nerek, trudno gojących się ranach, stanach zapalnych śluzówki jamy ustnej i gardła, braku apetytu czy niestrawności [7, 18, 19]. *Peltigera canina* (daw. *Lichen caninus*), był powszechnie znanym środkiem leczniczym. Był stosowany w postaci proszku tzw. „pulvis antilyssus” w przypadku wścieklizny, jako lek wzmacniający wątrobę, a także jako środek przeczyszczający. Inny gatunek zalecany był w leczeniu aft u niemowląt (*Peltigera aphthosa*) [7, 16]. Często wykorzystywane były także porosty z rodzaju *Parmelia*. Indianie stosowali niektóre gatunki jako afrodyzjaki. W Indiach *P. chinense* używana była: jako środek moczopędny, w bólach głowy (w postaci mazidła) oraz w leczeniu ran (w formie proszku). *P. sancti-angeli*, sproszkowaną i wymieszaną z olejem lnianym aplikowano na zmiany pochodzenia grzybiczego, natomiast *P. nepalense* stosowana była w Nepalu jako środek na ból gardła i zębów [16]. Porosty z rodzaju *Cladonia*, zwłaszcza *C. rangiferina* znana w Polsce pod nazwą chrobotek reniferowy, wykorzystywano w północnych częściach globu. Tamtejsza ludność używała surowca w przeziębieniu, gorączce oraz w postaci gorących okładów w dnie moczanowej. *C. rangiferina* stosowano również w zaparciach, drgawkach, kaszlu i gruźlicy natomiast *C. pyxidata* leczyła koklusz. Istnieją wzmianki o zastosowaniu w medycynie ludowej również innych gatunków, takich jak *C. coccifera* czy *C. deformis* [14, 16].

Wykorzystywanie porostów w medycynie tradycyjnej nie było poparte badaniami naukowymi. Wynikało jedynie z intuicji medyków i obserwacji korzystnego wpływu na chorych przygotowywanych z surowców preparatów. Prowadzone później prace badawcze często potwierdzały zasadność wcześniejszego stosowania porostów w celach leczniczych. Historyczne dane mogą stanowić wskazówkę na drodze poszukiwań nowych właściwości terapeutycznych.

Wskazania do stosowania porostów w różnych problemach zdrowotnych znalazły się również w pierwszych farmakopeach. „Pharmacopoeia Universalis” z roku 1747 oraz „Pharmacopoeia Universalis” z roku 1846, dopuszczają stosowanie w lecznictwie stosunkowo dużej liczby porostów. Wśród różnych gatunków wymieniane były m.in. *Cetraria islandica*, *C. nivale*, *Cladonia coccifera*, *C. pyxidata*, *Usnea plichta*, *Peltigera canina*, *P. venosa*, *P. horizontalis*, *P. polydactyla*, *Lobaria pulmonaria*, *Xanthoria parietina* i *Evernia prunastri*. Pomimo iż późniejsze wydania zawężają znacznie tę listę, znajduje się na niej zawsze *Cetraria islandica*. Nazwa tego gatunku pojawia się w farmakopeach wydawanych w XX i XXI wieku: Japońskiej (1922), Estońskiej (1937),

Francuskiej, Szwedzkiej czy Niemieckiej. Obecnie jest to jedyne surowiec porostowy Farmakopei Polskiej VIII oraz Farmakopei Europejskiej [14, 17, 20, 21].

Związki obecne w porostach

Porosty to organizmy zdolne do wytwarzania związków różnego typu. Wśród produkowanych przez nie substancji wyróżnić można metabolity pierwotne, które powszechnie występują w świecie roślin i grzybów oraz metabolity wtórne, często specyficzne, spotykane tylko w porostach [13].

Początki prac nad izolacją związków z porostów sięgają wczesnych dziesięcioleci XIX wieku. Jedną z pierwszych otrzymanych z porostów substancji był polisacharyd lichenina. Uzyskał ją w roku 1813 Berzelius, a w roku 1834 Guérin-Varry. Dokładniejsza analiza jej struktury została przeprowadzona znacznie później przez Beerga, który wyróżnił licheninę i izolicheninę. Chemizm porostów interesował uczonych coraz bardziej i stopniowo izolowano z nich kolejne związki.

Jeszcze w pierwszej połowie wieku XIX otrzymano: kwas protolichesterynowy (1826), Berbet (1831) wyizolował kwas wulpinowy, Alm (1832) – kwas pikrolichesterynowy, Knop (1844) – kwas usninowy, jednak z uwagi na niewielkie możliwości określania budowy substancji chemicznych, struktura tych związków została ustalona znacznie później. Piśmiennictwo podaje, że pierwszym zaliczanym do metabolitów wtórnych związkiem, którego strukturę poznano był kwas wulpinowy (1883, Spiegel). Dane literaturowe podają też, że w roku 1900 odkryto budowę kwasu lekanorowego [1, 14, 22].

Od początku wieku XX badanie chemizmu porostów stawało się coraz powszechniejsze. W dziedzinie tej znacznie zasłużyli się Niemcy: botanik W. Zopf oraz chemik O. Hesse. Dziełem pierwszym było wydane w 1907 roku „Die Flechtenstoffe in chemischer, botanischer, pharmakologischer und technischer Beziehung”, w którym uczony zamieścił opis ok. 150 związków porostowych. Hesse został zapamiętany m.in. jako autor 18 prac, dotyczących izolacji związków porostowych [22]. Badania japońskich chemików Asahina i młodszego Shibata, rozpoczęte w pierwszej połowie wieku XX, skupiły się na określeniu nie tylko struktury licznych substancji porostowych, ale dotyczyły także metod syntezy tych związków. Zebrane wyniki opublikowali w wydany w 1954 roku, „Chemistry of Lichen Substances”. Stworzyli oni także pierwszą klasyfikację związków porostowych opartą o ich budowę chemiczną. W zaproponowanym przez siebie podziale wyróżnili związki o charakterze alifatycznym i aromatycznym [22, 23]. „Chemical and Botanical Guide to Lichen Products” wydany w 1969 roku i jego dwa suplementy (1970, 1977) były rezultatem pracy Chicita F. Culbertson nad ponad 430 substancjami porostowymi [22]. Ekspertem nie tylko w zakresie chemizmu porostów, syntezy porostowych depsydwów oraz ksantonów, ale także specjalistą

w taksonomii zwłaszcza rodziny, Parmeliaceae jest J.A. Elix z Australijskiego Uniwersytetu Narodowego w Canberze. To autor wielu prac dotyczących izolacji nowych związków z różnych gatunków australijskich porostów. Pod koniec lat 80. Elix stworzył drugą, po Asahina i Shibata, klasyfikację porostowych substancji. Za kryterium podziału przyjął drogi biosyntezy wytwarzanych przez porosty metabolitów wyróżniając grupy: pochodne aktywnego octanu, pochodne kwasu mewanonowego i pochodne kwasu szikimowego [13, 22].

Badanie chemizmu porostów stało się tematem podejmowanym przez wiele laboratoriów na świecie. Różnymi aspektami chemii porostów zajmują się ośrodki naukowe m.in. w: Niemczech, Szwecji, Japonii, Rosji, Polsce, Wenezueli, Hiszpanii, USA, Australii. Od roku 1968 pojawiają się stosunkowo systematycznie opracowania zbierające informacje z zakresu badań nad chemią i biochemią porostów. Ich autorami są m.in.: Huneck, Elix, Galun i Fahselt [22].

Identyfikacja metabolitów porostowych

Identyfikacja porostowych substancji była początkowo niezwykle trudna. Znane metody chemiczne nie były dostosowane do potrzeb lichenologii, a coraz ważniejsze stawało się opracowanie sposobu pozwalającego na określenie budowy chemicznej badanych związków. Prekursorem prac poświęconym identyfikacji substancji wytwarzanych w plechach porostów był wspominany już w pracy Nylander. Zastosował on reakcje różnych odczynników chemicznych (roztwory: KOH-test K, Ca(OCl)₂ lub NaOCl-test C) do identyfikacji badanych przez niego gatunków porostów. Wyniki przeprowadzanych reakcji barwnych Nylander wykorzystywał w swoich oznaczeniach taksonomicznych, nie potrafił jednak wyjaśnić zależności między barwnym wynikiem reakcji i użytymi reagentami. Dopiero później okazało się, że ma to związek z obecnością w badanych plechach określonych substancji chemicznych, zdolnych do przereagowania z odczynnikiem [1, 2, 13].

Mikrokrytalografia to metoda rozwinięta w latach 1936–1940 przez Asahina i jego współpracowników. Polegała ona na obserwacji kształtu i koloru kryształów związku, otrzymanych po rozpuszczeniu go w przygotowanej specjalnie w tym celu mieszaninie odczynników. Metoda ta została szybko zaakceptowana w środowisku lichenologów i stosowano ją szczególnie chętnie w chemotaksonomii [13, 22].

Dużym postępowaniem było wprowadzenie do badań związków porostowych w latach 60. XX wieku chromatografii cienkowarstwowej (TLC). Metoda ta wyparła zaproponowaną wcześniej (1952–56) przez szwedzkiego chemika Wachtmeistera chromatografię bibulową, której dużą wadą była niska czułość i długi czas oczekiwania na żądane efekty. Cechą charakteryzującą TLC była możliwość szybkiej identyfikacji związków porostowych, co niewątpliwie wpłynęło na jej popularność.

Stosowanie chromatografii cienkowarstwowej w oznaczaniu substancji porostowych wymagało jednak odpowiedniej standaryzacji. Pierwsze kroki w tym kierunku podjął Santesson (1967), który podał wartości R_f (współczynnik retencji) dla ok. 80 różnych związków. Japończycy (Yoshimura i Kurokawa, 1977) zajęli się określeniem czułości metody. Największy jednak wkład w rozwój TLC na polu oznaczeń „porostowych” miała C.F. Culberson z współpracownikami. Wprowadziła ona stosowane do dzisiaj, różne układy rozwijające i zbadała wartości współczynników R_f dla różnych metabolitów porostowych.

Przydatną cechą chromatografii cienkowarstwowej jest możliwość zróżnicowania znajdujących się na chromatogramie plam związków po zamoczeniu go w odpowiednim odczynniku wywołującym. W lichenologii stosuje się 10% kwas siarkowy, którym spryskuje się rozwiniętą w odpowiednim układzie płytkę i suszy w temperaturze ok. 100°C. Modyfikacją TLC jest chromatografia dwukierunkowa, której pojawienie się w lichenologii jest również zasługą C. F. Culberson. Pozwala ona na rozdział związków o bardzo podobnej strukturze, które nie są widoczne po rozwinięciu płytki chromatograficznej w jednym kierunku [13, 22, 24].

Wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC) do celów analizy związków porostowych została wykorzystana po raz pierwszy w roku 1972 przez C. F. Culberson. Z biegiem lat coraz częściej stosowano ją m.in. do badań chemotaksonomicznych czy ilościowych. W roku 1993 Feige opublikował metodę identyfikacji za pomocą HPLC ponad 300 związków pochodzących z porostów [22].

Ważnymi dla identyfikacji izolowanych metabolitów porostowych są też metody analizy spektralnej (NMR) czy spektrometria mas (MS). Pierwsze zbiorcze opracowania wyników badań metabolitów porostowych z zastosowaniem wspomnianych wyżej metod, zostały opublikowane w 1968 r. przez Hunecka i wsp. Kolejne lata przyniosły prace, w których charakteryzowano analizą NMR i MS coraz inne związki. Z czasem same metody uległy modyfikacjom i jako takie znalazły zastosowanie w identyfikacji związków, w tym związków porostowych [22].

Początek badań biologicznych

Informacje o pierwszych badaniach farmakologicznych prowadzonych na związkach porostowych pochodzą z końca XIX wieku. Alm, z uwagi na gorzki, podobny do chininy smak kwasu pikrolichenowego polecał go w leczeniu malarii. Ramm i Neuberg zajęli się aktywnością biologiczną cetraryny (później zidentyfikowanej jako kwas etyloprotocetrarowy) i przeprowadzili niezależnie od siebie testy jej toksyczności. Okazało się, że śmierć wybranych do eksperymentu zwierząt (ssaki) następowała przy podaniu związku w dawce 200 mg/kg m.c. Ta sama substancja, podawana w postaci soli sod-

wej, powodowała wzrost: perystaltyki jelit, ciśnienia krwi i wydzielania żółci. Kwas cetrarowy i protocetrarowy uważany był przez Guesdona (1901) za dobry środek przeciwwymiotny w ciąży i gruźlicy.

Badano również właściwości kwasu wulpinowego i pinastrowego. Pierwszy z nich, w przeszłości używany jako trucizna na lisy, w badaniach na ssakach powodował ich śmierć w dawce 20–30 mg/kg m.c. Późniejsze badania wykazały, że jest to związek o mniejszej toksyczności (LD50 dla kotów – 78,8 mg/kg m.c). Objawem zatrucia była ostra niewydolność oddechowa. Podobne wyniki uzyskano w przypadku kwasu pinastrowego.

Pierwsze dane na temat toksyczności kwasu usninowego, pojawiły się na początku lat 30. XX wieku. Związek ten wykazywał efekt na mięśnie gładkie podobny do działania papaweryny. Dawką śmiertelną dla myszy okazało się 700 mg/kg m.c. po podaniu podskórnym i 25 mg/kg m.c. po podaniu dożylnym.

Kwas lichesterynowy przebadano po raz pierwszy w 1938 roku. Eksperymenty prowadzono na żabach oraz myszach. Śmiertelna dawka dla żab wynosiła 200 mg/kg m.c. natomiast dla myszy, po podaniu dożylnym, była równa 100 mg/kg m.c. [14].

Porosty jako źródło antybiotyków

Infekcje bakteryjne nękały ludzi od bardzo dawna i nierzadko kończyły się śmiercią. Nie dziwi zatem, że już medycyna ludowa dysponowała środkami pochodzenia naturalnego, które w walce z drobnoustrojami często okazywały się skuteczne. Uzasadnione wydaje się, że przeciwdrobnoustrojową aktywność porostów postanowiono zbadać jako pierwszą. Początki prac mających na celu określenie działania antybiotycznego plech i związków porostowych datuje się na lata 40. XX wieku. Właściwości te określano wówczas zazwyczaj wobec szczepów *Saphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus subtilis* i *Mycobacterium tuberculosis*. Jednym z pierwszych, który podjął temat przeciwbakteryjnej aktywności porostów był Burkholder. Swoje badania przeprowadził na 100 gatunkach porostów wykorzystując w tym celu bakterie Gram(+) (*Staphylococcus aureus* i *Bacillus subtilis*). Okazało się, że 52% z przebadanych plech było aktywnych wobec jednego lub obu drobnoustrojów. Badane porosty tylko w niewielkim stopniu wykazywały aktywność wobec bakterii Gram(-). Nieco później badania przeprowadził Stoll i wsp. (1947) oraz Vartia (1950). Uczni testowali aktywność porostów zebranych z obszaru Szwajcarii i Finlandii. Podobnie jak w przypadku pionierskich prac Burkholdera również tym razem okazało się, że porosty hamowały wzrost bakterii Gram(+) od 50 do 65% badanych plech [14, 25].

Jednym z bardziej znanych związków wyizolowanych z porostów jest kwas usninowy. Z uwagi na jego rozpowszechnienie, prace dotyczące aktywności biologicznej tej substancji są dość liczne. Właściwości antybiotyczne substancji otrzymanej z *Cladonia mitis* zostały

potwierdzone w stosunku do *B. subtilis*, lecz związek wydawał się nie być aktywnym wobec przebadanych szczepów *Staphylococcus*. W innych badaniach obserwowano dodatkowo aktywność kwasu usninowego na *S. aureus* i *C. diphtheriae*. Barry w 1946 roku odkrył, że substancja ta hamuje wzrost *Mycobacterium tuberculosis*, wywołującego gruźlicę. Marsak potwierdził przeciwpłatkowe właściwości kwasu usninowego, przeprowadzając badania na szczepach ludzkich, bawolich i ptasich. Tylko wobec szczepów ptasich odnotowano słabsze działanie. Obserwowany efekt miał charakter bakteriobójczy. Testom poddawano kwas usninowy izolowany z różnych gatunków porostów (np. *Usnea barbata*, *Cladonia alpestris*), a także jego pochodne i związki o podobnej strukturze (kwas didymowy). Wyniki badań świadczyły o antybiotycznych właściwościach kwasu usninowego na szczepy: *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus* i *Staphylococcus* [14, 25–28].

Uczni zainteresowali się także innym niż kwas usninowy typem związków. Określano aktywność wobec charakterystycznych dla porostów depsydów i depsydonów. W 1945 roku Burkholder, w przywoływanych już w tekście badaniach stwierdził, że atranoryna i kwas fumaroprotocetrarowy nie wykazują aktywności antybiotycznej. W tym samym roku Asano wskazał na przeciwbakteryjne działanie kwasu lichesterynowego i jego pochodnej. Stoll i wsp. wskazał na podobne do kwasu usninowego właściwości kwasów: d-protolichesterynowego, lichesterynowego, dihydrolichesterynowego, fyzodowego, difraktowego. Hamujący wpływ kwasu ewernowego na wzrost *Streptococcus* i *Staphylococcus* badał Klosa (1949). Shibata i Miura (1948) testowali 23 różne substancje porostowe stwierdzając m.in. aktywność kwasu sekikakowego, protolichesterynowego czy oliwetorowego i wykazując równocześnie brak działania użytych w eksperymencie: zeoryny, kwasu solazynowego, rangiformowego i fumaroprotocetrarowego. Vartia na przełomie lat 1949/50 badał działanie kwasu gyroforowego, fyzodowego, diploicyny i in., stwierdzając ich aktywność wobec bakterii Gram(+). Doniósł on też jako pierwszy o przeciwrzybiczej aktywności substancji porostowych [14, 25, 27].

Z uwagi na obiecujące wyniki prac *in vitro*, postanowiono zbadać aktywność kwasów porostowych na zwierzętach. Przeprowadzono także pionierskie testy na ludziach. Piśmiennictwo wskazuje, że pierwsze fachowe doniesienie o działaniu porostów w zakażeniach bakteryjnych pojawiło się w 1898 roku i dotyczyło aktywności nalewki z *Usnea* stosowanej u osób cierpiących na gruźlicze zapalenie węzłów chłonnych. Następne testy wykonane były na przełomie lat 40. i 50. XX wieku, czyli w okresie trwania wzmożonych badań właściwości przeciwdrobnoustrojowych metabolitów porostowych. Co najmniej kilku autorów, wynikami eksperymentów przeprowadzonych na świnkach morskich zarażonych gruźlicą, potwierdziło przeciwpłatkowe działanie kwasu usninowego. Związek ten opóźniał rozwój i zmieniał typ choroby u laboratoryjnych zwierząt. We wstępnych testach na ludziach stwierdzono niekorzystny wpływ

kwasu usninowego na wątrobę badanych osób, otrzymujących związek dawce 3 g/dobę. Dolegliwości bólowe nie występowały przy podaniu 1 g substancji. W latach 50. i 60. do leczenia wprowadzono preparaty zawierające kwas usninowy, przeznaczone do stosowania zewnętrznego i wewnętrznego (*per os*). Były to: Evosin I (kwas usninowy i kwas evernowy), Evosin II (Kwas usninowy, fizodowy, fizodalowy), USNO (lek wieloskładnikowy z kwasem usninowym). USNO wykorzystywany był w leczeniu bakteryjnych zakażeń skóry. Wykazano również jego przeciwgrzybicze właściwości (grzyby drożdżoidalne i *Trichophyton gallinae*). Preparat stosowano także w weterynarii [14].

Podsumowanie

Znane i stosowane od setek lat porosty, stały się inspiracją do badań dla wielu uczonych. Na coraz dokładniejsze przypatrywanie się tym niewielkim organizmom pozwolił dokonujący się postęp, związany z wprowadzaniem do nauki nowych urządzeń i metod doświadczalnych. Większe możliwości techniczne przełożyły się m.in. na jakość badań związków porostowych. Coraz częściej zastanawiano się również nad możliwością praktycznego wykorzystania porostów. Badano ich toksyczny wpływ na organizm ludzi i zwierząt. Zaczęto postrzegać je jako źródło związków aktywnych biologicznie, dających szansę walki z zagrażającymi człowiekowi chorobami. Okazało się, że porosty, które dla przeciętnego obserwatora są zaledwie ciekawostką przyrodniczą, mogą być dla nauki cennym materiałem badawczym.

Piśmiennictwo

1. Bystrek J.: Podstawy lichenologii. UMCS, Lublin, 1997.
2. Haluwyn C., Lerond M.: Guide des lichens. Lechevalier, Paris, 1993.
3. Tiévant P.: Guide des lichens. Delachaux et Niestlé, Paris, 2001.
4. Purvis W.: Lichens. The Natural History Museums, London, 2000.
5. Matwiejuk A.: Porosty Białegostoku. Analiza florystyczno-ekologiczna, t. I. Ekonomia i Środowisko, Białystok, 2007.
6. Czarnota P.: Symbiozy porostowe w świetle interakcji pomiędzy grzybami i fotobiontami. Kosmos. *Probl. Nauk Biol.*, 2009, 58, 229-248.
7. Hoffmann GF, Willement DM.: Mémoires sur l'utilité des lichens dans la médecine et dans les arts. Piestre et Delamollière, Lyon, 1787.
8. http://fr.wikipedia.org/wiki/Henry_Nicollon_des_Abbaye s 28.11.2011.
9. http://en.wikipedia.org/wiki/Joseph_Pitton_de_Tournefort 28.11.2011.
10. http://en.wikipedia.org/wiki/Erik_Acharius 28.11.2011.
11. Matwiejuk A.: Porosty Białegostoku jako wskaźniki zanieczyszczenia atmosfery, t. II. Ekonomia i Środowisko, Białystok, 2007.
12. Podbiałkowski Z., Rejment-Grochowska I., Skirgiełło A.: Rośliny zarodnikowe. PWN, Warszawa, 1986.
13. Nash T.H. et al.: Lichen Biology. Nash TH III (ed.), Cambridge University Press, New York, Melbourne, Madrid, Cape Town, Singapore, São Paulo, 2008.
14. Ahmadjian V., Hale M.E. et al.: The Lichens. Academic Press, New York, San Francisco, London, 1973.
15. González-Tejero A.R., Martínez-Lirola M.J., Casares-Porcel M. et al.: Three lichens used in popular medicine in eastern Andalusia (Spain). *Econ. Bot.*, 1995, 49, 96-98.
16. Malhotra S., Subban R., Singh A.P.: Lichens-Role in Traditional Medicine and Drug Discovery. *The Internet Journal of Alternative Medicine*, 2008, 5, (2).
17. Müller K.: Pharmaceutically relevant metabolites from lichens. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2001, 56, 9-16.
18. Studzińska-Sroka E., Bylka W.: Porost islandzki – związki czynne, aktywność biologiczna. *Nauk. Prz. Farmaceut.*, 2010, 7, 23-27.
19. Blumenthal M. et al.: Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs. Blumenthal M (red.). Integrative Medicine Communications, Newton, 2000.
20. Farmakopea Polska VIII, t. 2. Warszawa, 2008.
21. European Pharmacopoeia V, vol. 2. Council of Europe, Strasbourg, 2004.
22. Huneck S., Yoshimura I.: Identification of lichen substances. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1996.
23. Asahina Y., Shibata S.: Chemistry of lichen substances. Society for the Promotion of Science, Tokyo, 1954.
24. Culbertson C.F., Johnson A.: A standardized two-dimensional thin-layer chromatographic method for lichen products. *J. Chromatogr.*, 1976, 128, 253-259.
25. Bustinza F.: Antibacterial Substances from Lichens. *Econ. Bot.*, 1952, 6, 402-406.
26. Ingólfssdóttir K.: Usnic acid. *Phytochemistry*, 2002, 61, 729-736.
27. Ozenda P., Clauzade G.: Les lichens: etude biologique et flore illustrée. Masson, Paris, 1970.
28. Studzińska-Sroka E., Bylka W.: Aktywność przeciwdrobnoustrojowa metabolitów wtórnych porostów. *Post. Fitoter.*, 2010, 11(1), 23-29.

Adres do korespondencji:

Elżbieta Studzińska-Sroka
Katedra i Zakład Farmakognozji
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Święcickiego 4, 60-781 Poznań
tel.: +48 61 8546709; faks: +48 61 8546701
e-mail: ela_studzinska@op.pl

PATRYCJA MARCINIAK-STĘPAK

HISTORIA LECZENIA NOWOTWORÓW WIEKU DZIECIĘCEGO

HISTORY OF CHILDHOOD CANCER TREATMENT

Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. zw. dr hab. med. Jacek Wachowiak

Streszczenie

Praca zapoznaje z historią onkologii, ze szczególnym uwzględnieniem historii leczenia chorób rozrostowych układu krwiotwórczego i guzów litych u dzieci w Polsce. Rozwój medycyny oraz nauk pokrewnych pozwolił na coraz lepsze poznanie biologii komórek nowotworowych i poprawił szansę na wyleczenie wielu spośród tych, dotąd najczęściej, śmiertelnych chorób. Początkowo leczenie oparte było o monoterapię, jednak wieloletnie obserwacje oraz ciągle gromadzenie doświadczeń potwierdziły zasadność leczenia skojarzonego opartego na chemioterapii, zabiegu operacyjnym oraz radioterapii, które daje najlepsze efekty. Obecnie dzięki dalszemu udoskonalaniu istniejących już protokołów leczenia, jak również pojawieniu się nowych preparatów pozwalających na leczenie celowane, coraz szersze zastosowanie immunoterapii z leczeniem biologicznym i transplantacji komórek hematopoetycznych oraz postęp leczenia wspomagającego, uzyskano znaczącą poprawę wyników leczenia chorób nowotworowych u dzieci. W artykule podkreślono wkład, jaki w rozwój onkohematologii dziecięcej wnieśli polscy specjaliści, dzięki którym, od wielu lat, wyniki leczenia chorób nowotworowych w ośrodkach polskich są porównywalne z wynikami leczenia w czołowych ośrodkach zagranicznych.

SŁOWA KLUCZOWE: nowotwory dziecięce, historia, onkologia.

Summary

This paper presents the history of oncology, focusing on the history of treatment in paediatric haematology and oncology in Poland. Development of medicine and related sciences allowed better understanding of neoplastic cells biology and improved a chance to treat cancer which was a fatal disease in the past. At the beginning, treatment was based on the monotherapy but ongoing observations and gaining of an experience had confirmed an importance of combination therapy, consisting of chemotherapy, surgery and radiotherapy, which in many cases gives the best results. Nowadays, further improvement of protocols as well as development of new drugs, focused therapy, immunotherapy with biological treatment and hematopoietic stem cells transplantation together with a progress of supportive therapy allowed much better results of childhood cancer treatment. In this paper an important role of Polish specialists into development of paediatric haematology and oncology has been emphasized. Moreover, result of Polish centers are comparable to response rates achieved among leading research centers.

KEY WORDS: childhood cancers, history, oncology.

Istnieją dowody na to, że choroby nowotworowe towarzyszą zarówno dzieciom, jak i dorosłym od tysięcy lat. Pierwsze zapiski na temat chorób nowotworowych pochodzą już z czasów Hipokratesa, który nie tylko po raz pierwszy dla opisanego guza nowotworowego użył słowa „karkinos” (gr. „skorupiak”), ale również podejmował pierwsze próby leczenia, stosując m.in.: arsenik i czosnek. Jednak to określenie stworzone przez Celsusa – „carcinoma”, przyjęło się stosować do nazywania tej grupy chorób. Także w czasach starożytnej Grecji powstało słowo „onkologia” (gr. ὄγκος = gruda, masa, nadęcie + λόγος = nauka), charakteryzując dziedzinę medycyny zajmującą się zarówno rozpoznawaniem, jak i leczeniem chorób nowotworowych [1].

Przez wieki nie rozumiano przyczyn powstawania ani nie znano metod wczesnego diagnozowania tych chorób, więc leczenie opierało się przede wszystkim na chirurgicznym usunięciu tkanki nowotworowej, jednak wynik tego postępowania nie wiązał się z trwałym wyleczeniem, ponieważ zazwyczaj choroba była już bardzo zaawansowana. Ponadto nie prowadzono statystyk na temat częstości wy-

stępowania chorób nowotworowych, choć liczne opisy sugerują, że występowały dość często [2].

Dopiero burzliwy rozwój nauki, a co za tym idzie i medycyny, który miał miejsce w XIX wieku pozwolił na wyjaśnienie i scharakteryzowanie niektórych typów nowotworów. W 1865 roku Karl Thiersch oraz Heinrich Wilhelm von Waldeyer-Hartz ustalili, że niektóre nowotwory mają pochodzenie nabłonkowe. Na tej kanwie praca von Waldeyera: pt. „Powstanie raków” wyjaśniała patomechanizm powstawania i rozprzestrzeniania się chorób nowotworowych w organizmie człowieka. Opisywał on, że „komórki rakowe rozwijają się z normalnych komórek, nadmiernie wzrastają i rozmnażają się przez podział komórkowy. Miejscowe rozprzestrzenianie ma zachodzić wyłącznie przez rozrost naciekający otaczające tkanki. Rozsiew przerzutów dokonuje się drogami krwionośnymi, limfatycznymi lub poprzez inne płyny ciała” [3].

W związku z intensywnym rozwojem anestezjologii, leczenie operacyjne nadal stanowiło główną metodę leczenia nowotworów manifestujących się jako guzy lite.

Niestety wielokrotnie próby usuwania zmian nowotworowych kończyły się progresją choroby zasadniczej.

Jednym z przełomowych momentów w rozwoju onkologii było z pewnością odkrycie w 1895 roku przez Wilhelma Conrada Roentgena promieniowania X. Poznanie właściwości tego zjawiska, w tym zdolności niszczenia komórek, skłoniło lekarzy do wdrożenia nowej metody leczenia, nazwanej radioterapią. Dalsze jej doskonalenie pozwoliło na coraz dokładniejsze określanie pola naświetlania i dawki promieniowania oraz przyniosło wprowadzenie w połowie XX wieku tak zwanej radioterapii systemowej z zastosowaniem izotopów promieniotwórczych podawanych dożylnie, które były jednym z pierwszych przykładów tzw. terapii celowanej [4].

Kolejnym ważnym dokonaniem było odkrycie leków o właściwościach cytostatycznych – dr Sidney Farber, wybitny patolog i pediatra z Bostonu, jako pierwszy zdecydował się zastosować metotreksat u dziecka z ostrą białaczką limfoblastyczną, uzyskując w ten sposób remisję tej śmiertelnej do tej pory choroby. Z tego względu rok 1948, w którym opublikował pierwsze osiągnięte przez jego zespół wyniki nazwano „rokiem cudu” („*annus mirabilis*”). Należy wspomnieć, że już we wcześniejszych publikacjach z 1946 roku wstępnie wspomniano o zastosowaniu nitrogranulogenu w leczeniu białaczek i chłoniaków. Kolejne lata przyniosły odkrycia następnych cytostatyków, których skuteczność była znacząco wyższa od dotychczasowych metod leczenia.

Początkowo stosowano pojedyncze leki cytostatyczne, jednak obserwacje odpowiedzi na stosowaną monoterapię skłoniły lekarzy do wdrożenia chemioterapii wielolekowej. Ponadto stopniowo skracano czas trwania leczenia – pierwsze chemioterapie prowadzono nawet przez 5 lat, nie mając jeszcze świadomości o niebezpieczeństwie potencjalnych powikłań tak obciążającego dla całego organizmu leczenia. Jednak nabywane doświadczenie oraz intensywne badania, skłoniły do zastosowania chemioterapii wielolekowej o różnych punktach uchwytu, co pozwoliło na zmniejszenie dawki całkowitej oraz czasu trwania terapii przy zachowaniu skuteczności przeciwnowotworowej prowadzonego leczenia [5].

Dalszy rozwój medycyny i nauk pokrewnych doprowadził do poznania układu zgodności tkankowej (HLA), co przyczyniło się do ustanowienia innej, nowatorskiej metody leczenia, jakim było przeszczepianie szpiku kostnego, a później także komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej i krwi pępowinowej.

Pierwsze transplantacje wykonano w latach 60. u pacjentów z anemią plastyczną, jednak od początku lat 70-tych transplantacje zaczęto stosować przede wszystkim w leczeniu białaczek [6]. Obecnie jest to uznana metoda leczenia nie tylko chorób nowotworowych krwi, ale także ważna składowa leczenia niektórych guzów litych występujących u dzieci, przede wszystkim zwojaka zarodkowego.

Obecnie w leczeniu chorób nowotworowych stosuje się terapię skojarzoną, uwzględniając w zależności od rodzaju nowotworu i stopnia jego zaawansowania nie

tylko chemo- i radioterapię, ale także transplantację komórek krwiotwórczych, leczenie celowane, immunoterapię, leczenie biologiczne a w przypadku nowotworowych guzów litych przede wszystkim leczenie operacyjne. A zatem jest to leczenie wymagające podejścia wielodyscyplinarnego, w którym lekarz onkolog powinien „koordynować” cały proces terapeutyczny.

Nowotwory wieku dziecięcego stanowią stosunkowo niewielki procent chorób onkologicznych – rocznie w Polsce rozpoznaje się „tylko” ok. 1100–1200 nowych zachorowań na nowotwory u dzieci, są one jednak nadal drugą, po wypadkach i urazach, najczęstszą przyczyną zgonów dzieci po 1. roku życia i młodzieży. Dla porównania w populacji osób dorosłych jest to ok. 160.000 nowych rozpoznań rocznie. Tłumaczy to, dlaczego przez wieki leczenie chorób nowotworowych u dzieci stanowiło niejako „marginalny” problem i, podobnie jak u pacjentów dorosłych, obejmowało ewentualnie operacyjne usunięcie guza. Jedną z pierwszych wzmianek była, wydana w 1772 roku przez Teodora Zwingera, praca pt. „*Paedoiatrea Practica*”, w której opisał on niektóre guzy występujące u dzieci [7]. W kolejnych latach opisy tych chorób pojawiały się coraz częściej, a odkrycia m.in. Virchowa oraz inny przebieg kliniczny skłoniły uczonych do wysunięcia teorii o zarodkowym pochodzeniu nowotworów u dzieci. Jednak dopiero w XX wieku zwrócono większą uwagę na możliwość wystąpienia chorób nowotworowych u najmłodszych pacjentów.

Odkrycia poczynione w onkologii dorosłych wdrażane były do leczenia pacjentów pediatrycznych, co często prowadziło do uzyskania wyników zdecydowanie lepszych niż pośród starszych pacjentów. Było to związane zarówno z większą wrażliwością komórek nowotworowych na prowadzone leczenie, jak i istotnie wyższym potencjałem regeneracyjnym innych, uszkodzonych przez stosowaną terapię, prawidłowych komórek, co w dużym stopniu wpływało na nasilenie występujących powikłań, a co za tym idzie wyniki leczenia. Należy podkreślić istotną rolę leczenia wspomagającego, ponieważ zarówno możliwość przetaczania preparatów krwi i dostępność nowych leków przeciwnowotworowych (nie tylko antybiotyków o szerokim spektrum działania, ale także leków przeciwwirusowych oraz przeciwnowotworowych), jak i czynników wzrostowych (np. czynnik stymulujący wzrost granulocytów, G-CSF) oraz możliwość żywienia parenteralnego zasadniczo wpłynęły na osiągnięte wyniki, zmniejszając liczbę zgonów z powodu powikłań prowadzonego leczenia choroby nowotworowej.

Jak już wspomniano, choroby nowotworowe u dzieci nie są chorobami częstymi, dlatego by dokładniej oceniać wyniki prowadzonego leczenia, dzielić się doświadczeniami oraz modyfikować kolejne protokoły leczenia, nawiązywano wieloosrodkową współpracę. Od lat 60-tych XX wieku zaczęły powstawać zarówno na terenie Stanów Zjednoczonych, jak i w Europie wieloosrodkowe, a następnie międzynarodowe grupy badawcze (m.in.: National Wilms Tumor Study Group, Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique), których zadaniem, oprócz analizowania osiągniętych wyników i przyczyn niepowo-

dzeń, stało się przede wszystkim ciągle doskonalenie stosowanych protokołów leczenia.

Należy podkreślić, że pomimo początkowych trudności w powojennej Polsce, dość szybko rozwój onkologii i hematologii dziecięcej w naszym kraju tylko nieznacznie ustępował poziomowi światowemu. Co prawda w powojennej ochronie zdrowia dzieci istniały inne priorytetowe zadania, ponieważ głównym problemem była zarówno wysoka umieralność niemowląt, jak i trudne do opanowania choroby zakaźne oraz niedożywienie [8]. Z tego też względu przez długi czas dzieci z chorobami nowotworowymi leczone były w szpitalach dla dorosłych, a ponieważ nie zwracano uwagi na zasadniczą odmienność zarówno rodzaju nowotworu, przebiegu klinicznego, jak i biologii organizmu dzieci, osiągane wyniki były mało satysfakcjonujące, ponieważ szansę na przeżycie miało jedynie 3-4% małych pacjentów [9].

Dopiero starania m.in. Prof. Józefa Bożka zwiększyły świadomość nie tylko pośród onkologów, ale także zainteresowanie wśród pediatrów, dla których problem onkologii dziecięcej do tej pory nie stanowił aż tak istotnej kwestii. Ponadto w latach 60-tych osoby odpowiedzialne w państwie za ochronę zdrowia dostrzegły potrzebę wprowadzenia w życie efektywnej organizacji walki z chorobami nowotworowymi u dzieci, która miała objąć cały kraj. Wynikiem tego było m.in. utworzenie 2 stycznia 1962 roku w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie Kliniki Onkologii Dziecięcej, która była wtedy jedyną tego rodzaju Kliniką w Polsce, a drugą w Europie. Jej zadaniem miało być nie tylko leczenie najmłodszych pacjentów z chorobami onkologicznymi, ale także szkolenie lekarzy w zakresie podstawowych zasad wczesnego rozpoznawania i kompleksowego leczenia, co miało umożliwić rejonizację kraju, po której wyłonione placówki, z odpowiednio przeszkoloną kadrą, mogłyby przejąć leczenie części pacjentów. Co istotne, placówkami tymi miały być przede wszystkim ośrodki zlokalizowane zazwyczaj w akademiach medycznych, ponieważ pozwalało to na zapewnienie pacjentom kompleksowego leczenia, co miało zasadniczy wpływ na wyniki prowadzonego leczenia. W skład takiego wielodyscyplinarnego zespołu weszły kliniki pediatryczne, kliniki chirurgii dziecięcej, jak również zakłady radioterapii i radiologii oraz patomorfologii. Jednym z pierwszych takich ośrodków w Polsce, który miał możliwość leczenia nie tylko rozrostowych chorób krwi, ale również guzów litych był Instytut Pediatrii w Poznaniu [10].

Uzyskiwanie satysfakcjonujących wyników leczenia wymagało stworzenia wytycznych, a także oceny skuteczności stosowanych protokołów leczenia, dlatego już w 1974 roku powstała Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków, która nawiązała ścisłą współpracę z wiodącymi ośrodkami europejskimi i wprowadziła leczenie zgodne z najnowszymi europejskimi protokołami terapeutycznymi, co pozwoliło na osiągnięcie wyników leczenia porównywalnych z danymi światowymi. Następnie w roku 1992 powstała Polska Pediatryczna Grupa ds. Leczenia Guzów Litych. W roku 1999, dzięki ogromnemu zaangażowaniu m.in. Prof. Urszuli Radwańskiej z Poznania, Prof. Marii

Ochockiej z Warszawy, Prof. Janiny Bogusławskiej-Jaworskiej z Wrocławia oraz Prof. Jerzego Armaty z Krakowa, powołano Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej, a w ramach niego, poza już istniejącymi, powstały kolejne dynamicznie działające Grupy:

- Polska Pediatryczna Grupa ds. Przeszczepiania Komórek Krwiotwórczych
- Polska Pediatryczna Grupa ds. Hematologii
- Polska Pediatryczna Grupa ds. Psychoonkologii
- Polska Pediatryczna Grupa ds. Późnych Powikłań [11].

Należy podkreślić, że istotną rolę w rozwoju hematologii i onkologii dziecięcej odegrał ośrodek poznański, który prężnie działał pod kierownictwem Pani Prof. Urszuli Radwańskiej. Jak już wspomniano wcześniej, w Poznaniu powstał jeden z pierwszych wielodyscyplinarnych zespołów umożliwiających kompleksowe leczenie wszystkich chorób nowotworowych u dzieci. Co więcej, to w Poznaniu, w roku 1983 wykonano pierwsze syngeniczne przeszczepienie szpiku kostnego, a w roku 1989 podjął działanie pierwszy w Polsce pediatryczny oddział transplantacji szpiku kostnego, przez co poznańska klinika odegrała istotną rolę w rozwoju transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci w Polsce i na arenie międzynarodowej [12].

Podsumowując, rozwój metod operacyjnych (w tym wideochirurgii) oraz dalsze udoskonalanie zarówno protokołów chemioterapii i radioterapii, jak i leczenia wspomagającego (leczenie przeciwniektoryjne, żywienie pozajelitowe, substytucja preparatów krwi) oraz rehabilitacji (fizjoterapia, psychoterapia, terapia zajęciowa), pozwoliły na przestrzeni około czterdziestu lat na osiągnięcie znaczącej poprawy wyników leczenia chorób nowotworowych wśród dzieci – obecnie szansę na trwałe wyleczenie ma ponad 70% pacjentów pediatrycznych oddziałów hematologicznych.

Co istotne, osiągnięcia ośrodków polskich są porównywalne z wynikami leczenia czołowych ośrodków zagranicznych. Wydaje się, że najważniejszym celem na przyszłość jest dalsze indywidualizowanie stosowanej terapii, co pozwoli na ograniczenie niekorzystnych odległych następstw leczenia, przy zachowaniu satysfakcjonujących wyników terapii, jak również dalsza szeroka akcja edukacyjna w środowisku lekarzy rodzinnych i pediatrów, która powinna przyczynić się do wcześniejszego rozpoznawania chorób nowotworowych wśród najmłodszych pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Brzeziński T. (red.): Historia medycyny. PZWL, Warszawa 1988, 57.
2. Adamkiewicz-Drożyńska E.: Historia leczenia nowotworów wieku dziecięcego. *Forum Med. Rodz.*, 2009, 3 (1), 64-70.
3. Winkelmann A.: Wilhelm von Waldeyer-Harz (1836–1921): an anatomist who left his mark. *Clin. Anat.*, 2007, 20, 231–34.

4. Meder J.: Radioterapia nowotworów złośliwych. W: Krzakowski M. (red.). *Onkologia kliniczna*. Borgis, Warszawa 2001, 285-311.
5. Armata J.: Drogi prowadzące do zwiększenia wyleczalności chorych na białaczkę. W: Radwańska U. (red.). *Białaczki u dzieci*. Volumed, Wrocław 1998, 1-16.
6. Hołowiecki J.: Transplantacja szpiku i komórek krwiotwórczych. *Współcz. Onkol.*, 2000, 4, 195-202.
7. Górnicki B.: Przedmowa i historia walki z chorobą nowotworową u dzieci. XX lat Kliniki Onkologii Dzieci i Młodzieży. Instytut Matki i Dziecka. Dom Słowa Polskiego, 1986, 11-12 i 24-26.
8. Górnicki B., Bożkowska K., Kukła T.: Ochrona zdrowia matki i dziecka w: *Zdrowie Dziecka w Polsce*. PZWL, 1980, 28-44.
9. Bożek J.: Realizacja koncepcji medycyna wieku rozwojowego w zakresie opieki zdrowotnej nad dzieckiem z chorobą nowotworową. *Zdrowie Dziecka w Polsce*. PZWL, 1980, 125-130.
10. Bożek J.: Historia onkologii dziecięcej w Polsce do roku 1991. *Med. Wieku Rozw.*, 2006, 3 (supl. 1), 11-13.
11. Kowalczyk J.R.: Historia onkologii dziecięcej w Polsce w latach 1996-2006. *Med. Wieku Rozw.*, 2006, 3 (supl. 1), 29-33.
12. Wachowiak J, Radwańska U.: Historia i osiągnięcia I Kliniki Chorób Dzieci a następnie Kliniki Hematologii i Onkologii Dziecięcej i Kliniki Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej Akademii Medycznej w Poznaniu 1972-2006. *Med. Wieku Rozw.*, 2006. 3 (supl. 1), 67-70.

Adres do korespondencji:

Patrycja Marciniak-Stępak
Tel.: 504 511 769

ALEKSANDRA GŁODEK

TESTY CIĄŻOWE WCZORAJ I DZIŚ

PREGNANCY TESTS IN THE PAST AND TODAY

Katedra i Zakład Biologii Komórki
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry: dr hab. Małgorzata Kotwicka

Streszczenie

Historia testów ciążyowych sięga czasów starożytnych, w których sposoby określania ciąży u kobiety bazowały się na wierzeniach i przesądach. Metody te, opierające się m.in. na ocenie pigmentacji skóry kobiety czy własnościach fizycznych jej moczu, przekazywane były kolejnym pokoleniom i przez stulecia niewiele się zmieniły.

Przełom w dziedzinie wykrywania ciąży przyniósł XX wiek, gdy opisano tzw. hormon ciążyowy czyli gonadotropinę kosmówkową (CG). CG obecna w moczu kobiet ciężarnych użyto najpierw do opracowania testów biologicznych. Te jednak ze względu na fakt, iż wymagały wykorzystania zwierząt w swoich procedurach szybko wyparte zostały przez testy immunologiczne.

Obecnie oznaczanie CG za pomocą przeciwciał anti-CG jest najczęściej wykonywanym testem diagnostycznym pozwalającym na wczesne wykrycie ciąży. Choć testy immunologiczne pojawiły się już na początku lat sześćdziesiątych XX wieku, dopiero lata siedemdziesiąte pozwoliły prawdziwie je skomercjalizować. Na rynek wprowadzono z czasem testy płytkowe i paskowe, które po dziś dzień stanowią najpowszechniejszą formę diagnostycznych testów do wykrywania ciąży.

Współczesne testy ciążyowe charakteryzują się nie tylko wysoką czułością, ale również nowoczesnym wzornictwem i innowacyjnymi systemami informowania o wyniku. To, co kiedyś opierało się na ludowych wierzeniach, stanowi obecnie nowoczesną i dynamicznie rozwijającą się gałąź przemysłu, której produkty powinny zadowolić nawet najbardziej wymagających konsumentów.

SŁOWA KLUCZOWE: ciąża, testy ciążyowe, ludzka gonadotropina kosmówkowa.

Summary

The history of pregnancy tests dates back to the ancient times, when methods for determining pregnancy were rooted in beliefs and superstitions. These methods, based on assessment of skin pigmentation or properties of a woman's urine, were passed to next generations and for centuries little changed.

A breakthrough in pregnancy detection methods came in XX century, when the pregnancy hormone – chorionic gonadotropin (CG) was described. CG present in urine of pregnant women was used initially to develop biological tests. These, however required the use of animals and due to this fact were quickly substituted by immunological tests.

Currently, detection of CG with anti-CG antibodies is the most common diagnostic test which allows early detection of pregnancy. Although immunological tests appeared in the sixties, it was in the seventies that they were made commercially available. In time pregnancy strip and plate tests were introduced, which today constitute the most common form of diagnostic tests to detect pregnancy.

Modern pregnancy tests are not only of high sensitivity, but also have a modern design and innovative systems informing about the outcome. What used to be based on beliefs, is now a modern and rapidly growing industry, where products should satisfy the most demanding consumers.

KEY WORDS: pregnancy, pregnancy tests, human chorionic gonadotropin.

Testy ciążyowe na przełomie wieków

Odpowiednia opieka położnicza ma kluczowe znaczenie dla zdrowia kobiety ciężarnej i rozwijającego się płodu. Z tego względu niezwykle ważne jest opracowanie skutecznych metod wykrywania i monitorowania ciąży.

Historia testów ciążyowych sięga starożytnego Egiptu, w którym znano już kilka sposobów określania, czy kobieta spodziewa się dziecka. Oceniano wówczas m.in. pigmentację skóry kobiety, kolor oczu lub samopoczucie po spożyciu mleka kobiety karmiącej. Istniały również metody oparte na analizie właściwości moczu kobiety, co do której istniało przypuszczenie, że jest w ciąży. Poranną uryną skrapiano ziarna pszenicy i jęczmienia przez pięć kolejnych dni, a następnie prowadzono ob-

serwacje kiełkowania roślin. Zapoczątkowanie kiełkowania miało świadczyć o zapłodnieniu. Wierzono też, że na podstawie tempa kiełkowania ziaren można określić płeć dziecka. Sądzono, że jeśli jako pierwszy wykiełkuje jęczmień, urodzi się chłopiec, natomiast jeśli będzie to pszenica – dziewczynka [1].

Dzięki podróżującym kupcom metody wywodzące się ze starożytnego Egiptu były przekazywane innym kulturom, a zapisy o nich odnaleźć można na przykład w *Corpus Hippocraticum* – zbiorze pism lekarskich przypisywanym następcom Hipokratesa. Mimo rozwoju nauk medycznych, przez wiele następnych stuleci testy ciążyowe zmieniały się niewiele. Zainteresowanie medycznymi aspektami testów porzucono na rzecz horoskopów i wiary w działania sił nadprzyrodzonych. Nadal

wiele uwagi poświęcano właściwościom moczu, jednak w żaden sposób nie przyczyniło się to do rozwoju diagnostyki ciąży. W pismach średniowiecznych, oprócz testu kielkujących ziaren, odnaleźć możemy m.in. metody oparte na analizie własności konserwujących i utleniających moczu. W czasach nowożytnych tzw. uroskopię traktowano już z większym sceptycyzmem, ale z braku innych wiarygodnych metod określania ciąży, badanie własności fizycznych moczu kobiet ciężarnych nadal było praktykowane [1].

Test kielkujących ziaren zweryfikowany został co najmniej dwukrotnie – w roku 1941 i 1963. Eksperymenty, analogicznie jak wykonywano je w starożytnym Egipcie, polegały na skrapianiu ziarnem pszenicy i jęczmienia moczem ciężarnych kobiet [2, 3]. Doświadczenia dowiodły, że nie jest to miarodajny sposób diagnozowania. Metody stosowane przez starożytnych w rzeczywistości nie opierały się na wykorzystaniu unikatowych właściwości moczu kobiet ciężarnych, czyli na obecności gonadotropiny kosmówkowej, a dowodziły jedynie wysokiego poziomu hormonów estrogenowych. Ludzkie hormony, podobnie jak fitoestrogeny, mogły wpływać na zapoczątkowanie kiełkowania i rozwój roślin.

Przełom w dziedzinie wykrywania ciąży przyniósł XX wiek – w 1920 roku na podstawie badań nad właściwościami biologicznymi substancji produkowanych przez łożysko opisano gonadotropinę kosmówkową (CG) [4]. Dzisiaj wiadomo już, że ludzka gonadotropina kosmówkowa to hormon glikoproteinowy, którego produkcja rozpoczyna się już w pierwszych dniach od zapłodnienia. Najwyższy poziom hormonu odnotowuje się około 11–13 tygodnia ciąży, po czym zaczyna on spadać i utrzymuje się na określonym poziomie do końca ciąży. Podstawową rolę CG jest kontrolowanie przebiegu ciąży poprzez podtrzymanie wydzielania progesteronu przez ciało żółte, zanim jego produkcja nie zostanie przejęta przez objęte tą samą kontrolą rozwijające się łożysko. Obecnie CG stanowi podstawowy marker obecności ciąży, który wykorzystuje się w popularnych i powszechnie dostępnych testach ciążowych [5].

Testy biologiczne

Pierwszy stosunkowo wiarygodny test ciążowy powstał w roku 1929 w Niemczech. Opracowano go na podstawie obserwacji przeprowadzonych na zwierzętach, którym wczepiono fragmenty przysadki. Efektem implantacji tkanki było przyspieszone dojrzewanie narządów płciowych myszy zarówno u osobników płci żeńskiej, jak i męskiej. U samic zwierząt poddanych badaniom odnotowano wyraźne powiększenie jajników i macicy, a także obecność ciałek żółtych. Ascheim i Zondek odkryli, że zbliżone efekty wywołuje podanie zwierzętom moczu kobiet ciężarnych, gdyż najwyraźniej zawiera on ten sam hormon, który występuje w przysadce. Do testów wykorzystywano niedojrzałe płciowo 3–4-tygodniowe myszy płci żeńskiej ważące średnio 6–8 gramów. Do każdej próby ciążowej używano pięciu my-

szy, którym wstrzykiwano podskórnie łącznie 1,2–2,4 ml moczu w maksymalnie 6 dawkach w przeciągu kolejnych czterdziestu ośmiu godzin. Wynik odczytywano średnio po stu godzinach, a o pozytywnym rezultacie świadczyło przekrwienie jajników, obecność ciałek krwotocznych i licznych *corpora lutea*. Zmiany oceniane były mikroskopowo [6, 7]

W 1929 roku skuteczność testu z użyciem moczu kobiet ciężarnych potwierdzono również w badaniach przeprowadzanych na królikach. Friedman dowiódł, że pojedyncza dawka moczu kobiety ciężarnej jest w stanie wywołać owulację u samic niedojrzałych płciowo królików. Podczas wykonywania testu dożylnie aplikowano królikom 10 ml porannego przefiltrowanego i zbuforowanego moczu. Tę samą dawkę podawano następnego dnia, a wyniki sprawdzano poprzez otwarcie jamy brzusznej królika pod znieczuleniem. Królik mógł zostać ponownie wykorzystany w eksperymencie po 3 tygodniach w przypadku pozytywnego wyniku lub wcześniej, w przypadku testu negatywnego. Niewskazane było jednak, aby jedno zwierzę poddawane było badaniu więcej niż trzy razy [8]. Test Friedmana z powodzeniem stosowano przez wiele kolejnych lat jako standardową procedurę wykluczenia lub potwierdzenia ciąży u kobiety.

Testem wyraźnie zbliżonym do tzw. testu A-Z wynalezionego przez Ascheima i Zondeka, jest tzw. test Franka opublikowany w roku 1933 przez Reipricha. Reiprich jako zwierzęta testowe wybrał niedojrzałe płciowo szczury, którym podobnie jak Ascheim i Zondek podawał podskórnie całkowitą dawkę moczu w ilości 11–14 ml w czasie 6–9 godzin a następnie oceniał zmiany w gonadach zwierząt [9].

Ze względu na konieczność uśmiercania zwierząt podczas wykonywania testów ciążowym na myszach, szczurach i królikach zaczęto poszukiwać jednak alternatywnych metod wykrywania ciąży o zbliżonej czułości. Rozwiązaniem tego problemu wydawało się być użycie do testów płazów. Wykorzystano fakt, że samice żab podczas owulacji, a także samce żab podczas ejakulacji uwalniają odpowiednio jajeczka i plemniki poza ustrój. Dzięki temu wypracowano dwie metody służące do potwierdzania ciąży u kobiet.

Pierwszą z nich był test Hogbena, w którym skoncentrowany mocz podawano samicom żab *Xenopus laevis*. Jeżeli po osiemnastu godzinach następowała owulacja wynik uznawano za pozytywny. W przypadku braku owulacji po tym czasie skoncentrowany mocz podawano drugiej żabie, a odczyt następował po czterdziestu ośmiu godzinach. Brak owulacji świadczył o nieobecności ciąży. Testowanie na samcach żab wprowadzono w roku 1948 po publikacjach Galli-Mainini. Opierając się na wcześniejszych doświadczeniach, dowodzących, że wprowadzenie ekstraktów z przedniego płata przysadki (zawierających gonadoliberynę) do jąder samców żaby południowoamerykańskiej powoduje uwolnienie plemników wraz z moczem, wypracowano metodę, w której ejakulację wywoływano wstrzyknięciem moczu ciężarnej kobiety. Później wykazano, że wiele innych gatunków żab nadaje się do tego typu testów [10].

Testy immunologiczne

Mimo że tzw. czynnik antygonadotropinowy wykryty został już w roku 1942, znaczący postęp w testach ciążowych dokonał się dopiero około 20 lat później, gdy nastąpił rozkwit immunologii. Przeciwciała skierowane przeciwko CG, które stanowiły owy czynnik antygonadotropinowy, wyizolowano w latach 60-tych z surowicy zwierząt immunizowanych ludzką gonadotropiną kosmówkową [11, 12].

Znamiennym wydarzeniem, które doprowadziło do opracowania pierwszych testów z wykorzystaniem przeciwciał było odkrycie, że erythrocyty traktowane kwasem taninowym zdolne są do adsorpcji białek na swojej powierzchni. Dowiedziono również, iż inkubacja opłaszczonych danym antygenem erythrocytów z surowicą zawierającą przeciwciała skierowane przeciwko temu antygenowi, wywołuje ich aglutynację [13]. Wiedzę tę z powodzeniem wykorzystano do opracowania testów, które umożliwiały wykrywanie obecności CG w próbach moczu i surowicy.

Jednym z nich był test odczynu wiązania dopełniacza. W metodzie tej do surowicy osoby badanej dodawano określoną ilość inaktywowanej (pozbawionej dopełniacza) surowicy zwierzęcej zawierającej przeciwciała skierowane przeciwko CG. Następnie dodawano surowicę z aktywnym dopełniaczem, nie zawierającą przeciwciał anti-CG, która pochodziła od innego zwierzęcia. Ostatnim krokiem było podanie erythrocytów baranich w celu sprawdzenia czy utworzone zostały kompleksy antygen-przeciwciało. Jeśli kompleksy obecne były w mieszaninie wówczas podany dopełniacz został był zużyty przed podaniem erythrocytów. Jeśli jednak brak było kompleksów w próbce wówczas dochodziło do lizy czerwonych krwinek dzięki aktywnym elementom dopełniacza. Brak hemolizy świadczył zatem o pozytywnym wyniku testu i obecności ciąży u badanej kobiety. Zachodzący proces hemolizy był z kolei potwierdzeniem, że w próbce badanej nie występował badany antygen CG i świadczyło to o braku zapłodnienia [14].

Kolejną metodą detekcji ciąży opracowaną z zastosowaniem przeciwciał anti-CG były testy typu inhibicji aglutynacji. Test inhibicji aglutynacji opierał się na założeniu, że obecność gonadotropiny kosmówkowej w próbce badanej surowicy lub moczu będzie hamować aglutynację cząstek opłaszczonych tym samym antygenem w obecności surowicy anti-CG. O wyniku negatywnym testu, a zatem o braku ciąży świadczyć miało zlepianie się cząstek. Pierwsze takie testy wykonywano z wykorzystaniem erythrocytów zwierzęcych później jednak opracowano technikę opłaszczania antygenami cząstek lateksowych i zastąpiono nimi czerwone krwinki [15].

Metodą pokrewną był test aglutynacji, w którym przeciwciała anti-CG były związane bezpośrednio z cząstkami lateksowymi, a aglutynacja była z kolei wynikiem pozytywnym tzn. potwierdzeniem obecności gonadotropiny kosmówkowej w moczu kobiety, a tym samym ciąży [16].

Prawdziwe zmiany w immunologicznych testach ciążowych rozpoczęły się, gdy wynaleziono metody znakowania białek. Pierwsze doniesienia na ten temat pojawiły się już w latach pięćdziesiątych XX wieku, gdy opracowano technikę znakowania radioaktywnymi izotopami pierwiastków (RIA, ang. radioimmunoassay) [17]. Kluczowym dla rozwoju technik immunochemicznych wydaje się być fakt, iż autorzy wspomnianej pracy mimo spektakularnego sukcesu nie opatentowali swojej metody, dzięki czemu bardzo szybko zaczęto stosować ją w laboratoriach na całym świecie. Znalazła ona zastosowanie również w detekcji gonadotropiny kosmówkowej.

W latach siedemdziesiątych istniały dwie odmiany testów, w których wykorzystywano znaczniki promieniotwórcze. Jedną z nich była procedura, w której badano wiązanie się danej substancji z odpowiednim receptorem (ang. radioreceptor assay). W przypadku gonadotropiny kosmówkowej używano błon corpus luteum, które posiadają na swojej powierzchni receptor wspólny dla hormonu luteinizującego i gonadotropiny kosmówkowej (LH/CGR). Błony te pochodziły od ciężarnych krów. Próbkę badaną mieszano z roztworem o znanym stężeniu gonadotropiny kosmówkowej wyznakowanej radioaktywnie i podawano na błonę. Natywne i wyznakowane cząstki hormonu współzawodniczyły o wiązanie z receptorem. Większa zawartość hormonu w próbce badanej oznaczała większe prawdopodobieństwo przyłączenia go do receptora niż dla cząstek znakowanych, a więc i niskie wartości odczytanego promieniowania. Analiza miała charakter jakościowy, a intensywność promieniowania porównywano z próbą kontrolną [18].

Inną metodą, w której również stosowano gonadotropinę kosmówkową znakowaną radioaktywnym izotopem jodu była analiza radioimmunologiczna, gdzie zamiast wiązania z receptorem wykorzystywano kompetycyjne wiązanie z przeciwciałem anti-CG. Zasada przeprowadzania analizy i odczytywania wyniku była jednak ta sama, co w analizie radioreceptora. Istotny jest jednak fakt, że w 1972 roku za pomocą testu radioimmunologicznego po raz pierwszy wprowadzono analizę, w której CG odróżnić można było od bardzo podobnego do niej i zawiązującego wyniki hormonu luteinizującego [19].

Testy z zastosowaniem radioaktywnych znaczników są bardzo czułe, ale ze względu na bezpieczeństwo użytkownikom i wysokie wymagania sprzętowe wprowadzenie ich na rynek komercyjny nie było możliwe. Przełomem było wprowadzenie alternatywnych metod znakowania przeciwciał, dzięki czemu zwiększył się zakres stosowania technik immunochemicznych. Pierwsze testy ciążowe oparte na przeciwciałach znakowanych enzymatycznie pojawiły się na rynku w latach siedemdziesiątych XX wieku.

Obecnie najprostszym i łatwo dostępnym sposobem wczesnego wykrywania ciąży są testy płytkowe, z których korzystać można w warunkach domowych. Testy te oparte są na metodzie immunoenzymatycznej typu ELISA (ang. enzyme-linked immunosorbent assay). Płytki zawierają wszystkie elementy i odczynniki niezbędne do przeprowadzenia reakcji. Najważniejszy element stanowią jednak

monoklonalne przeciwciała anty-CG sprzężone z enzymem, który zdolny jest przeprowadzać określone substancje do barwnych produktów.

Współczesne testy płytkowe działają na zasadzie podwójnego wiązania (ang. sandwich ELISA). W badaniu tym płytka, na którą nakrapia się mocz, pokryta jest specjalną membraną z przeciwciałami. W miejscu podawania moczu obecne są sprzężone ze znacznikiem enzymatycznym mysie przeciwciała, które wiążą się z gonadotropiną kosmówkową. Badana próba siłami kapilarnymi przedostaje się do kolejnych części płytki, gdzie znajdują się zimmobilizowane, ale nie wyznakowane przeciwciała wykrywające (anty-CG, pierwszy pasek) i skierowane przeciwko mysim immunoglobulinom przeciwciała pochodzące od innego zwierzęcia (drugi pasek). W sytuacji, gdy próba badana zawiera gonadotropinę kosmówkową w miejscu podania moczu zostanie utworzony kompleks przeciwciało-CG, który przeniknie do dalszych partii płytki i zwiąże się zarówno z przeciwciałami anty-CG, jak i anty-mysimi. W tej części płytki obecny jest również substrat dla skoniugowanego z przeciwciałem anty-CG enzymu, który przemieniany jest w barwny produkt. Dzięki temu obserwować można pojawienie się dwóch kolorowych pasków, oznaczających pozytywny wynik testu. Nieobecność gonadotropiny kosmówkowej w próbce badanej uniemożliwi utworzenie odpowiednich kompleksów i do dalszych części płytki migrować będą same przeciwciała anty-CG. Reakcja barwna zajdzie tylko w miejscu, gdzie obecne są przeciwciała anty-mysie. Na teście widoczny będzie tylko jeden kolorowy pasek.

Sukces testów płytkowych nie zatrzymał jednak poszukiwań alternatywnych metod diagnozowania ciąży. W 1987 roku pojawił się test, w którym mocz kobiety przepuszczano przez specjalną kolumnę wypełnioną perełkami sefarozy opłaszczonymi przeciwciałami anty-CG. Jeżeli w moczu obecna jest gonadotropina kosmówkowa zostawała ona zimmobilizowana na kolumnie. Następnym krokiem było przesączenie przez kolumnę niebieskiego roztworu zawierającego uśmiercone bakterie szczepu *Staphylococcus aureus*, które na swojej powierzchni również posiadały związane immunoglobuliny anty-CG. Roztwór zawdzięczał swoją barwę hematoksyninie, którą wybarwiły były bakterie. Kolumnę przeemywało się następnie buforem, aby odmyć niezwiązane cząstki. Zatrzymanie barwnika w kolumnie oznaczało, że nastąpiło związanie cząstek bakteryjnych do CG na sefarozie i świadczyło o pozytywnym wyniku testu. Jeżeli cały barwnik został wymyty oznaczało to, że w moczu kobiety nieobecna była gonadotropina kosmówkowa, a więc nie była ona w ciąży. Test tego typu trwał ok. 10 min, był stosunkowo łatwy do wykonania i interpretacji, a wiarygodne wyniki otrzymać można było już w piątym dniu po spodziewanej miesiączce. Mimo to testy tego typu nie zdobyły dużej popularności [20].

Obecnie nadal najczęściej stosowane są testy, które do detekcji gonadotropiny kosmówkowej w moczu wykorzystują reakcje typu ELISA, co nie oznacza, że po-

stęp w tej dziedzinie się nie dokonuje. W 2003 roku na rynku amerykańskim pojawił się test, który wyposażony został w elektroniczny wyświetlacz informujący o wyniku analizy. Wystarczy zamoczyć końcówkę testu w badanej próbce moczu i odczekać 3 minuty. Po tym czasie na wyświetlaczu pojawia się napis 'ciąża' lub 'brak ciąży'. Hiszpańska wersja testu pozwala sprawdzić nawet, w którym miesiącu ciąży znajduje się obecnie kobieta. Ze względu na wysoką czułość stosowanych metod, wstępne zdiagnozowanie ciąży przy użyciu tego testu możliwe jest nawet do 4 dni przed spodziewaną miesiączką [21]. Wykrywanie ciąży nigdy nie było tak proste jak dziś!

Piśmiennictwo

1. Bayon H.P.: Ancient pregnancy tests in the light of contemporary knowledge: (Section of History of Medicine). *Proc. R. Soc. Med.*, 1939, 32(11), 1527-1538.
2. Ghalioungui P., Khalil S., Ammar A.R.: Diagnosing Pregnancy and Determining Fetal Sex. *Medical History*, 1963, 7, 241-246.
3. Henriksen E.: Pregnancy tests of the past and present. *West. J. Surg. Obstet. Gynec.*, 1941, 49, 567.
4. Hirose T.: Exogenous stimulation of corpus luteum formation in the rabbit: influence of extracts of human placenta, decidua, fetus, hydatid mole, and corpus luteum on the rabbit gonad. *J. Jpn. Gynecol. Soc.*, 1920, 16, 1055.
5. Cole L.A.: New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2009, 7, 1-37.
6. AGN.: The Zondek-Ascheim test for pregnancy. *Can. Med. Assoc. J.*, 1930, 22(2), 251-253.
7. Evans H.M., Simpson M.E.: Ascheim-Zondek test for pregnancy – its present status. *Cal. West. Med.*, 1930, 32(3), 145-8.
8. Friedman M.H.: Effect of injections of urine from pregnant women on ovary of rabbit. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1929, 26, 720.
9. Reiprich W.: Eine neue Schwangerschaftsschnellreaktion aus dem Harn (30-Studen-Reaktion). *Klin. Wschr.*, 1933, 12, 1441.
10. Galli-Mainini C.: Pregnancy test using the male batrachia. *JAMA*, 1948, 138, 121.
11. Zondek B., Sulman F.: The antigonadotropic factor. Williams & Wilkins, 1942.
12. Brody S., Carlström G.: Estimation of human chorionic gonadotrophin in biological fluids by complement fixation. *Lancet*, 1960, 2, 99.
13. Boyden S.V.: The adsorption of proteins on erythrocytes treated with tannic acid and subsequent hemagglutination by antiprotein sera. *J. Exp. Med.*, 1951, 93(2), 107-20.
14. Brody S., Carlström G.: Clinical application of a serological method for the determination of human chorionic gonadotrophin. *Nature*, 1961, 189, 841-842.
15. Wide L., Gemzell C.A.: An immunological pregnancy test. *Acta. Endocrinol. (Copenh.)*, 1960.
16. Fink H., Frie A.: A rapid direct-reading latex agglutination pregnancy test. *Obstet. Gynecol.*, 1966, 28(5), 660-2.

17. Kahn C.R., Roth J.: Berson, Yalow, and the JCI: the agony and the ecstasy. *J. Clin. Invest.*, 2004, 114(8), 1051-4.
18. Saxena B.B., Hasan S.H., Haour F. et al.: Radioreceptor assay of hCG: detection of early pregnancy. *Science*, 1974, 184, 793.
19. Vaitukaitis J.L., Braunstein G.D., Ross G.T.: A radio-immunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. *Am. J. Obster. Gynecol.*, 1972, 113, 751.
20. Shoham Z., Katz E., Blickstein I. et al.: New immunochemical method for rapid detection of human chorionic gonadotropin in urine. *Clin. Chem.*, 1987, 33(6), 800-2.
21. www.clearblue.com

Adres do korespondencji:

Aleksandra Głodek
Katedra i Zakład Biologii Komórki
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Rokietnicka 5D
60-806 Poznań
tel.: 61 8547191

ADRIANA POLAŃSKA, DOROTA JENEROWICZ

RYS HISTORYCZNY WYBRANYCH ZAGADNIĘ ZWIĄZANYCH Z ETIOPATOGENEZĄ I LECZENIEM ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY

HISTORICAL OVERVIEW OF SELECTED ISSUES RELATED TO THE PATHOGENESIS AND TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS

Katedra i Klinika Dermatologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. Wojciech Silny

Streszczenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest obecnie uważane za jedno z najczęstszych alergicznych schorzeń skóry, którego początki najprawdopodobniej sięgają czasów cesarza Oktawiana Augusta. Według historycznych zapisków rzymskiego pisarza Swetoniusza, imperator Oktawian August niezwykle cierpiał z powodu obecności swędzących ognisk w obrębie skóry. Od I wieku p.n.e. upłynęło niewątpliwie wiele lat, w czasie których ewaluowała wiedza i poglądy na temat kliniki i leczenia tego schorzenia. Miały miejsce niezwykle ważne odkrycia w zakresie immunologii i rozwinęła się nowa dyscyplina medyczna, jaką jest alergologia. Zatem celem niniejszej pracy jest przedstawienie najważniejszych zagadnień związanych z etiopatogenezą i leczeniem AZS w ujęciu historycznym.

SŁOWA KLUCZOWE: atopowe zapalenie skóry, alergologia, pyłki, inhibitory kalcyneuryny.

Summary

Atopic dermatitis (AD) is now considered as one of the most common allergic skin diseases, whose origins probably date back to the times of emperor Octavian Augustus. According to historical accounts of the Roman writer Suetonius, the emperor Octavian Augustus suffered from the presence of extremely itchy skin lesions. Since the first century BC undoubtedly many years have elapsed, during which knowledge and views on the clinic and treatment of this disease evolved. There have been very important discoveries in the field of immunology and a new medical discipline, which is allergology, has developed. Therefore, the aim of this paper is to present the most important issues related to pathogenesis and treatment of AD in historical perspective.

KEY WORDS: atopic dermatitis, allergology, pollens, calcineurin inhibitors.

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest zapalną, przewlekłą i nawrotową dermatozą, której towarzyszy nasilony i uporczywy świąd, a zmiany skórne mają typowy obraz i lokalizację. U podłoża AZS leżą liczne, nie do końca poznane, interakcje między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi. Niewątpliwie AZS należy do chorób atopowych i w etiopatogenezie tego schorzenia uczestniczą immunoglobuliny klasy E [1].

Pojęcie atopii wywodzi się z języka greckiego, w którym atopos oznacza dziwny i wprowadzone zostało przez Coca i Cooke'a w 1923 r. dla określenia astmy, pokrzywki i kataru alergicznego [2]. W późniejszym okresie Sulzberg do grupy chorób atopowych zaliczył również świerzbiczkę, którą od tego momentu nazwano atopowym zapaleniem skóry. W ujęciu Shermana (1958): 'atopia jest reakcją nieprawidłowego mechanizmu immunologicznego na prawidłowy (naturalny) kontakt z substancją uczulającą' i charakteryzuje się rodzinną skłonnością do rozwoju reakcji alergicznych typu natychmiastowego w odniesieniu do alergenów środowiskowych [3].

Natomiast pierwsza definicja terminu alergja sformułowana została na początku XX wieku przez austriackiego naukowca i pediatrę Clemensa von Pirquet'a (z gr. allos – zmieniony i ergon – reakcja) jako pierwotnie zmieniona

odczynowość na antygen podany powtórnie. Badacz ten zauważył, że pacjenci, którym aplikował szczepionkę na ospę rozwijają znacznie bardziej burzliwe reakcje po wstrzyknięciu drugiej dawki, niż przy pierwszej iniekcji. Stwierdził, że w określonych warunkach u ludzi nie dochodzi do powstania odporności, ale obserwuje się wzrost reaktywności [4]. Do innych wielkich osiągnięć tego badacza należy zaliczyć badania nad chorobą posurowiczą (podsumowane w *Die Serumkrankheit*, monografii wydanej w 1905 r.) oraz opracowanie w 1907 r. prostej techniki testu tuberkulinowego, który nazwano później reakcją Pirqueta.

Właściwe zrozumienie zjawiska alergii typu natychmiastowego zawdzięczamy ponadto Carlowi Prausnitzowi i Heinzowi Küstnerowi, którzy w 1921 roku przeprowadzili doświadczenie polegające na podskórnym podaniu Prausnitzowi surowicy uczulonego na ryby Küstnera, a następnie wstrzyknięciu w to miejsce antygeny ryby. Zaczernienie i obrzęk skóry, jakie wystąpiły, zasugerowało badaczom istnienie hipotetycznych substancji wywołujących uczulenie. Zjawisko to zostało określone mianem reakcji Prausnitza-Küstnera i uznane za dowód na istnienie – bliżej nieokreślonego – czynnika odpowiedzialnego za przenoszenie alergii drogą krwi. Czynnikiem ten w późniejszym okresie nazwany został przez Coca reagentem [3].

Podwyższone poziomy immunoglobulin klasy E (IgE) w surowicy krwi stanowią najbardziej istotną cechą atopii, w tym atopowego zapalenia skóry, i uważa się, że odkrycie IgE przyczyniło się do lepszego zrozumienia zjawisk leżących u podłoża chorób alergicznych oraz miało istotny wpływ na rozwój alergologii jako odrębnej dyscypliny medycznej.

Immunoglobuliny E zostały zidentyfikowane w 1966 r. przez dwie niezależne grupy naukowców: zespół naukowców z Denver pracujący pod kierownictwem Teruko i Kimshige Ishizaków oraz przez badaczy ze Szwecji – Bennich i Johansson. W 1969 r. Johansson oraz Ishizaka opublikowali wspólną pracę przedstawiającą nową klasę przeciwciał odpowiedzialną za alergiczną odpowiedź typu natychmiastowego [3, 4].

Uwzględniając patomechanizm AZS, podstawowe znaczenie w diagnostyce tej choroby odgrywają zatem skórne testy punktowe (STP). Za prekursora STP uznaje się dyplomowanego lekarza medycyny Charlesa Harrisona Blackleya (1820–1900). Blackley był również homeopatą i prowadził badania nad przyczynami gorączki siennej i astmy. Stworzył dzieło *Experimental Researches on the Causes and Nature of Catarrhus Aestivus* (Bailliere, Tindall & Cox, London, 1873) zawierające jego wnikliwe obserwacje dotyczące sposobów oceny stopnia pylenia roślin (palinologia), badań nad reakcją skóry na pyłki roślin (opracowanie techniki testów skórnych), jak również pierwsze zasady „odczulania” w pyłkowicy.

Inny badacz, francuski immunolog, Aleksander Besredka (1870–1940) prowadził prace dotyczące patogenezy anafilaksji. W 1907 r. opracował sposób, w miarę bezpiecznego, podawania substancji mogących wywoływać reakcje anafilaktyczne osobom z uprzednio przebytymi tego typu reakcjami poprzez stosowanie stopniowo wzrastających dawek alergenu [5]. Termin anafilaksja natomiast (gr. ana – na odwrót, phylassein – chronić) został wprowadzony przez Charlesa Roberta Richeta, który otrzymał za swoje badania Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny w 1913 roku [6].

Mając na uwadze istotne odkrycia, które przyczyniły się do lepszego poznania etiologii AZS, a zatem i leczenia, należy wspomnieć o początkach immunoterapii swoistej (SIT). Willam Dunbar (1863–1922) prowadził prace nad chorobotwórczym działaniem pyłków roślin. Próbował podawać donosowo (w aerozolu lub w postaci proszku) chorym z sezonowym alergicznym nieżytem nosa swoją siostrę dla pyłków, liofilizowaną antytoksynę, którą nazwał „Pollantin”, stwarzając tym samym początki immunizacji. Szczególne osiągnięcia w tej dziedzinie przypisuje się głównie Leonardowi Noonowi (1878–1913) oraz Johnowi Freemanowi (1877–1962), którzy stosowali metodę immunizacji czynnej poprzez wstrzykiwanie stopniowo wzrastających dawek wodnych wyciągów pyłków roślin. Badacze ci ponadto dokonali lepszego opracowania wyciągów [6]. Obecnie wiadomo, że klasyczna SIT polegająca na podskórnym podawaniu wzrastających dawek wyciągu alergenowego jest korzystną metodą leczenia niektórych IgE-zależnych schorzeń alergicznych, w tym AZS [7]. Pierwsze doniesienie na temat

próby podjęcia SIT u chorych na AZS opublikowali Strauss i Kligman w 1957 r., następnie w 1974 r. Kaufman i Roth [8].

Jeśli chodzi o kliniczne ujęcie AZS, pierwsze opisy mogące odpowiadać temu schorzeniu są dość niejednoznaczne, m.in. Włoch Girolamo Mercurialis (1572 r.) dokonuje opisu wykwitów u dzieci w obrębie skóry twarzy, mających związek z karmieniem. Jednak za właściwy opis AZS przyjmuje się charakterystykę tej choroby dokonaną przez brytyjskiego dermatologa Roberta Willana (1757–1812) z 1808 r. Badacz ten w swym dziele *On Cutaneous Diseases* opisał m.in. pacjentów z pokrzywką i obrzękami wywołanymi spożyciem migdałów, grzybów i skorupiaków oraz opis prurigo – choroby, na której współwystępowanie z astmą i gorączką sienną zwrócił potem uwagę Ernest Besnier w 1882 r. Robert Willan w historii dermatologii odegrał bardzo istotną rolę, przypisuje się mu klasyfikację chorób skóry w zależności od rodzaju wykwitu skórniego, wyodrębnienie łuszczycy jako osobnej jednostki, wprowadzenie terminu *lupus* dla określenia gruźlicy skórnej, a także szczegółowe ilustracje dotyczące różnych chorób skóry [9].

Szczególne znaczenie w historii dermatologii odegrał Ferdinand von Hebra (1816–1880) – austriacki lekarz pochodzenia czeskiego. Hebra stworzył pojęcie erytrodemii oraz opisał wiele nowych schorzeń skóry: rumień wysiękowy wielopostaciowy, łupież rumieniowaty i świerzbiączkę. Badacz ten dokonał nowoczesnej klasyfikacji chorób skóry i przyczynił się do wyodrębnienia dermatologii jako samodzielnej dziedziny medycyny. W odniesieniu do AZS opisał szczegółowo morfologię zmian skórnych, jak i objawy podmiotowe związane z tym schorzeniem [10]. Za twórców kryteriów diagnostycznych AZS, uznaje się angielskich badaczy Hannifina i Rajkę. Naukowcy ci na podstawie własnego doświadczenia wyodrębnili 4 główne i 23 mniejsze kryteria, które obowiązują do dnia dzisiejszego. Aby postawić rozpoznanie AZS muszą być spełnione co najmniej 3 większe, jak i 3 mniejsze cechy diagnostyczne [11].

Z innych istotnych prac badawczych dotyczących AZS należy wymienić badania Mitchella i wsp., którzy w 1982 r. wykazali, że naskórkowa aplikacja niektórych alergenów tzw. atoponów, w obrębie niezmięnionej skóry u chorych na ciężkie AZS może prowokować wystąpienie zmian skórnych o morfologii wyprysku. Od tego czasu wprowadzono atopowe testy płatkowe jako model badawczy w zakresie poznania roli alergenów powietrzno-pochodnych w AZS [12].

Omawiając najważniejsze wydarzenia kształtujące historię omawianej jednostki chorobowej, nie sposób nie wspomnieć o najnowszych osiągnięciach umożliwiających lepsze poznanie AZS. W rozwoju fenotypu tej choroby biorą udział, jak już wspomniano we wstępie, złożone interakcje między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi. Znaczącą rolę czynnika genetycznego potwierdza rodzinne występowanie AZS, szczególnie u bliźniąt monozygotycznych (80%) oraz dwuzygotycznych (20%). Do niedawna poszukując podłoża genetycznego AZS, brano jedynie pod uwagę geny, których

ekspresja w sposób bezpośredni wiązała się z układem immunologicznym. Ostatnio badacze na całym świecie zwrócili uwagę na białko – filagrynę i mutację kodującego ją genu, prowadzącą do nieprawidłowej budowy bariery naskórkowej oraz zaburzenia jej funkcji. Pierwsza praca jednoznacznie wskazująca na mutacje w genie filagryny jako przyczynę atopii jest autorstwa Palmera i wsp., i ukazała się w 2006 r. w czasopiśmie *Nature* [13]. Ten sam zespół badaczy opisał wcześniej mutacje odpowiedzialne za większość przypadków rozwoju rybiej łuski zwyczajnej w Europie.

Leczenie AZS jest zadaniem trudnym, wymagającym ścisłej współpracy lekarza i pacjenta. Niewątpliwym przełomem w terapii tej jednostki chorobowej było wprowadzenie miejscowych glikokortykosteroidów (GKS), bez których trudno jest wyobrazić sobie dziś leczenie dermatologiczne. Kortykosteroidy do leczenia miejscowego chorób skóry wprowadzili w 1952 r. Sulzberger i Witt [14]. Według Howarda Maibacha historię farmakologii dermatologicznej można podzielić na 2 okresy: BC (before corticosteroids), czyli przed wprowadzeniem GKS oraz AC (after corticosteroids), czyli po wprowadzeniu GKS do leczenia dermatologicznego. Warto wspomnieć, że nazwa GKS pochodzi z wczesnego okresu badań nad tymi hormonami, kiedy zaobserwowano ich wpływ na gospodarkę węglowodanową [9].

W współczesnej terapii AZS poszukuje się bezpieczniejszych rozwiązań, ponieważ jak wiadomo, sterydy przeznaczone do stosowania miejscowego posiadają szereg działań niepożądanych. Przełomowym wydarzeniem było odkrycie inhibitorów kalcyneuryny do stosowania miejscowego. Historia tych leków wiąże się z poszukiwaniem środków immunosupresyjnych do stosowania u chorych po przeszczepie w celu hamowania reakcji immunologicznej skierowanej przeciwko przeszczepionemu narządowi. Poszukiwania powyższych leków trwały około 50 lat i zaowocowały odkryciem pierwszego inhibitora kalcyneuryny, czyli cyklosporyny A (CsA). Kolejnym etapem było wprowadzenie takrolimusu do transplantologii jako alternatywy dla CsA, obarczonej licznymi działaniami niepożądanymi. Takrolimus został wyizolowany w połowie lat 80. XX w. przez naukowców japońskich z grzybów *Streptomyces tsukubaensis*. Zauważono, że podczas podawania CsA, a następnie takrolimusu chorzy cierpiący na rozmaite dermatozy (w tym AZS) uzyskiwali poprawę stanu klinicznego skóry. Kolejnym wynalezionym inhibitorem kalcyneuryny do stosowania miejscowego w leczeniu dermatologicznym był pimekrolimus. Obecnie inhibitory kalcyneuryny są powszechnie stosowane w terapii wielu chorób skóry, a w szczególności u chorych na AZS i stanowią skuteczną alternatywę dla miejscowych gks.

Etiopatogeneza AZS jest skomplikowana, nie do końca poznana i nieustannie stanowi wyzwanie dla badaczy na całym świecie. Prace zapoczątkowane przez Coca, Cooke'a, czy obserwacje prowadzone przez Willana, są nadal prowadzone, ale już w coraz lepiej wyposażonych laboratoriach, coraz bardziej ukierunkowane. Niewątpliwym postępem w pracach badawczych, szczególnie w odniesieniu do immunologii, wydaje się przybliżać nas do rozwikłania zagadki, jaką jest AZS. Może, tylko pozornie.

Piśmiennictwo

1. Leung D.Y., Nicklas R.A., Li J.T., Bernstein I.L., Blessing-Moore J., Boguniewicz M.: Disease management of atopic dermatitis: an updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters. *Ann. Allergy Astma Immunol.*, 2004, 93(2), 1-21.
2. Coca A.F., Cooke R.A.: On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J. Immunol.*, 1923, 8, 163-82.
3. Gliński W., Rudzki E.: *Alergologia dla lekarzy dermatologów*. Czelej, Lublin 2002
4. Kruszewski R., Kruszewski J.: 40 lat IgE. *Przew. Lek.*, 2007, 10, 14-16.
5. Waite K.: Blackley and the development of hay fever as a disease of civilization in the nineteenth century. *Med. Hist.*, 1995, 2, 186-196.
6. Droszcz W.: *Astma*. PZWL, Warszawa, 2002
7. Czarnecka-Operacz M., Silny W.: Miejsce immunoterapii swoistej w leczeniu wybranych przypadków chorych na atopowe zapalenie skóry. *Przew. Lek.*, 2001, 3, 118-121.
8. Booth C., Robert Willan M.D.: Dermatologist of the Millennium. *J. R. Soc. Med.*, 1999, 92, 313-318.
9. Czarnecka-Operacz M., Silny W.: Działania niepożądane miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych stosowanych w dermatologii. *Post. Derm. Alerg.*, 2003, 1, 30-36.
10. Holubar K.: Ferdinand von Hebra 1816-1880: on the occasion of the centenary of his death. *Int. J. Dermatol.*, 1981, 4, 291-295.
11. Hanifin J.M., Rajka G.: Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol. Venerol.*, 1980, 92, 44-7.
12. Czarnecka-Operacz M.: Atopowe testy płatkowe w diagnostyce alergologicznej u chorych na atopowe zapalenie skóry. *Przew. Lek.*, 2006, 7, 78-84.
13. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al.: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat. Genet.*, 2006, 38, 441-6.
14. Sulzberger MB., Witten V.H.: The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J. Invest. Dermatol.*, 1952, 19, 101-102.

Adres do korespondencji:

Adriana Polańska
e-mail: adriana-polanska@wp.pl

ALEKSANDRA ZAGŁOBA-KASZUBA, JULIUSZ HUBER

**ZARYS ROZWOJU METOD REHABILITACYJNYCH
ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM TECHNIKI PRIOPRIOCEPTYWNEGO
UŁATWIENIA NERWOWO-MIĘŚNIOWEGO OPARTEGO
NA BADANIACH NEUROFIZJOLOGICZNYCH**

*OUTLINE OF THE REHABILITATIVE TREATMENT METHOD DEVELOPMENT
WITH SPECIAL EMPHASIS OF THE PROPRIOCEPTIVE NEUROMUSCULAR FACILITATION
BASED ON THE NEUROPHYSIOLOGICAL EXAMINATIONS*

Zakład Patofizjologii Narządu Ruchu
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Zakładu Patofizjologii Narządu Ruchu: dr hab. n. med. Juliusz Huber, prof. UM

Streszczenie

Wstęp. Zmiana jakości życia osób niepełnosprawnych zależy od rozwoju i wdrażania nowych metod terapeutycznych. Jest to tendencja ogólnoswiatowa, w rehabilitacji polskiej mająca swoje szczególne osiągnięcia.

Cel. Nowatorskie metody usprawniania oparte koncepcyjnie na badaniach neurofizjologicznych cechują się szczególnie wysoką skutecznością terapeutyczną.

Metoda. Jedną z takich technik jest prioprioceptywne ułatwienie nerwowo-mięśniowe (ang. PNF-Proprioceptive Neuromuscular Facilitation), której podstawowe zasady, chociaż niezmiennie od początku powstania, ulegają jednak ciągłemu doskonaleniu. PNF jest oparte na konkretnych relacjach anatomiczno-czynnościowych układów nerwowego (ośrodków rdzeniowych i nadrženiowych) oraz mięśniowego zarówno w stanie prawidłowym, jak i w patologii opisane oryginalnie przez Sir Charles Sherringtona a zastosowane przez Hermana Kabata.

Wyniki. W pracy przedstawiono zasady jej aplikacji na kanwie innych metod postępowania usprawniającego u chorych z dysfunkcją narządu ruchu o różnej etiologii, również w ujęciu historycznym.

Wniosek. Postęp rozwoju nieinwazyjnej metody badania jednoczesnej czynności bioelektrycznej wielu mięśni kończyn górnych i dolnych, jaką jest elektromiografia powierzchniowa (sEMG), umożliwia nie tylko racjonalne wyjaśnienie mechanizmu działania terapii PNF (co stanowi novum pracy), ale również zasadność jej aplikacji w leczeniu konkretnych schorzeń narządu ruchu.

SŁOWA KLUCZOWE: prioprioceptywne ułatwienie nerwowo-mięśniowe PNF, rehabilitacja, neurofizjologia kliniczna, elektromiografia powierzchniowa sEMG.

Summary

Background. The change in a life quality of handicapped depends on the development and introduction of the new therapeutic methods. This is a world-wide tendency, in Polish rehabilitation having special achievements.

Aim. The innovative methods of rehabilitation conceptually based on the neurophysiological examinations especially show their high therapeutic effectiveness.

Method. One of such techniques is the proprioceptive neuromuscular facilitation (PNF), the principles of which although unchanged from the moment of its creation, still undergo the continuous development. PNF is based on certain anatomical-functional relations in the nervous (supraspinal and spinal centers) and muscular systems, both at the normal and pathological states. They were originally described by Sir Charles Sherrington and applied by Herman Kabat.

Results. This paper deals with introducing of its application with the reference to other methods of rehabilitation in patients with movement disorders of different etiology, also in a historical frame.

Conclusion. The advances in development of non-invasive method of simultaneous recording the bioelectrical activity in many muscles of upper and lower extremities with a surface electromyography (sEMG) allow for not only the rational explanation of PNF action mechanisms (what constitutes novum of this paper), but the legitimacy of its application in treatment of certain movement disorders as well.

KEY WORDS: proprioceptive neuromuscular facilitation, PNF, rehabilitation, clinical neurophysiology, surface electromyography, sEMG.

Wprowadzenie

Początki aplikacji metod usprawniania w rehabilitacji datowane są różnie przez historyków medycyny [1]. Arystoteles (94–322 p.n.e) pisał: „Nie otrzymamy prawdzi-

wego wglądu w istotę rzeczy, póki nie potrafimy zaobserwować jej rozwoju od początku”... . Jeżeli chcemy rozpocząć poszukiwania nowych przyszłościowych rozwiązań w dziedzinie medycyny rehabilitacyjnej, należy cofnąć się do przeszłości i przeanalizować osiągnięcia przeszłych pokoleń.

Konfucjusz (551–479 p.n.e.) w swoim systemie filozoficznym, który eksponował znaczenie określonych pozycji ciała w uzyskaniu efektów profilaktyczno-leczniczych, zawarł pierwsze opisy metod kinezyterapeutycznych. Rehabilitacja jednakże sięga czasów starożytnej Grecji [1]. Hipokrates (460–377 p.n.e.) za główne filary medycyny uważał dietetykę i gimnastykę. Stworzył pierwsze opisy dotyczące zimna, ciepła słonecznego, światła i ćwiczeń fizycznych jako zabiegów leczniczych. Zajmował się zniekształceniami kręgosłupa i stworzył pierwsze urządzenie do „korekcji” skoliozy. Opisał także sposoby amputacji kończyn, budowę protez oraz obuwia korygującego wady stóp. Stosował balneoterapię w leczeniu chorych. Był zwolennikiem lecznictwa opartego na zasadach (cyt.) ...„ćwiczenia wzmacniają, a nieczynność osłabia ciało”...

Okolo 130–200 n.e. Galen w dziele "Ars Parva", opisał dodatni wpływ ruchu na rozwój ciała, podał rodzaje ćwiczeń i sposób ich wykonania, usystematyzował wady postawy, takie jak „scoliosis, kyphosis i lordosis” z zaleceniami ich leczenia [2, 3]. Kolejni wielcy medycy, tacy jak Calius Aureliusz (210 r. n.e.) czy Paweł z Egiptu, podają wskazówki do prowadzenia ćwiczeń fizycznych u chorych z porażeniami. Awicenna (980–1037), perski lekarz, filozof i wielki uczony-pragmatyk, przyznał duże znaczenie wodolecznictwu, gimnastyce, masażom i aktywności fizycznej w postaci różnych gier zespołowych. Francuski chirurg Ambroży Pare (1509–1590), jako pierwszy zastosował podwiązywanie naczyń krwionośnych przy amputacji kończyn. Stosował także protezy kosmetyczne, metalowe gorsety i szyny do unieruchamiania, jak i obuwie korekcyjne stóp [4, 5].

Również wśród Polaków można znaleźć prekursorów metod rehabilitacyjnych. Wojciech Oczko (1537–1600), lekarz Stefana Batorego, ojciec balneologii polskiej, zaleca wodolecznictwo i leczenie ruchem.

Cieplice (1578 r.) to pionierskie dzieło zapoczątkowujące polską balneologię, klasyfikujące wody mineralne i lecznicze występujące w Polsce, opisujące ich działanie oraz podające metody leczenia nimi.

Sebastian Petrycy z Pilzna (1554–1626) wybitny lekarz, filozof, profesor Uniwersytetu Krakowskiego, kładł ogromny nacisk na stosowanie ćwiczeń ruchowych, pływanie, grę w piłkę oraz spacer. Nieco później Francis Gilson (1599–1677) wprowadza nowe metody ćwiczeń do leczenia zniekształceniach klatki piersiowej i kręgosłupa, do dziś stosowane w niektórych złamaniach kręgosłupa szyjnego i uszkodzeniach krążka międzykręgowego, a pętla wyciągowa za głowę jest właśnie jego konstrukcją [6].

Clement Joseph Tissot (1747–1826) francuski lekarz wojskowy i pionier fizjoterapii mówił, że: (cyt.) ...„Ruchem można zastąpić każdy lek, ale ruchu nie można zastąpić żadnym lekiem”... Jako pierwszy wprowadził systematyczną gimnastykę według zasad anatomii w leczeniu chorób ortopedycznych i chirurgicznych [1].

Jednym ze źródeł rozwoju rehabilitacji i ortopedii były również koncepcje Henryka Linga (1776–1839). Ten szwedzki lekarz wprowadził system gimnastyki leczniczej, który opiera się na ćwiczeniach czynnych.

Opracował je dla dzieci i młodzieży z wadami postawy, zniekształceniami kręgosłupa i innymi schorzeniami narządu ruchu oraz opisał sposób prowadzenia tych ćwiczeń przez terapeutę.

Gustaw Zander (1835–1920) wprowadził ćwiczenia z zastosowaniem aparatów i urządzeń, które nieco zmodyfikowane mają swoje zastosowanie również dzisiaj [2].

Ludwik Bierkowski (1801–1860) z Poznania, w 1837 roku tworzy pierwszy zakład gimnastyczno-ortopedyczny w Krakowie. W ślad za nim idzie Teofil Matecki (1810–1886), który w 1841 roku zorganizował podobny zakład gimnastyczno-ortopedyczny w Poznaniu. Obaj lekarze, dzięki stworzeniu tych placówek, przyczynili się niezmiernie do rozwoju nowych metod rehabilitacyjnych w różnych schorzeniach narządu ruchu [1, 2]. Duże znaczenie dla rehabilitacji miały również osiągnięcia Tomasza Drobniaka, również poznaniaka (1858–1901), który opisał skutki wiotkiego porażenia dziecięcego i wprowadził techniki operacyjnego przeszczepiania mięśni zdrowych w miejsce porażonych oraz śródkostnowego przyszywania ścięgien [7]. W 1896 roku ukazuje się dzieło J.B. Wagnera „Gimnastyka domowa”, później kilkakrotnie wznawiane.

Polska rehabilitacja na szeroką skalę (w tym światową) rozwinęła się dzięki staraniom Wiktora Degi (1896–1995) [7, 8]. W 1950 roku Wiktor Dega za zasługi w dziedzinie usprawniania leczniczego zostaje powołany na stanowisko Krajowego Specjalisty Do Spraw Rehabilitacji, a w 1960 roku z jego inicjatywy powstaje w Poznaniu pierwsza w Polsce Katedra Medycyny Rehabilitacyjnej [2, 8–12]. Jego dzieło kontynuują następnie Kazimiera Milanowska, Janina Tomaszewska oraz Wanda Stryła [10]. Można uznać, że Wiktor Dega był pionierem nowoczesnych metod rehabilitacyjnych w Polsce w okresie powojennym. W późniejszym okresie (od roku 1965) podjęto, z jego inicjatywy, wdrożenie metod PNF (prioprioceptywne ułatwianie nerwowo-mięśniowe; przyp. Autorów) do rehabilitacji chorych po udarach w Polsce [10].

Badania wykorzystujące elektromiografię globalną do diagnostyki chorych z dysfunkcją narządu ruchu o różnej etiologii (również stosowaną do weryfikacji terapii PNF rozpatrywanej w tej pracy, przypomn. Autorów) zaczęła wykorzystywać w środowisku poznańskim Jadwiga Koczocik-Przedpelska. Prowadzony przez nią Zakład Patofizjologii Narządu Ruchu powstał w 1956 roku z inicjatywy Wiktora Degi na terenie ówczesnej Kliniki Ortopedii Akademii Medycznej w Poznaniu, początkowo jako „Pracownia Fizjologiczna”. Zakład wchodził wówczas w skład Instytutu Ortopedii i Rehabilitacji w Poznaniu, którego wieloletnim kierownikiem był Witold Marciniak. W późniejszym okresie, jednostka ta została włączona na stałe do struktury Akademii Medycznej w Poznaniu. W 1990 roku kierownictwo Zakładu Patofizjologii Narządu Ruchu przejął Kazimierz Grottel. Założenia wykorzystania sEMG (metody rejestracji elektromiografii powierzchniowej, przyp. Autorów) do oceny i prognozowania leczenia rehabilitacyjnego u chorych z dysfunkcją narządu ruchu według Koczocik-Przedpelskiej, są realizowane współcześnie [13–15]. Wykazują one komplementarność stosowania nie-

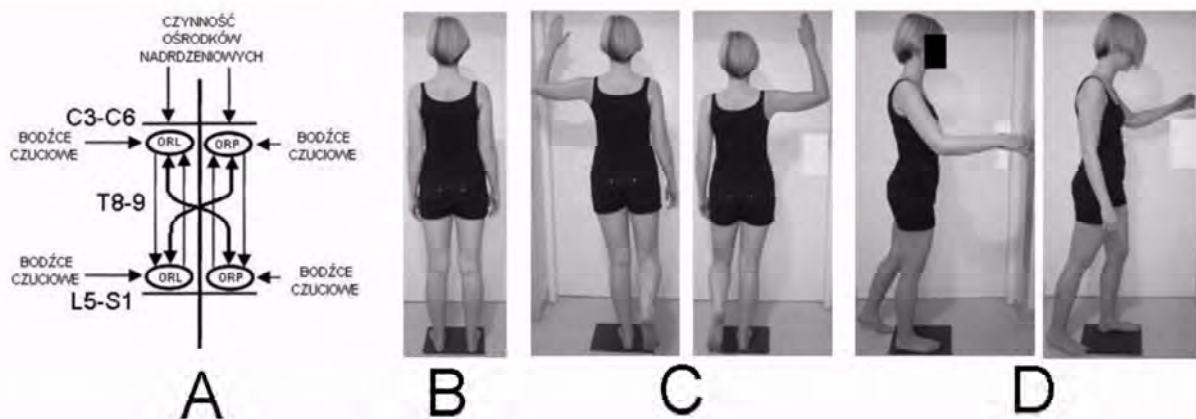
inwazyjnej elektromiografii powierzchniowej (sEMG) w odniesieniu do preferowanego obecnie „złotego standardu” elektromiografii igłowej (eEMG) w diagnostyce neurofizjologii klinicznej.

Dynamiczny rozwój technik rehabilitacyjnych i poszukiwanie nowych form usprawniania rekonwalescentów nastąpił po pierwszej i drugiej wojnie światowej. Pojęcie „rehabilitacja” zostało po raz pierwszy użyte w 1918 roku przez Douglasa McMurtie, który opisywał sposoby powrotu do normalnego życia inwalidów wojennych, uwzględniając wszystkie ich potrzeby. Bodźcem do powstawania pionierskich metod rehabilitacyjnych były również epidemie. W latach czterdziestych i pięćdziesiątych dwudziestego wieku, na całym świecie odnotowywano bardzo dużo przypadków polio (choroby Heinego-Medina). Z tego powodu powstały wówczas specjalistyczne ośrodki rehabilitacyjne, w których konieczne było wprowadzanie nowych metod terapii chorych z niedowładami wiotkimi po *poliomyelitis*. Pionierką w tej dziedzinie okazała się być Elizabeth Kenny (1880–1952), australijska pielęgniarka. Opracowała ona innowacyjną metodę leczenia usprawniającego chorych z porażeniami. Stworzyła technikę wykonywania ćwiczeń biernych, stymulacji, ćwiczeń redresyjnych, reedukacji oraz sposób nauki chodzenia w przypadkach porażenia wiotkich [2].

Początki i rozwój metody PNF

Wspomniane powyżej sposoby terapii nie były typowe dla okresu w którym żyła Elizabeth Kenny i bra-

kowało jej udokumentowanych wówczas działań opartych na podstawach neurofizjologicznych. Jej działalność zainspirowała natomiast Hermana Kabata, który połączył techniki manualne z odkryciami Sir Charles Sherringtona, dotyczącymi fizjologii układów nerwowego i mięśniowego i ich współdziałania. Sir Charles Sherrington zajmował się głównie badaniem unerwienia mięśni i odruchową czynnością rdzenia kręgowego, wprowadził pojęcie synapsy i zapoczątkował badania zjawisk na synapsach, jak i potwierdził klasyfikację receptorów. Za odkrycia dotyczące funkcji neuronów otrzymał w 1932 roku nagrodę Nobla wspólnie z E.D. Adrianem [1]. Celem prac Hermana Kabata było stworzenie terapii umożliwiającej lecącym analizę i ocenę ruchów pacjenta z jednoczesnym bardziej wyraźnym naciskiem na terapię związaną z funkcją. W ten sposób narodziła się jedna z najlepiej rozpoznawalnych koncepcji terapeutycznych w fizjoterapii – PNF (ang. Proprioceptive Neuromuscular Facilitation, proprioceptywne ułatwienie nerwowo-mięśniowe). W drugiej połowie lat czterdziestych Kabat rozpoczął poszukiwania fizjoterapeuty gotowego do współpracy i udoskonalania nowej metody. W 1945 roku Margaret (Maggie) Knott została pierwszym fizjoterapeutą zatrudnionym przez Kabata. Wspólnie pracowali nad doskonaleniem PNF. Metoda ta często nazywana jest również Kabat-Kaiser, ponieważ Henry J. Kaiser bogaty przedsiębiorca (1882–1967), w dowód wdzięczności dla H. Kabata i M. Knott za ich pracę z chorym na stwardnienie rozsiane synem, w 1946 roku założył Instytut Kaisera-Kabata w Waszyngtonie.



Rycina 1. A. Schemat połączeń szlaków rdzeniowych wstępujących (aferyentnych) i zstępujących (eferentnych) na różnych poziomach (C-szyjny, T-piersiowy, L-lędźwiowy), koordynujących czynność ośrodków ruchowych prawej (ORP) i lewej (ORL) strony ciała człowieka, będących anatomiczno-funkcjonalnym wyjaśnieniem działania terapii PNF (J. Huber wzorowane na opisach Ch. Sherringtona). Szlaki te umożliwiają nie tylko koordynację postawy (B), naprzemienną koordynację czynności mięśni kończyn górnych i dolnych w pozycji stojącej (C), ale również naprzemienną koordynację czynności poszczególnych grup mięśniowych w trakcie lokomocji (D). Materiał Zakładu Patofizjologii Narządu Ruchu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Figure 1. Sketch of the spinal pathways, both ascending (afferent) and descending (efferent) on different levels (C-cervical, T-thoracic, L-lumbar), coordinating the action of motor centers of the right (ORP) and left (ORL) parts of a human body, being the probably anatomic-functional explanation of actions the PNF therapy (J. Huber, modified on descriptions of Sir Ch. Sherrington). These pathways make possible not only the coordination of a posture (B), the alternative coordination of actions of upper and lower muscles in a standing position (C), but also the alternative coordination of the certain muscle groups during locomotion (D). Original data taken from the University of Medical Sciences in Poznań, the Department of Pathophysiology of Locomotor Organs recordings.

Nieco później w 1948 roku w Vallejo (stan Kalifornia w USA), powstaje Centrum Rehabilitacji Neurologicznej. Dzięki szerokiemu wsparciu finansowemu, PNF zostaje dopracowany do osiągnięć z dziedziny neurofizjologii, biomechaniki oraz analizy chodu (Rycina 1.). Po przyjeździe do Vallejo w 1948 roku, Maggie Knott rozpoczęła szkolenia fizjoterapeutów. Nauczała głównie poszczególnych wzorców i technik PNF. W tym samym roku uruchomiono system kursów dla absolwentów kierunków fizjoterapeutycznych z całego świata, które są prowadzone do dnia obecnego. W Polsce kursy te przeprowadzane są głównie w Krakowie i Warszawie. Program kursów jest dydaktyczną i kliniczną spuścizną Hermana Kabata i Maggie Knott.

W roku 1951 wzorce kończyn górnych i dolnych PNF były już znane na całym świecie. W 1952 roku Dorothy Voss, kolejny uznany popularyzator metody, dołączyła do Hermana Kabata i Maggie Knott. Pierwotnie metoda PNF nosiła nazwę "Proprioceptive Facilitation", dopiero w 1954 roku Dorothy Voss dodała słowo "Neuromuscular", dzięki czemu obowiązującą nazwą do dziś jest PNF. W 1953 roku Voss i Knott napisały pierwszą książkę o praktycznym zastosowaniu PNF, której wydanie miało miejsce w 1956 roku [16].

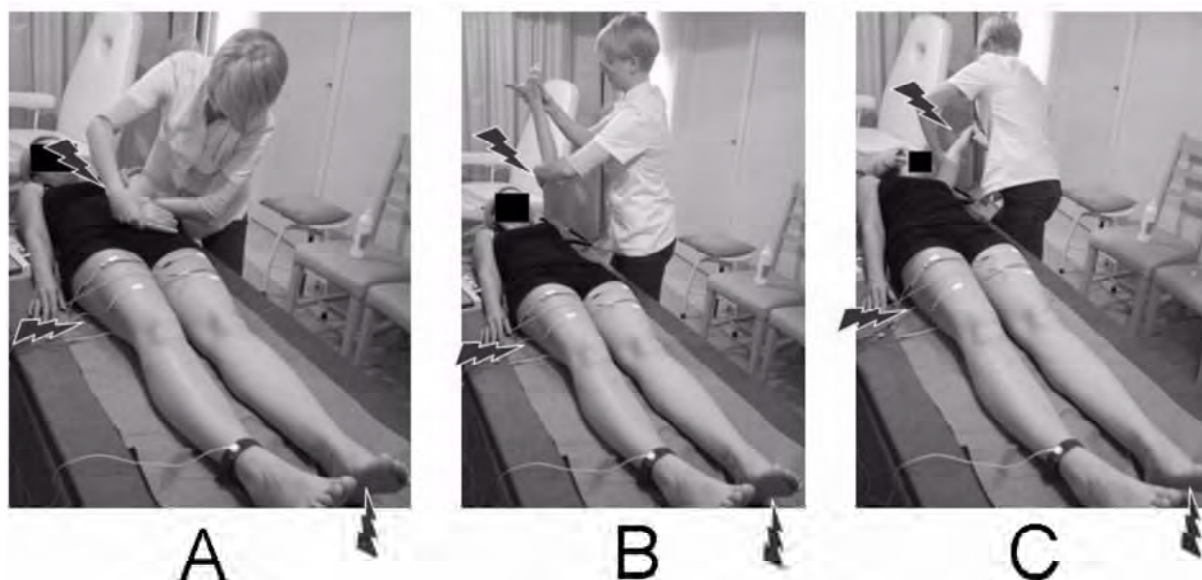
Po śmierci Maggie Knott w 1978 roku, jej obowiązki w Vallejo przejęła Carolyn Oei Hvistendahl. Z czasem na stanowisku kierownika do Spraw Programowych zastąpił ją Hink Mangold. Obecnie kierownikiem jest Tim Josten. Pracę Maggie Knot jako nauczycielki kon-

tynuują również Sue Adler, Gregg Johnson i Vicky Saliba. W 1979 roku Sue Adler – najbliższy współpracownik Maggie, rozpoczęła prowadzenie kursów o średnim i wyższym poziomie zaawansowania. W 1981 roku poprowadziła ona pierwszy kurs dla instruktorów PNF. W 1985 roku kilkunastu terapeutów założyło Międzynarodową Grupę Instruktorów PNF (International PNF Instructors Group), która w 1997 roku przeobraziła się w Międzynarodowe Stowarzyszenie PNF (International PNF Association – IPNFA) z siedzibą w Bazylei. W Polsce doskonalenie wiedzy o PNF możliwe jest od czerwca 1997 roku, kiedy to, dzięki współpracy Polskiego Towarzystwa Fizjoterapii i Niemieckiego Centralnego Związku Fizjoterapeutów (Zentral Verband Krankengymnasten – ZVK) odbył się w Warszawie pierwszy kurs podstawowy prowadzony przez IPNFA [16].

Metoda

Metoda PNF uczy analizy prawidłowego ruchu i diagnozuje objawy jego patologii, daje niezliczoną ilość pracy z pacjentem wykorzystując techniki, wzorce i zasady, takie jak: kompresja, rozciąganie, opór i wiele innych, dostosowane optymalnie do możliwości usprawnianego chorego [17].

Od momentu powstania PNF, skutecznie łączy ona wiele sposobów rehabilitacji neurologicznej. Podwalinami PNF jest filozofia, dlatego ważne jest, aby pamiętać, że to nie tylko leczenie pacjenta, ale całościowe podejście terapeutyczne umożliwiające jednoczesną ocenę i terapię dys-



Rycina 2. Przykład stosowania jednego z wariantów techniki PNF. Podczas aplikacji wzorca aktywacji mięśni kończyny górnej, nie obserwuje się zmian biomechanicznych w pozycji kończyn dolnych, jednakże czynność mięśni proksymalnych kończyn dolnych w rejestracjach sEMG bardziej po stronie przeciwnej aniżeli tożstronnej jest obecna. Materiał Zakładu Patofizjologii Narządu Ruchu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Figure 2. Example of applying one of the variants from PNF technique. During application the pattern for upper muscle extremity activation, no biomechanical changes are observed in position of lower extremities, however the actions of proximal muscles in sEMG recordings are observed more on the contralateral than ipsilateral side. Original data taken from the University of Medical Sciences in Poznań, the Department of Pathophysiology of Locomotor Organs recordings.

funkcji nerwowo-mięśniowych stanowi o końcowym sukcesie terapii. W PNF bardzo ważne jest nauczanie ruchu, z naciskiem na wykorzystanie go w życiu codziennym, stosowanie ćwiczeń w sekwencji neurorozwojowej, dostosowanych do możliwości danego pacjenta jak również biomechaniczną analizę kontroli motorycznej umożliwiającą wytworzenie i utrwalenie prawidłowych wzorców ruchowych.

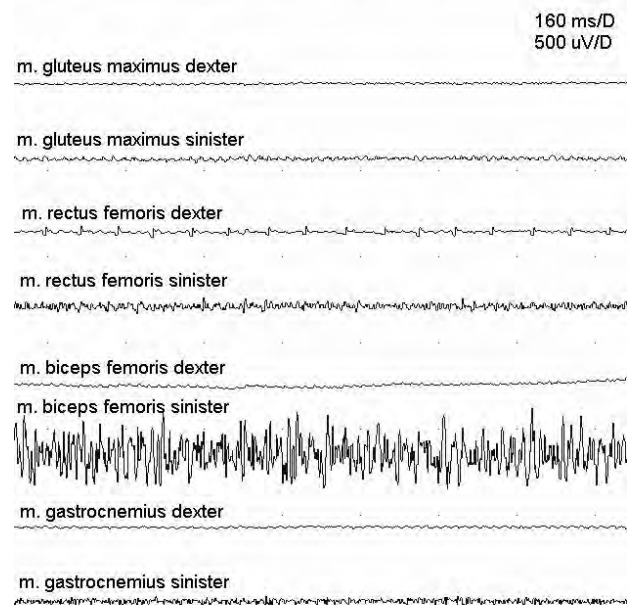
Wzorce PNF są systemami ćwiczeń aplikowanymi do usprawniania chorych po udarach, urazach rdzenia kręgowego z niecałkowitym jego przerwaniem strukturalnym, z następstwami mózgowego porażenia dziecięcego, z skoliozami, z następstwami stwardnienia rozsianego, a nawet chorych z szeroko rozumianymi „chorobami nerwowo-mięśniowymi” [18].

Fenomen skuteczności tej terapii jest różnie tłumaczony (w różnych zespołach chorobowych), na przykład „pozytywnym wpływem na rozwój zjawisk neuroplastyczności i kompensacji w obrębie kory ruchowej”, „odtworzeniem określonego stereotypu ruchowego ukierunkowanego oporem manualnym ze szczególnym uwzględnieniem rotacji”. Wykorzystuje się pojęcia „redukcji nerwowo-mięśniowej” i „torowania” oraz inne z zakresu terminologii neurofizjologicznej. Podczas maksymalnego skurczu mięśnia w następstwie stosowanych zabiegów PNF dochodzi do „irradiacji”, czyli przeniesienia pobudzenia na inne, nieaktywne jednostki ruchowe mięśni odległych od pobudzanego (Rycina 2.). Zjawiska te można zaobserwować w obrazie rejestracji czynności bioelektrycznej sEMG z wielu mięśni kończyn górnych i dolnych.

Wyniki

Do zarejestrowania zjawisk wykazujących skuteczność metody PNF niezbędna jest odpowiednia metoda badawcza, którą może być elektromiografia globalna. Wczesna i obiektywna diagnostyka, jak i natychmiastowe wdrożenie leczenia, pozwala na uzyskanie lepszych wyników czynnościowych. Za stosowaniem elektromiografii globalnej przemawia jej całkowita nieinwazyjność i szybkość testu, ocena stanu czynnościowego całego mięśnia, ponieważ rejestruje się sumaryczne odpowiedzi

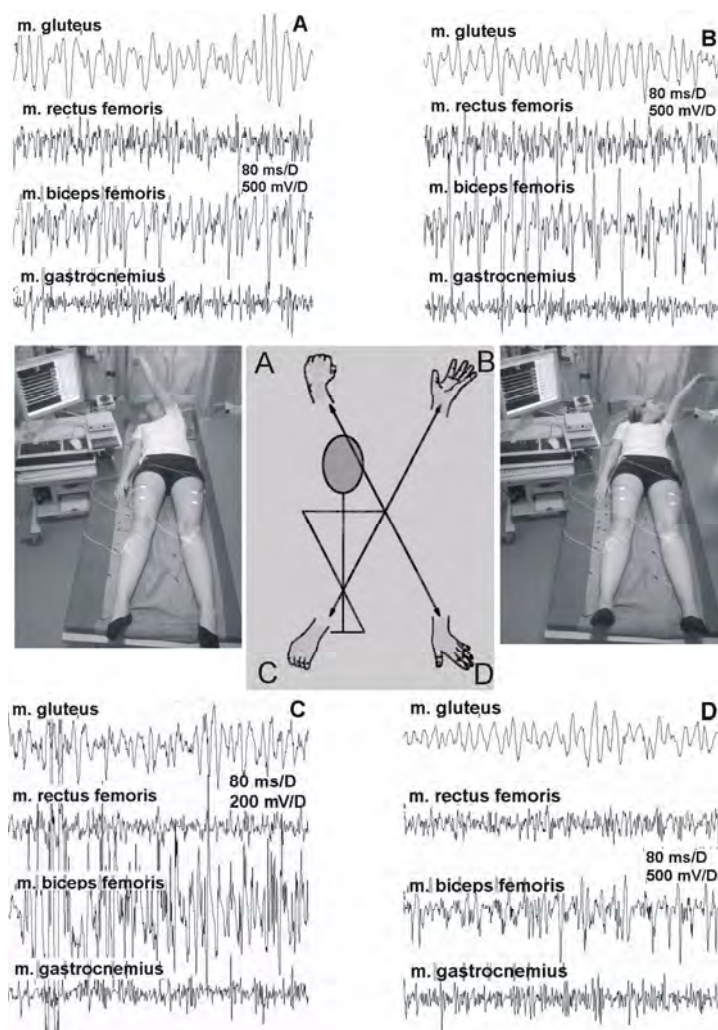
mioelektryczne wielu jednostek ruchowych. W rehabilitacji jest ona wykorzystywana do celów wytyczenia procedur leczniczych jak i oceny ich skuteczności, w tym PNF (Rycina 3) [13, 19].



Rycina 3. Przykłady rejestracji sEMG odprowadzonych z ośmiu mięśni kończyn dolnych obustronnie w następstwie przeprowadzonego wzorca PNF prawą kończyną górną. Zwraca uwagę wysokoamplitudowa czynność mięśnia dwugłowego uda rejestrowana po stronie przeciwnej do aplikowanego wzorca kończyną górną prawą [18].

Figure 3. Examples of bilateral sEMG recordings from eight lower extremity muscles following the PNF pattern with the right upper extremity. Note the high-amplitude activity of biceps femoris muscle on the contralateral side to the applied pattern with the right upper extremity [18].

Aplikację badań sEMG do wyjaśnienia mechanizmu działania PNF w warunkach prawidłowych zaprezentowano w badaniach Zagłoby i wsp. [20] (Rycina 4.).



Rycina 4. Przykłady elektromiogramów sEMG podczas rejestracji za pomocą elektrod powierzchniowych, odprowadzane kolejno z mięśni pośladkowych wielkich, czworogłowych uda, dwugłowych uda i brzuchatych łydki w trakcie czynności wysiłkowej w warunkach prawidłowych. Wzorce terapii PNF aplikowane do kończyn górnych pokazano schematycznie w środkowej części ryciny: A – elektromiogramy mięśni podczas wykonywania wzorca zgięcia, przywiedzenia rotacji zewnętrznej, B – podczas wykonywania wzorca zgięcia, odwiedzenia, rotacji wewnętrznej, C – podczas wykonywania wzorca wyprostowania, przywiedzenia, rotacji wewnętrznej, D – podczas wykonywania wzorca wyprostowania, odwiedzenia, rotacji zewnętrznej [20].

Figure 4. Examples of the proper electromyograms during recordings with the surface electrodes. They were recorded from gluteus maximus muscles, quadriceps muscles, biceps femoris muscles and gastrocnemius muscles, respectively, during their stretches in a healthy subject. A – electromyograms from muscles during the flexion-adduction-external rotation pattern, B – during the pattern of the flexion-abduction-external rotation, C – during the extension-adduction-internal rotation pattern, D – during performing the extension-abduction- internal rotation [20].

Dyskusja

Celem rehabilitacji, jak pisze Dega jest (cyt.) „... maksymalne przywrócenie chorym i inwalidom utraconej sprawności fizycznej i pełnej integracji społecznej ...” [3], dlatego konieczne jest wyznaczenie odpowiedniego programu usprawniania.

Obecny stan i dalsze perspektywy rozwoju elektromiografii, pozwalają na precyzyjną, dynamiczną ocenę czynności mięśnia. Niewątpliwie łączenie nowoczesnych technik rehabilitacyjnych, takich jak PNF z sEMG może być wyko-

rzystywane do uzupełnienia diagnostyki oraz do oceny postępów leczenia usprawniającego. W badaniach sEMG dla celów rehabilitacji, obserwacje czynności spoczynkowej i wysiłkowej mięśni, pozwalają ocenić stopień zaawansowania i rozwój lub regresję zmian patologicznych. Wspomagają one zaprogramowanie metody leczenia usprawniającego i umożliwiają późniejszą ocenę jego skuteczności.

Postęp rozwoju nieinwazyjnej metody badania jednoczesnej czynności bioelektrycznej wielu mięśni kończyn górnych i dolnych jaką jest elektromiografia powierzchniowa (sEMG), umożliwia nie tylko racjonalne wyjaśnienie mechanizmu działania terapii PNF, ale rów-

niez zasadność jej aplikacji w leczeniu konkretnych schorzeń narządu ruchu.

Piśmiennictwo

1. Kronika Medycyny: Wydawnictwo „Kronika” M.B. Michalik, Warszawa 1994.
2. Dega W.: Ortopedia i rehabilitacja. Marciniak W., Szulc A. (red.), PZWL, Warszawa 2008.
3. Przeździecki B.: Historia rehabilitacji w świecie i w Polsce. W: Rehabilitacja medyczna, Tom I, Kwolek A. (red.), Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2003, 1-12.
4. Vitali M., Robinson K.P., Andrews B.G., i wsp.: Amputacje i Protezowanie. PZWL, Warszawa 1985.
5. Mika T., Kasprzak W.: Fizykoterapia. PZWL, Warszawa 2004.
6. Żuk T., Dziak A.: Propedeutyka ortopedii. PZWL, Warszawa 1977.
7. Kiwerski J.E., Kwolek A., Śliwiński Z. i wsp.: Rehabilitacja Polska 1945-2009. Kiwerski J.E., Kwolek A., Śliwiński Z., Woźniowski M. (red.), Zakład Narodowy im. Ossolińskich-Wydawnictwo, Wrocław 2009.
8. Kiwerski J.: Rehabilitacja Medyczna. PZWL, Warszawa 2005.
9. Zembaty A.: Kinezyterapia Tom I. Zembaty A. (red.), Wydawnictwo "Kasper" Sp. z o.o., 2002.
10. Lempicki A. 90-lecie Ortopedii Poznańskiej. Lempicki A. (red.), Wydawnictwo Oddziału Poznańskiego Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego, Poznań, 2003.
11. Koczocik-Przedpelska J.: Marzenia i spełnienia. Wydawnictwa Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, 2000.
12. Brzeziński T.: Historia medycyny, Brzeziński T. (red.), PZWL, Warszawa, 2000.
13. Lisiński P., Huber J., Samborski W., Witkowska A.: Neurophysiological assessment of the electrostimulation procedures used in stroke patients during rehabilitation. *Int. J. Artif. Organs*, 2008, 31, 1, 76-86.
14. Huber J., Lisiński P., Samborski W., Wytrzątek M.: The effect of early isometric exercises on clinical and neurophysiological parameters in patients with sciatica: An interventional randomized single-blinded study. *Isokinetics and Exercise Science*, 2011, 19, 207-214.
15. Wytrzątek M., Huber J., Lisiński P., Changes in muscle activity determine progression of clinical symptoms in patients with chronic spine-related muscle pain. A complex clinical and neurophysiological approach. *Funct. Neurol.*, 2011, 26, 3, 141-149.
16. Adler S.S., Beckers D., Buck M.: PNF w Praktyce. Ilustrowany przewodnik. Wydanie III, Warszawa 2009.
17. Kabat H., Knott M.: Proprioceptive facilitation techniques for treatment of paralysis. *Phys. Ther. Rev.*, 1953, 33, 2, 53-64.
18. Huber J., Lipiec J., Kulczyk A. i wsp.: Czynność szlaków własnych rdzenia kręgowego uczestniczących w przekazywaniu impulsacji nerwowej podczas aplikacji kinezyterapii. Aspekty strukturalne i funkcjonalne. W: Kierunki rozwoju neurofizjologii klinicznej i fizjoterapii i terapii manualnej. Huber J., Wytrzątek M., Kabsch A. (red.), Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2010, 28-35.
19. Huber J., Warzecha D., Witkowska A., Zagłoba A., Wytrzątek M.: Neurofizjologia kliniczna a metody usprawniania leczniczego. W: Neurofizjologia kliniczna i terapia manualna w usprawnianiu narządu ruchu. Kabsch A, Huber J. (red.) *Zeszyty Promocji Rehabilitacji*. Z. 4, Ośrodek Wydaw. Nauk., Poznań, 2009, 12-18.
20. Zagłoba-Kaszuba A., Huber J., Stryła W. i wsp.: Analiza elektromiograficzna czynności mięśni kończyn dolnych w trakcie wykonywania wzorców PNF. W: Kierunki rozwoju neurofizjologii klinicznej i fizjoterapii i terapii manualnej. Huber J., Wytrzątek M., Kabsch A. (red.), Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2010, 104-113.

Adres do korespondencji:

Aleksandra Zagłoba-Kaszuba
Zakład Patofizjologii Narządu Ruchu
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. 28 Czerwca 1956r. Nr 135/147, 61-545 Poznań
zpnr@wp.pl, ola1284@op.pl

SYLWIA PASZUN*, BEATA STANISZ

RYS HISTORYCZNY – NADCIŚNIENIE TĘTNICZE, UKŁAD RENINA–ANGIOTENSYNA I SYNTEZA PIERWSZEGO INHIBITORA ENZYMU KONWERTUJĄCEGO ANGIOTENSYNĘ

ARTERIAL HYPERTENSION, RENIN–ANGIOTENSIN SYSTEM AND SYNTHESIS OF THE FIRST ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR – A HISTORICAL REVIEW

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
*Słuchacz Stacjonarnych Studiów Doktoranckich
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. Anna Jelińska

Streszczenie

W dzisiejszych czasach trudno wyobrazić sobie człowieka jako organizm, którego układ krwionośny jest wypełniony powietrzem zamiast krwią lub składa się z naczyń niepołączonych ze sobą. Jednak na przestrzeni czasu takie stwierdzenia istniały w medycznej myśli. Zaczynając od czasów starożytnych całe wieki trwało odkrywanie tego czym jest układ krwionośny, ciśnienie krwi, jakie mechanizmy odpowiadają za równowagę w organizmie żywym i co może doprowadzać do jej zaburzenia. Dokonywano już od starożytności wielu odważnych i genialnych odkryć, które były sumą pomysłów, domysłów i doświadczeń. Ogłoszone rezultaty prac naukowych, często całkowicie burzyły ówczesną wiedzę, były trudne do zaakceptowania przez środowiska naukowe, ale jednocześnie otwierały drzwi do dalszych poszukiwań. W takich okolicznościach nastąpiło odkrycie reniny, które było fundamentem koniecznym do zidentyfikowania angiotensyny, enzymu konwertującego angiotensynę oraz do syntezy pierwszego doustnego leku z grupy inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę – kaptoprilu. Cząsteczka leku została tak zaprojektowana, aby pasowała do struktury enzymu konwertazy, którego ma blokować, jak klucz do zamka. Powstał lek, który w leczeniu nadciśnienia jest stosowany do dziś.

SŁOWA KLUCZOWE: nadciśnienie, renina, angiotensyna, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę.

Summary

Nowadays it is hard to imagine a human being as an organism, whose circulatory system is filled with air instead of blood or consists of unconnected blood vessels. Nevertheless, such ideas existed in scientific medical thought for many years. Beginning in ancient times, it took centuries to discover what a circulatory system really is, what a blood pressure is, which mechanisms guarantee homeostasis and which disturb it. Plenty of courageous and brilliant discoveries were made to solve those problems. They were a result of ideas, guesses and experiments. The results, while being published, very often have questioned the knowledge of that time, but at the same time they fortunately have shown new scientific possibilities to investigate. New discoveries were stimulated one by another. Finding of renin, in a way, led to the discovery of angiotensin, angiotensin converting enzyme and the synthesis of the first oral inhibitor of angiotensin converting enzyme – captopril. The drug, which structure was designed to fit the inhibiting enzyme like a key to a lock. The drug, which even today is administered in the hypertension therapy.

KEY WORDS: hypertension, renin, angiotensin, inhibitor of angiotensin converting enzyme.

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest chorobą układu krążenia, która w początkowej fazie przebiega bez objawów. Już w starożytności, kiedy nie znano metod pomiaru nadciśnienia tętniczego badano puls chorego. W miarę upływu czasu dokonywano wielkich „fizjologicznych” odkryć, dzięki którym poznano budowę układu krążenia, nauczono mierzyć dokładnie i nieinwazyjnie ciśnienie krwi oraz co najważniejsze poznano mechanizmy, które w organizmach ludzkich pozwalają utrzymać prawidłowe ciśnienie krwi, a także te, które prowadzą do nadciśnienia. Historia nadciśnienia jest historią ludzi, którzy przyczynili się do postępu w wiedzy o mechanizmach rządzących nadciśnieniem – stanem, którego nie widać, nie słyhać ani nie czuć, a jednak tak znaczącym dla zdrowia człowieka.

Puls – pierwszy wskaźnik stanu układu krążenia [1, 2]

Początków wiedzy o ciśnieniu krwi należy szukać w czasach starożytnych. Już wtedy w dziełach medycznych opisywano fakty, dotyczące układu krążenia, które przyczyniły się do późniejszych odkryć.

W starożytności, kiedy nie istniały przyrządy do pomiaru ciśnienia, wysokie ciśnienie było rozpoznawane, jako mocny puls.

Pierwsza znana wzmianka o pulsie pochodzi z chińskiej książki ‘The Yellow Emperor’s Classics of Internal Medicine’, której napisanie datuje się na około 2600 rok p.n.e. Autor książki podkreśla wagę starannego i bezbłędnego badania pulsu. Według niego puls wyznacza przewagę siły Yin albo Yang w organizmie człowieka, na co wskazuje odpowiednio słaby lub mocny puls. Autor omawianej książki, stwierdza także, że serce wpływa

na siłę, która napędza puls krwią oraz, że spożycie nadmiernych ilości soli powoduje wzrost siły pulsu.

Kolejny dowód na zainteresowanie lekarzy starożytnych pulsem został uwieczniony w medycznej książce z 669–626 roku p.n.e., która dziś znajduje się w zbiorach biblioteki Ashurbanipal w Nineveh. W niej zawarte są rozmaite sposoby leczenia krwotoków. Dzięki wenesekcji, stawianiu baniek uzyskiwano efekt osłabienia pulsu. W dziele 'Pulse Classic of Wang' powstałym w 280 roku n.e. autor stwierdza, że podczas krwotoków puls jest powierzchowny i powolny, natomiast mocny puls, jest objawem niebezpiecznym.

W starożytnym Rzymie Cornelius Celsus napisał, że podczas ćwiczeń oraz w sytuacjach, którym towarzyszą duże emocje, w tym nawet podczas przybycia lekarza (syndrom białego fartucha), puls jest silniejszy. Jednak nie wszystkie autorytety w dziedzinie starożytnej medycyny były tego samego zdania. Przykładem jest Galen (131–201 n.e.), który zaprzeczał, jakoby udary były konsekwencją czy w jakikolwiek sposób związane z mocnym pulsem.

Odkrycie układu krążenia [3–7]

Odkrycie układu krążenia krwi nie było wynikiem działalności jednego człowieka. Od czasów starożytnych wielu uczonych zastanawiało się nad jego budową i funkcjonowaniem. Zanim układ ten został odkryty w prawidłowy sposób, wiele błędów zostało popełnionych, a wiele hipotez, które później długo funkcjonowały w myśli naukowców, było fałszywie sformułowanych. Błędne hipotezy dotyczące układu krążenia były rozmaite.

Twórcą jednej z nich był kontynuator myśli Hipokratesa, Erasistratus – lekarz i anatom urodzony około 304 roku p.n.e. Twierdził on, że tętnice są wypełnione tylko powietrzem. Według niego powietrze było pobierane przez płuca, a następnie tętnicą prowadzone do komory serca i dalej rozprowadzane po organizmie.

Ponad 400 lat później Galen, przeprowadził proste doświadczenia, które polegały na otwieraniu tętnic. Doprowadziły one starożytnego lekarza do całkiem odmiennych wniosków. Otóż, wytrysk krwi z tętnicy po jej nacięciu nie świadczył o wypełnieniu tętnic powietrzem, ale wskazuje na ich wypełnienie krwią. Rola wdychanego powietrza miała według Galena polegać na chłodzeniu krwi, która jest w tętnicach, stąd dwa rodzaje krwi czerwona i czarna, odpowiednio oczyszczona i nieczyszczona przez oddychanie. Kontakt obu tych krwi miał mieć miejsce przez perforacje w przegrodzie dzielącej komory serca. Serce miało funkcję produkcji krwi, która płynęła tam i z powrotem w niepołączonych żyłach i tętnicach. Odkrycia i obserwacje Galena były pierwszym krokiem do odkrycia układu krążenia, jednak wiele w nich było niedoskonałości. Polemikę z dokonaniem Galena prowadził Versalius, który prawidłowo zauważył, że ściana dzieląca dwie komory nie jest perforowana.

Kolejnym naukowcem polemizującym z dokonaniem starożytnych badaczy był William Harvey, który po

długim okresie badań w 1628 roku opublikował swoje odkrycia dotyczące układu krążenia. W swoim dziele 'De motu cordis' opisał układ krążenia w prawidłowy sposób, obalając tym samym tezy stawiane wcześniej przez Erasistratusa i Galena. Opisał on układ krążenia, jako układ składający się z dwóch krwiobiegów i serca, którego części są od siebie oddzielone a krew nie ulega w nim mieszanii. Krew ma określoną objętość i krąży tylko w jednym kierunku. Wykazał, że serce jest pompą mięśniową, która sprawia, że krew stale krąży. Skurcz serca zaczyna się od przedsionków, przez komory i wyrzuca krew do tętnic.

Odkrycie ciśnienia tętniczego [2, 8–10]

Stephen Hales urodził się w 1677 roku w Kent w Anglii. Wykształcenie zdobył podczas studiów na Uniwersytecie w Cambridge. Był szanowany w środowisku naukowym ówczesnej Anglii jako członek Royal Society (1718 rok). W historii zapisał się jako dociekliwy botanik i fizjolog, gdyż jego zainteresowania naukowe dotyczyły zarówno świata roślin, jak i zwierząt.

W 1718 roku, kiedy został wybrany członkiem Royal Society, rozpoczął szerokie badania związane z fizjologią roślin. W swoich doświadczeniach stosował rozmaite, innowacyjne modele badawcze. Badał m.in. ilość soków i wilgoci pobieranych przez rośliny oraz rolę korzeni i liści. Zauważył, że rośliny pozbawione liści pobierają mało wilgoci i jak sam o tym pisze 'liście wydają się być zaprojektowane do wielu szlachetnych i ważnych funkcji'. Szukał analogii w roślinach i zwierzętach. Podjął się próby porównania liści z płucami zwierząt. Wierzył on, że zarówno liście, jak i płuca dostarczają organizmom tlenu do odżywiania. W roku 1727 opublikował swoje badania dotyczące roślin w dziele *Vegetable Statics*.

Inspiracją do eksperymentów na zwierzętach były odkrycia wcześniejszych naukowców, takich jak William Harvey. Projektując swoje doświadczenia pragnął znaleźć prawdziwą siłę krwi w tętnicach.

W tym celu w 1733 roku przeprowadził doświadczenie, które jest dziś uważane za pierwszy pomiar ciśnienia krwi w żywym organizmie zwierzęcia (Rycina 1.).

Hales z pomocą swojego asystenta położył i unieruchomił klacz. Następnie włożył rurkę do tętnicy szyjnej klaczy i podłączył do niej szklaną rurę o wysokości 9 stóp. Rura ułożona pionowo była podtrzymywana przez asystenta. Pulsujący słup krwi rósł do wysokości 8 stóp i 8 cali, później zaczął stopniowo opadać do 2 stóp i w tym momencie zwierzę umarło. Ten pierwszy pomiar pozwolił Halesowi zmierzyć ciśnienie krwi u konia, które było wyrażone w jednostkach wysokości słupa krwi w szklanej rurze oraz ustalić ilość krwi krążącej.

Późniejsze dokonania Halesa dotyczyły pomiaru ciśnienia krwi u konia w spoczynku i pobudzonego i innych zwierząt oraz wielkości serca i pulsu. Wyniki swoich badań opublikował w dziele *Hemistaticks* – był to kolejny wkład w fizjologię układu krążenia.



Rycina 1. Pierwszy pomiar ciśnienia krwi – Stephen Hales (1733) [10].

Figure 1. The first blood pressure measurement – Stephen Hales (1733) [10].

Metody pomiaru ciśnienia [1, 4, 10–13]

W 1828 roku ważnego odkrycia w dziedzinie pomiaru ciśnienia dokonał Jean Leonard Marie Poiseuille, francuski fizyk i fizjolog, znany głównie ze sformułowania prawa przepływu cieczy. Wynalazł on rtęciowy manometr do pomiaru ciśnienia. Użycie rtęci w pomiarze ciśnienia krwi pozwoliło na znaczne zmniejszenie rozmiarów rury szklanej potrzebnej do pomiaru ciśnienia, która została zastąpiona przez krótką rurkę manometru rtęciowego. Dodatkowo wyraził ciśnienie w mmHg, jednostkach, które są używane przy pomiarze ciśnienia do dziś. Odkrycie Poiseuilla było początkiem poszukiwania udoskonaleń. Szukano rozwiązań, które mogłyby wizualnie przedstawić pomiar ciśnienia i były bardziej dokładne.

W 1864 roku kolejnego udoskonalenia pomiaru ciśnienia tętniczego dokonał Karl Ludwig. Na szczyt rurki z rtęcią dodał pióro, które rejestrowało zmiany ciśnienia na obracającym się walcu. W taki sposób powstał kymograf (z greckiego *kyma* – fala i *graphpeion* – pióro). Zastosowanie metody graficznej w pomiarze fizjologicznych parametrów było stosowane także później w miografach.

Wszystkie powyżej opisane metody były metodami inwazyjnymi, pomiar ciśnienia wymagał przerwania ciągłości

naczyń krwionośnych i dlatego nie można ich było używać w codziennej praktyce klinicznej.

Ideę nieinwazyjnego pomiaru ciśnienia wprowadził do medycznej myśli niemiecki lekarz Karl von Vierordt. W 1855 roku wynalazł sfigmograf, urządzenie, które przede wszystkim mierzyło puls i przenosiło pomiar pulsu na papier. Sfigmograf miał też dodatkową funkcję. Przy obciążeniu dźwigni, które wchodziły w skład sfigmografu, obciążnikami był możliwy pomiar ciśnienia krwi. Pomiar był jednak niedokładny, co zdecydowało o tym, że urządzenie nie znalazło zastosowania w praktyce.

Pierwszy koncepcję nieinwazyjnej metody pomiaru ciśnienia krwi wprowadził w życie Samuel Siegfried Karl Ritter von Basch w 1880 roku. Przełomowe udoskonalenie polegało na połączeniu manometru z gumowym zbiornikiem umieszczonym na tętnicy promieniowej. Von Basch używając własnego projektu ciśnieniomierza dokonał obserwacji, że ciśnienie krwi u osób zdrowych jest niższe niż u tych cierpiących na choroby układu krwionośnego.

W czasach postępu w dziedzinie pomiaru ciśnienia krwi i odkrywania pierwszych zależności pomiędzy zwiększonym ciśnieniem krwi a stanem zdrowia lekarze ciągle stawiali znak zapytania nad istotnością pomiaru ciśnienia i byli sceptycznie nastawieni do rozwijających się nowych technologii.

Jednym z naukowców przeciwstawiającym się temu negatywnemu podejściu środowiska medycznego był Scipione Riva Rocci. Dokonał on przeglądu istniejących manometrów. Rozważał ich zalety: łatwość w użyciu, szybkość pomiaru, precyzję i nieszkodliwość, a w 1896 roku opisał technikę pomiaru z wykorzystaniem skonstruowanego przez siebie sfigmomanometru rtęciowego. Urządzenie to składało się z rękawa, który napompowany powodował uścisk tętnicy ramiennej i manometru rtęciowego, który mierzył ciśnienie w rękawie. Dzięki napompowaniu rękawa a następnie powolnym spuszczeniu z niego powietrza można było zmierzyć ciśnienie skurczowe krwi. Na tej technice pomiaru opierają się metody stosowane w dzisiejszych czasach.

W 1905 roku Rosjanin Nikolai Korotkov opracował metodę pomiaru skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Jako pierwszy używając stetoskopu zaobserwował dźwięki wydawane przez ściśniętą tętnicę. Odkrył, że słuchając tych dźwięków można zmierzyć ciśnienie skurczowe i rozkurczowe krwi.

Gdzie leży przyczyna? [11, 13–15]

Rozwój dokładnych i praktycznych metod pomiaru ciśnienia krwi umożliwił lekarzom i naukowcom medycznym poszukiwania rozmaitych zależności związanych z ciśnieniem krwi a szczególnie z jego zwiększonymi wartościami.

Koncepcja, że nadciśnienie tętnicze jest powiązane z dysfunkcją nerek powstała w 1863 roku. Została zaproponowana przez Richarda Brighta. Zaobserwował on, że skurczone nerki u zmarłych pacjentów korelują z silnym

pulsem za życia i przerostem mięśnia sercowego. Przerost lewej komory serca i zwiększony opór w małych naczyniach przypisywał zmienionemu stanowi krwi. Określił także związek między występowaniem przerostu serca a kurczeniem się nerki. Postulował, że przyczyna takiego stanu rzeczy leży w zwiększonej pracy serca, która jest konieczna do wymuszenia przepływu krwi przez zwężone naczynia krwionośne, przy czym zwężenie miało następować pod wpływem humoralnych czynników powstających w wyniku uszkodzenia nerek.

Podczas gdy Bright szukał przyczyny nadciśnienia tylko w nerkach, inny uczyony F.A. Mahomed zaobserwował dodatkowo inne zależności. W 1879 roku opisał nadciśnienie o nieznaną przyczynę u pacjentów bez towarzyszących chorób nerek. Podkreślał, że większość przypadków nadciśnienia ma swoje podłoże w układzie krwionośnym i przebiega bez uszkodzenia nerek.

Renina – pierwszy element [11–14, 16–18]

Pierwszym wglądem w regulację ciśnienia krwi było odkrycie reniny, którego dokonali fińscy naukowcy Robert Trigerstedt i jego student Per Bergman.

Robert Trigerstedt był pracownikiem Karolinska Institute w Sztokholmie w latach 1880–1900. Był znanym fizjologiem jeszcze przed odkryciem reniny, był twórcą prężnie działającego laboratorium, którego w tamtych czasach brakowało w północnej części Europy.

Jego zainteresowanie substancją o działaniu presyjnym pochodzenia nerkowego było zainspirowane pracą trzech naukowców: Richarda Brighta, Karla Ludwiga, Charlesa Brown-Sequarda. Bright określił związek między nerkami a nadciśnieniem, Ludwig wynalazł kimograf, natomiast Brown-Sequard był ojcem nowoczesnej endokrynologii. Ostatni z wymienionych naukowców sformułował hipotezę, że organy wewnętrzne w organizmie żywym uwalniają do krwiobiegu substancje, które nie są produktami ubocznymi, ale wręcz przeciwnie mają specyficzne funkcje – są chemicznymi przekąźnikami, które mogą również zakłócać homeostazę w organizmie. Prawdziwość stawianych hipotez udowodnił w badaniach, których większość przeprowadził na samym sobie. W 1889 roku pokazał, że iniekcje z jąder świniki morskiej powodują wzrost wigoru i poczucie odmłodzenia.

Wyniki badań Brown-Sequarda były bodźcem dla Trigerstedta i Bergmana do rozpoczęcia w 1896 roku badań nad możliwością wpływu ekstraktów z nerek królików, a tym samym substancji przez nie wydzielanych, na układ krwionośny.

Główną hipotezą stawianą przez naukowców było, że substancja zwiększająca ciśnienie jest syntezowana w nerkach, skąd jest uwalniana do krwi. W celu sprawdzenia hipotezy królikom wstrzykiwano nerkowe ekstrakty, a następnie obserwowano zachodzące zmiany. Ekstrakty były przygotowywane taką samą metodą, którą stosował Brown-Sequard a ciśnienie było mierzone za pomocą kimografu.

Wynikiem badań było odkrycie substancji w żyłnej krwi nerkowej, nie w tętniczej. Ponadto substancja aktywna ekstraktu nie była żadną z substancji obecnych w moczu. Nazwano ją reniną z miejsca pochodzenia (łac. ren – nerka). Zbadano szereg właściwości fizykochemicznych reniny, wskazywały one na budowę proteinową tego związku.

Okazało się, że jest to substancja rozpuszczalna w wodzie, nie ulega dializie, jest termolabilna – ulega zniszczeniu w temperaturze 56 °C. Właściwości biologiczne potwierdzały jej działanie hipertensyjne. Renina zwiększała ciśnienie krwi i powodowała początkowy spadek a później wzrost ciśnienia tętniczego u królików. Swoim odkryciem autorzy chcieli wskazać istotność substancji zwiększającej ciśnienie krwi. W 1898 roku wyniki badań zostały opublikowane w pracy, w której opisany został wpływ ekstraktów z nerek na zwiększenie ciśnienia krwi.

Przez wiele lat badaczom trudno było powtórzyć odkrycie fińskich naukowców i niewielu odniosło sukces (Pickering, Volhard). Niektórzy z nich sugerowali, że renina jest uwalniana z nerek do krwi i w taki sposób wywołuje efekt naczynioskurczowy. Trigerstedt także zgadzał się z tym poglądem, sam opisał skurczowy efekt krwi nerkowej, choć jak to sam przyznał, dowody na to były słabe. W 1923 roku Trigerstedt zmarł bez żadnego potwierdzenia ogromnego znaczenia swojego osiągnięcia.

Harry Goldblatt i jego odkrycie [11, 13, 14, 19, 20]

Odkrycie reniny było impulsem do badania fizjologii kontroli ciśnienia tętniczego krwi. Zaistniała konieczność odkrycia zwierzęcego modelu nadciśnienia tętniczego. Dokonania naukowe duetu Trigerstedt i Bergman spowodowały, że wielu naukowców podejmowało próby wywołania nadciśnienia u zwierząt poprzez uszkodzanie bądź poddawanie stresowym czynnikom nerek. Redukowano masę nerek, poddawano je działaniu promieni X, owijano nerki membranami, zwężano żyłę nerkową. Wyniki tych badań jednak nie spełniały postawionych celów. Jako pierwszy na tym polu sukces odniósł Harry Goldblatt w roku 1934.

Harry Goldblatt był patofizjologiem. Podczas sekcji zwłok pacjentów, którzy umierali z powodu nadciśnienia, zauważył charakterystyczne zwężenie tętnicy nerkowej. Wnioskiem z dokonanych obserwacji było, że zmniejszony przepływ krwi a tym samym mniejsze dostarczanie tlenu do nerek mogło wywołać nadciśnienie.

W celu sprawdzenia słuszności swojego wnioskowania Goldblatt zaprojektował srebrny klips, którym dokonywał częściowego zaciśnięcia tętnicy nerkowej. Częściowe zwężenie obu tętnic nerkowych powodowało podniesienie ciśnienia krwi, które było trwałe i odtwarzalne, nawet przy jednoczesnym braku wad nerek. Ponadto zwężanie innych tętnic (śledzionowej i udowej) nie dawało takich rezultatów. Wszystko wskazywało na fakt, że nadciśnienie tętnicze miało związek z niedokrwioną nerką. Wy tłumaczenie Goldblatta, zgodne z twierdzeniami Trigerstedta i Bergmana, było następujące, że niedokrwienie nerki powodowało,

że nerka zaczynała na drodze wewnętrznego wydzielania uwalniać substancję, która powodowała zwężenie naczyń. Ukazał, że nadciśnienie eksperymentalne może być wywołane przez zaciśnięcie tętnicy nerkowej i spekulował, że w tych warunkach może się akumulować albo formować nowa substancja, która może działać naczynioskurczowo jak hormon.

Swoim odkryciem Harry Goldblatt otworzył drzwi do poznania nadciśnienia pochodzenia nerkowego.

W poszukiwaniu mechanizmów hipotensyjnego działania reniny [12, 13, 17, 18]

Wyniki Goldbalatta były potwierdzone przez wiele grup badawczych i każda z nich poszukiwała mechanizmu związanego z tym podwyższeniem ciśnienia. Goldblatt jedynie zaproponował istnienie mechanizmu humoralnego – nerki uwalniają presyjną substancję, jednak nie miał na to bezpośrednich dowodów.

Dwie grupy działające niezależnie w dużej odległości geograficznej jednocześnie, doszły do takich samych wniosków w tej kwestii. Jedna z grup pracowała na Uniwersytecie w Buenos Aires w Argentynie pod kierownictwem dr Bernardo Houssay, natomiast druga grupa w Indianapolis pod kierownictwem dr Irvine Page.

Odkrycie systemu renina – angiotensyna w Buenos Aires rozpoczęło się z dołączeniem do zespołu Juana Fasciolo. Jego badania polegały na powtarzaniu doświadczenia Goldblatta na psach i miały na celu znalezienie natury mechanizmu powstawania nadciśnienia. Dr Houssay, jako promotor J. Fasciolo, był bardzo zainteresowany tym tematem, gdyż jeden z jego uczniów zmarł właśnie z powodu nadciśnienia. Fasciolo opracował srebrny klips używany przez Goldblatta, wywołał nim nadciśnienie u psów oraz w pierwszym etapie swojej pracy szukał czynnika skurczowego. Wyniki jego badań wskazywały na fakt, że niedokrwienie nerki powoduje uwolnienie substancji naczynioskurczowej. Następnie koniecznością było scharakteryzowanie związku działającego presyjnie, jego oczyszczenie i poznanie struktury chemicznej.

W 1943 roku badacze argentyńscy (Braun-Mendez, Fasciolo, Leloir i Munoz) pokazali, że substancja działająca presyjnie, która została nazwana hipertensyną, ma odmienne właściwości niż renina. Okazało się, że jest rozpuszczalna w acetonie, termostabilna i ulega dializie.

Tego samego roku Page i Helmer z Indianapolis odkryli, że renina swoją aktywność naczynioskurczową zyskuje dopiero po podaniu dożylnym. Inkubacja reniny z osoczem powodowała produkcję nowej substancji, którą nazwano angiotoniną. Od tej pory istniało podwójne nazewnictwo substancji, którą dziś znamy jako angiotensynę.

Następnym etapem badań było poszukiwanie zależności między nowo odkrytym związkiem a reniną. Obydwie grupy badawcze – argentyńska i amerykańska odkryły, że renina jest enzymem proteolitycznym, który uczestniczy w przemianie peptydów w osoczu (hipertensynogenu) w produkty, które wykazują działanie hipertensyjne.

Jeszcze wtedy nie wiadomo, że substancja działająca skurczowo ma dwie postaci. Odkrył to dopiero Leonard Skeggs i jego współpracownicy. W 1954 roku, zostało ogłoszone, że występuje ona w dwóch postaciach: hipertensyny I i II. Hipertensyna I składa się z dziesięciu aminokwasów, natomiast II z ośmiu. Wykazali, że konwersja hipertensyny I do II jest niezbędna dla hipertensyjnego działania tych substancji. Przemianą hipertensyny do jej aktywnej postaci zajmował się enzym konwertujący angiotensynę.

Dla upamiętnienia 25. rocznicy odkrycia Goldblatta w 1956 roku Uniwersytet w Michigan zorganizował konferencję naukową na temat podstawowych mechanizmów nadciśnienia tętniczego. Na konferencji spotkali się badacze z grupy argentyńskiej i amerykańskiej, chcieli ujednoczyć nazwy odkrytych związków, gdyż podwójna nomenklatura prowadziła do wielu nieporozumień. Zgodnie, substancję działającą presyjnie nazwano angiotensyną (nazwa wzięła się z połączenia istniejących nazw ANGIOTonina, hiperTENSYNA) a substrat dla reniny został nazwany angiotensynogenu.



Rycina 2. Grupa badaczy argentyńskich [12].
Figure 2. A group of researchers from Argentina [12].

Jednakże początkowo sceptycznie przypisywano istotność systemowi renina – angiotensyna w kontroli ciśnienia krwi. Dopiero wprowadzenie do leczenia inhibitorów tego układu pozwoliło na farmakologiczną kontrolę tego systemu i pokazało jego duży udział w uczestnictwie w wielu procesach patologicznych w powstawaniu nadciśnienia.

Inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny [16, 18, 19, 21–26]

Odkrycie pierwszego leku hipotensyjnego z grupy inhibitorów angiotensyny jest ściśle związane z badaniami nad bradykininą i substancjami z nią związanymi oraz z brazylijską żmiją *Bothrops Jararaca*.

Naukowiec Rocha e Silva prowadził badania nad właściwościami jadu żmii *Bothrops Jararaca*. Odkrył on, że podczas inkubowania osocza z jadem tej jadownej żmii uwalniana jest nowa substancja obniżająca ciśnienie i działa-

jąca spazmogenicznie na mięśnie gładkie. Substancję tę nazwano bradykininą. Bradykininę wkrótce zsyntezowano i okazało się, że ta naturalna pochodząca z węża, działa silniej niż ta zsyntezowana. Za ten stan rzeczy odpowiadał BPF (bradykinin potentiating factor, czynnik potęgujący działanie bradykininy). BPF w 1965 roku został dokładnie opisany przez Sergio Ferreira, jako mieszanina małych peptydów obecnych w jadzie węża, które potęgują działanie bradykininy. Sergio Ferreira swoje badania prowadził, jako członek grupy badawczej Johna Vane'a, późniejszego laureata nagrody Nobla w dziedzinie badań nad prostaglandynami.

W dalszych badaniach okazało się, że dezaktywacja bradykininy i aktywacja angiotensyny zachodziła w taki sam sposób, przez usunięcie dwóch aminokwasów z karboksylowego końca substratu. To poprowadziło do odkrycia, że ten sam enzym jest odpowiedzialny za przemianę bradykininy do postaci nieaktywnej i angiotensyny I do angiotensyny II. Natomiast czynnik potęgujący działanie bradykininy okazał się być jednocześnie czynnikiem hamującym działanie angiotensyny. Naturalne inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę ze względu na swoją budowę chemiczną były nona i undekapeptydami, które zawierały między innymi cykliczny aminokwas prolinę. Stały się one prototypami przy otrzymywaniu syntetycznych inhibitorów konwertazy angiotensyny.

W 1967 roku John Vane zaprezentował firmie Squibb, w której był konsultantem, swoją koncepcję istotności enzymu konwertującego angiotensynę oraz inhibitorów tego enzymu, jako głównych regulatorów ciśnienia tętniczego o potencjalnie dużym znaczeniu nie tylko fizjologicznym, ale także i medycznym. Tym samym zachęcił do badań do zainteresowania się enzymem konwertującym angiotensynę i jego inhibitorami.

Kiedy zaczęto badania nad utworzeniem doustnego inhibitora konwertazy angiotensyny układ renina – angiotensyna, którego częścią jest enzym konwertujący angiotensynę, był bardzo słabo poznany i dodatkowo nie był szeroko akceptowany, jako istotny czynnik w regulacji nadciśnienia tętniczego a enzym konwertujący angiotensynę był znaleziony w płucach i był ciągle słabo scharakteryzowaną peptydazą.



Rycina 1. Ondetti i Cushman podczas pracy naukowej [26].
Figure 3. Ondetti and Cushman during scientific work [26].

W 1970 roku pracownicy firmy Squibb: Miguel Ondetti – specjalista w dziedzinie syntezy peptydów i biochemik David Cushman wyizolowali i zsyntezowali (koszt: milion dolarów/kg) nonapeptyd z mieszaniny BPF i nazwali go teprotydem. Teprotyd charakteryzował się dużą aktywnością i stabilnością, natomiast jego wadą był brak działania po podaniu doustnym. Działanie hipotensyjne teprotydu było potwierdzone w badaniach klinicznych na ludziach i zwierzętach. Jednak iniekcje nie są preferowaną drogą podania w terapii nadciśnienia, dlatego zaistniała konieczność wynalezienia takiego związku, który byłby wchłaniany z przewodu pokarmowego.

W 1972 roku podczas badań klinicznych, które potwierdzały działanie hipotensyjne inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, okazało się, że cząsteczka teprotydu jest za duża, aby przeniknąć barierę jelitową a ponadto jest trawiona przez enzymy przewodu pokarmowego. Do postępu przyczyniło się zauważenie przez Cushmana podobieństwa pomiędzy dwoma enzymami: karboksypeptydazą A (enzymem trzustkowym, którego struktura przestrzenna była już poznana) a enzymem konwertującym angiotensynę. Badając właściwości enzymu konwertującego angiotensynę, przez analogię do karboksypeptydazy A został stworzony hipotetyczny model enzymu konwertującego angiotensynę – cynkowej metaloproteazy z centrum aktywnym podobnym do centrum aktywnego karboksypeptydazy A.

Powyższe przełomowe odkrycia pozwoliły zmodyfikować cząsteczkę teprotydu i zaprojektować cząsteczkę kaptoprilu. W 1975 roku zaprojektowany kaptopril zsyntezowano. Był to pierwszy inhibitor konwertazy angiotensyny wchłaniający się z przewodu pokarmowego. Rok później rozpoczęto badania kliniczne i w 1981 roku kaptopryl był wprowadzony do leczenia pod nazwą handlową Capoten. Początki stosowania kaptoprilu były ciężkie. Ze względu na stosowanie dużych dawek leku, występowało wiele działań niepożądanych. Pomimo trudności można śmiało stwierdzić, że wprowadzenie kaptoprilu do leczenia rozpoczęło nowe podejście w terapii nadciśnienia.

I-ACE reprezentują klasę leków hipotensyjnych, które zostały zaprojektowane i wytworzone na podstawie fizjopatologicznego mechanizmu powstawania nadciśnienia tętniczego. Kaptopril stał się prototypem rodziny „PRILÓW”, które powstały później. Inhibitory konwertazy angiotensyny są dziś stosowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

Piśmiennictwo

1. Oparil S., Weber M.A.: Hypertension: a companion to Brenner and Rector's the kidney. Oparil S. (red.), Saunders, 2005.
2. Wakerlin G.E.: Editorial: from Bright toward light. The story of hypertension research. *Circulation*, 1962, 26, 1-6.
3. Flourens P.: A history of the discovery of the circulation of the Blood. Flourens P. (red.), BiblioBazaar, 2009.
4. Roguin A.: Scipione Riva-Rocci and the men behind the mercury sphygmomanometer. *Int. J. Clin. Pract.*, 2006, 60, 1, 73-79.

5. Moore J.A.: Science as a way of knowing: the foundations of modern biology. Moore J.A. (ed.), Harvard University Press, 1999.
6. McKenna M.: William Harvey, 1. That incomparable invention of dr. Harvey's. *Can. J. Surg.*, 1987, 30, 2, 139-141.
7. Harvey W.: The circulation of the blood. Harvey W. (red.), Cosimo Inc., (reprint) 2006.
8. Hyland P., Gomez O., Greensides F.: The enlightenment: a sourcebook and reader. Hyland P. (ed.), Routledge, London, 2003.
9. Hales S.: Statical essays, containing haemastaticks. Hales S. (red.), Hafner Pub. Co., Michigan, 1964.
10. Booth J.: A short history of the blood pressure measurement. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1977, 70, 793-799.
11. Marks L.S., Maxwell M.H.: Trigerstedt and the discovery of renin. An historical note. *Hypertension*, 1979, 1, 4, 384-388.
12. Skribic R., Igc R.: Seven decades of angiotensin (1939-2009). *Peptides*, 2009, 30, 1945-1950.
13. Basso N., Terragno N. A.: History about the discovery of the renin-angiotensin system. *Hypertension*, 2001, 38, 1246-1249.
14. Cleland S.J., Reid J.L.: The renin-angiotensin system and the heart: a historical review. *Heart*, 1996, Supplement 3, 76, 7-12.
15. Schrier R.W.: Renal and electrolyte disorders. Schrier R. W. (ed.), Lipincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2010.
16. Ferreira S.H.: Angiotensin converting enzyme: history and relevance. *Semin. Perinatol.*, 2000, 24, 1, 7-10.
17. De Gasparo M., Catt J.K., Inagami T., Wright J.W., Unger T.: International Union of Pharmacology. XXIII The Angiotensin II Receptors. *Pharmacol. Rev.*, 2000, 52, 415-472.
18. Luft F. C.: A brief history of renin. *J. Mol. Med.*, 2008, 86, 611-613.
19. Inagami T.: A memorial to Robert Trigerstedt: The centennial of renin discovery. *Hypertension*, 1998, 32, 953-957.
20. Van Epps H.L.: Harry Goldblatt and the discovery of renin. *JEM*, 2005, 201, 9, 1351.
21. Smith C.G, Vane J.R.: The discovery of captopril. *FASEB. J.*, 2003, 17, 8, 788-789.
22. Cushman D.W., Ondetti M.A.: History of the design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Hypertension*, 1991, 17, 4, 588-592.
23. Bogdan M., Koziński M., Kubica A.: Odkrycie inhibitorów Konwertazy angiotensyny – historia sukcesu. *Cardiovascular Forum*, 2007, 12, 3-4 96-104.
24. Zając M., Pawełczyk E.: Chemia leków. Zając M. (red.), AM Poznań, 2000.
25. D'Orléans-Juste P., Plante G.E.: ACE inhibitors. Milestones in drug therapy. D'Orléans-Juste P. (ed.), Birkhauser, 2002.
26. Cushman D.W., Ondetti M.A.: Design of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Nat. Med.*, 1999, 5, 10, 1110-1112.

Adres do korespondencji:

Sylwia Paszun
Słuchacz Stacjonarnych Studiów Doktoranckich
Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Grunwaldzka 6, Poznań
tel. 61 854-66-45
e-mail: sylwia.paszun@gmail.com

WOJCIECH STRZELECKI, BOGUSŁAW STELCER, MARCIN CYBULSKI

AKTUALNOŚĆ MYŚLI ALBERTA SCHWEITZERA W MEDYCYNIE XXI WIEKU

TOPICALITY OF ALBERT SCHWEITZER'S WORK IN 21ST CENTURY MEDICINE

Polskie Towarzystwo im. Alberta Schweitzera w Poznaniu
Prezes: dr Bogusław Steller
Zakład Psychologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: dr n. biol. Ewa Mojs

Streszczenie

Albert Schweitzer stał się ikoną medycznej myśli humanistycznej XX wieku. Zaprezentowane w publikacji myśli i założenia schweitzerowskiej filozofii czci dla życia od lat obecne są na gruncie współczesnej medycyny XXI wieku. Dzieje się tak między innymi dzięki zasadom postępowania etycznego w leczeniu, sformułowanych przez Johna Wilkinsona oraz standardom współczesnej medycyny paliatywnej Cicely Saunders – propagatorki humanitarnej opieki nad umierającymi. Druga część pracy odnosi się do współczesnej analizy zjawiska obojętności opisanego w schweitzerowskiej filozofii kultury.

SŁOWA KLUCZOWE: etyka, Albert Schweitzer.

Summary

Albert Schweitzer gained authority in the field of the medical humanistic thought in the 20th century. An assumption presented in this paper – Schweitzer's idea of "reverence for life" – is still present, as the main principle of modern medicine. It was possible, thanks to conception of ethical care and treatment, formulated by John Wilkinson and Cicely Saunders' work. She popularized the standards of modern palliative medicine and the notion of humanitarian care for the dying. The second part refers to a current analysis of the indifference phenomenon described in Schweitzer's philosophy of culture.

KEYWORDS: ethics, Albert Schweitzer.

*„A ty czcisz – co żyje radośnie
A ty szanuj to, co umiera...”*

Jacek Kaczmarski „Niech”

Albert Schweitzer (1875–1965), którego postać i dokonania w niniejszej rozprawie pragniemy przywołać, przez całe swoje życie, szukając humanistycznych wyzwań, niezamierzenie stawał się wzorcem na drodze rozwoju nauki i praktyki medycznej, pozostając nim po dzień dzisiejszy, mimo upływu blisko 50 lat od chwili jego odejścia. Wyjątkowość Schweitzera wciąż przykuwa uwagę, przede wszystkim ze względu na renesansowy wręcz uniwersalizm jego myśli, dokonań i podejmowanych działań – z jednej strony wynikający ze specyficznych alzackich korzeni, wzrastania w kulturowym tyglu, w rodzinie o silnych tradycjach muzycznych i pastorskich, z drugiej strony z pracy własnej Schweitzera, zmierzającej do budowania samoświadomości, rozwoju wewnętrznego i wzmacniania siebie samego, ale też ukierunkowania własnej aktywności lekarskiej, pastorskiej i etycznej na potrzeby drugiego człowieka. Jak wspominał Albert Einstein – przyjaciel Schweitzera i jego sojusznik w zmaganiach o zachowanie pokoju światowego – „Schweitzer to jedyny człowiek Zachodu, który wywarł na współczesne pokolenie ponadnarodowy wpływ dający się porównać z wpływem Gandhiego. Siła

oddziaływania obu polega przede wszystkim na własnym przykładzie, na konkretnych dziełach życia” [1]. Właśnie w oddziaływaniu nie jedynie słowem, ale i przykładem należy upatrywać przede wszystkim wyjątkowości Alberta Schweitzera oraz jego obecności w wielu koncepcjach i systemach humanistycznych, moralnych, etycznych, medycznych, opiekuńczych, politycznych i religijnych. Współczesny Schweitzerowi, a urodzony we Lwowie, filozof religii, badacz chasydyzmu, twórca systemu zwanego filozofią dialogu – Martin Buber pisał: „Dla nas, którzy zapewne bardziej niż ludzie innych czasów jesteśmy świadkami nieustannego rozdźwięku między ideą a życiem, wielkim pokrzepieniem jest fakt, że istnieje ten oto człowiek, w którym manifestuje się twórcza zgodność idei i życia” [1]. Sam „Wielki Doktor” twierdził, że „zamiast forsować swoje idee, co odbyłoby się kosztem gorących i bolesnych sporów, zdecydowałem się uczynić argumentem moje własne życie. To, w co wierzyłem, chciałem pokazać w moim życiu i w tym, co robię. Dokładnie to mam na myśli, kiedy mówię, że przyjechałem do Lambaréné, by moje życie uczynić argumentem. Nie chciałem, aby moje idee były celem

samym w sobie. Idee zawładnęły mną i przemieniły moje życie” [2].

W dużej mierze wyjątkowość Alberta Schweitzera wiąże się z jego wszechstronnością, a raczej rozpiętością form aktywności, jako że dzięki nim jego postać obecna jest w wielu dziedzinach. Jak pisał znakomity propagator jego dzieła w Polsce, profesor Henryk Gaertner, „W swych myślach i czynach Schweitzer świetnie łączył wiarę, religię, teologię i duszpasterstwo, charytatywność, medycynę i szpitalnictwo, muzykę, muzykologię i instrumentoznawstwo oraz socjologię, politykę i ekologię, wykorzystując również swe talenty krasomówstwa i pisarstwa” [2]. Jednocześnie otwartość na różne światopoglądy, co przejawiało się choćby na gruncie jego działalności ekumenicznej, zapewniła Schweitzerowi przyjaźń, sympatię i poparcie ludzi o różnych zapatrywaniach. Dzięki temu dzieła „Doktora z Lambaréne” ukazały się w co najmniej dwudziestu językach, a w wydanych ku jego czci księgach wypowiedziało się niemal stu autorów zamieszkujących różne kontynenty oraz reprezentujących ideologie i poglądy polityczne [1].

Uniwersalizm myśli odnoszący się do świata współczesnej medycyny widoczny jest także w schweitzerowskim spojrzeniu na ból i cierpienie. Schweitzer uważał, że cierpieniu należy przeciwdziałać, a z bólem walczyć. Zjawiska te nie były też ujmowane wyłącznie w konwencji medycznej: Wielki Doktor wskazywał na obowiązek moralny niesienia pomocy wszystkim „cierpiącym ziemską nędzę na świecie” [3]. Myśl ta powszechnie obecna jest dziś chociażby w standardach współczesnej medycyny paliatywnej, gdzie trafiła przede wszystkim za pośrednictwem Cicely Saunders – propagatorki humanitarnej opieki nad umierającymi, która już od połowy lat 30-tych ubiegłego wieku regularnie podawała leki przeciwbólowe osobom chorym znajdującym się pod jej opieką w Hospicjum Św. Łukasza w Londynie. Jej działalność nie ograniczała się tylko do skutecznego walczenia z bólem towarzyszącym chorobie nowotworowej. Opieka paliatywna przybrała charakter zdecydowanie holistyczny, obejmując sfery empatii i współczucia, wsparcia emocjonalnego i duchowego oraz opiekę nad rodziną, tak by ból, cierpienie i powiązany z nimi lęk zredefiniować do zjawisk wieloaspektowych. Był to punkt zwrotny w pracach nad rozwojem filozofii opieki paliatywnej [4].

Myśl schweitzerowską odnaleźć można również w zasadach postępowania etycznego w leczeniu, sformułowanych przez Johna Wilkina [5]. Zasada życzliwości podkreślająca obowiązek lekarza do zainteresowania pacjentem i podejmowania wysiłków w celu poprawienia jego stanu [6] obecna jest w wielokrotnie podkreślanym przez Doktora obowiązku niesienia pomocy [5]: „Jeśli otrzymałeś czegoś więcej niż inni w postaci dobrego zdrowia, uzdolnień, energii, sukcesów, radosnego dzieciństwa, harmonijnej atmosfery domowej, nie traktuj tego jako oczywiste. (...) Należysz do szczęśliwych, a zatem powołany jesteś, aby wiele ofiarować innym” [1]. Przy czym Schweitzer podkreślał, że pomoc wzbogaca zarówno jej biorców, jak i dawców, poprzez przyniesienie im radości z samego faktu niesienia pomocy: „Musi

się uczynić coś choćby niewielkiego dla tych, którzy potrzebują pomocy, coś, co nie przynosi żadnego wynagrodzenia, tylko radość z możliwości tego czynu” [2].

Również zasadę odpowiedzialności za ludzkie życie mówiącą o trosce lekarza o życie chorego tak długo, jak pacjent jest pod jego opieką [6] można odnaleźć w myślach Schweitzera [5]. Według jego słów: „Jesteśmy odpowiedzialni za wszystko, co możemy zrobić wobec człowieka i dla człowieka” [2]. Zasadę tę można odnaleźć również w stosunku Schweitzera do pacjentów umierających. Wielokrotnie radzono mu, aby w celu chronienia swojej reputacji odprowadzał pacjentów, którym nie mógł pomóc. On jednak jak przyjmował wszystkich, bo jak sam pisał: „jeżeli nawet często nie mogę uratować ich od śmierci, to jednak mogę im zawsze okazać miłość i osłodzić ostatnie chwile” [7].

Zasada sprawiedliwego świadczenia opieki zdrowotnej, której celem jest takie dawanie zasobów, aby mogły one dotrzeć do wszystkich potrzebujących [6] również pojawia się w dziełach Schweitzera [5]. Jego wspomniana już otwartość na odmienne światopoglądy, znacząco ułatwiała mu pozbycie się wszelkiego rodzaju uprzedzeń i wyróżnień. Pisał: „Działalność moja (...) miała (...) charakter bezwyznaniowy i międzynarodowy” [7]. Schweitzer ubolewał nad tym, że różnice religijne, rasowe i religijne przeciwdziałają poznaniu prawdy, że istota ludzka posiada prawo do tego by koncentrowano na niej uwagę jako na człowieku [3].

Kolejna zasada Johna Wilkina – zasada szacunku wobec osoby ludzkiej i rola czynników psychologicznych w opiece nad pacjentem, odnosząca się do konieczności respektowania przez lekarza subiektywnych przeżyć pacjenta, subiektywnego postrzegania świata, a także jego osobowości [6] ma w myśli schweitzerowskiej szczególnie miejsce w kontekście jego pracy w warunkach całkowicie obcych mu kulturowo [5]. Schweitzer poświęcał wiele uwagi czynnikom psychicznym i brał pod uwagę ich wpływ na samo postrzeganie swojego stanu przez chorego [3].

Zasada integralności psychicznej leczącego, odnosząca się do spójności działania lekarza i jego przekonań, co z kolei jest podstawą do budowania jego wiarygodności w oczach pacjenta, a zatem prowadzi do budowania prawidłowej relacji lekarz-pacjent [6] – jest chyba najbardziej czytelną i jednoznaczną w myśli i dziele Alberta Schweitzera [5]. Całym swoim życiem „Doktor z Lambarene” udowodnił, że zgodność idei z życiem jest dla niego wartością istotną. Zgodność działania i myśli były dla niego absolutną podstawą egzystencji: „Harmonia i siła są w nas, gdy nasze myślenie i działania tworzą jedność” [2].

Schweitzer przypisywał również istotną rolę empatii, jako czynnikowi znacząco wpływającemu na proces leczenia [5]. Empatia poprzez wczucie się w sytuację pacjenta, sprzyja lepszemu jego zrozumieniu, co istotnie wpływa na jakość relacji lekarz-pacjent. Schweitzer utożsamiał współodczuwanie z człowieczeństwem: „być człowiekiem znaczy współodczuwać i współcierpieć z innymi” – pisał [1].

Choroba może być źródłem kryzysu, zaburzenia równowagi, głównie emocjonalnej, poczucia zagubienia,

zagrożenia i osamotnienia [8, 9]. W tym miejscu niezwykle istotną rolę czynnika poprawiającego funkcjonowanie chorej jednostki spełniają więzi międzyludzkie, mogące być źródłem wsparcia, przy czym niekiedy wystarczająca jest sama obecność drugiego człowieka [8]. Schweitzer dostrzegał rolę wsparcia emocjonalnego, czego dawał świadectwo w swojej działalności lekarskiej i szpitalniczej [5]: „Kładę zrozpaczonemu człowiekowi rękę na czole i mówię: bądź spokojny. Za godzinę uśniesz, a gdy się obudzisz, nie będzie więcej bólu!” [7].

Istotnym elementem wpływającym znacząco na proces leczenia jest komunikacja z pacjentem. Również i na ten aspekt opieki Schweitzer zwracał uwagę [5]. Szczególnie dużą wagą przywiązywał do istoty właściwego zrozumienia lekarza przez pacjenta, ażeby uniknąć więc nieporozumień powtarzał zalecenia kilkakrotnie, następnie powtarzał je, również kilkakrotnie, tłumacz, następnie pacjent sam musiał powtórzyć zalecenia doktora, po to by na końcu i tak otrzymać informację zapisaną, aby jakakolwiek osoba umiejąca czytać w danej wiosce mogła mu owe zalecenia raz jeszcze powtórzyć [7]. Czynnikiem właściwego zrozumienia zaleceń lekarskich jest jednym z podstawowych czynników decydujących o stosowaniu się do nich [10].

Albert Schweitzer stał się ikoną medycznej myśli humanistycznej XX wieku, jednakowoż oddziaływanie ikonicznego „wzorca” nie kończy się jednak na poziomie medycyny, leczenia i opieki. Poglądy samego Schweitzera zbieżne są z dziedzictwem filozofii ekologicznej, ekofilozofii, czy też ekologii głębokiej, ujmując człowieka jako podmiot odpowiedzialny nie tylko za siebie i innych, ale także za świat przyrody ożywionej i nieożywionej. Wszystkie te elementy łączyć winno harmonijne współbywanie, oparte na regułach zrównoważonego rozwoju gospodarczego. Takiego porównującego zestawienia ekologicznie naznaczonych przemyśleń Schweitzera i filozofów ekologii dokonano w Instytucie Filozofii Wydziału Humanistycznego Uniwersytecie Warmińsko-Mazurskim w Olsztynie w 2009 roku [11].

Jego osoba pojawia się także w kontekście refleksji filozoficznej penetrującej stan kultury zachodniej. W swej głęboko humanistycznej postawie zauważał, że rezygnacja z wzmocnienia obecności kultury w codziennym życiu jest odrywaniem go od wartości odnoszących się do sfery duchowej. Dzięki kulturze człowiek wykracza poza wymiar fizycznej egzystencji, wychodząc poza wymiar biologicznych konieczności. W przestrzeni życia duchowego pojawiają się pytania egzystencjalne o sens i celowość życia, stanowiące o człowieczeństwie, którego przeciwieństwem jest obojętność, będąca przedmiotem doskonałej analizy Piotra Orlika [12]. Autor ten zauważa, że okoliczności życia nowoczesnego człowieka, zmieniają się dynamicznie. Zmiany te obejmują wymiar społeczny, ekonomiczny, techniczny, ale też w samym człowieku jako podmiocie zdarzeń. Zmiany te polegają na postępującym zobojętnieniu. Orlik zwraca uwagę na pięć wymiarów owej obojętności, jakie można dostrzec w analizach i charakterystykach zawartych w dziele Schweitzera pt. „Kulturphilosophie”:

1. Obojętność wobec natury
2. Obojętność wobec tego, co nie dotyczy własnej aktywności zawodowej
3. Obojętność wobec samego siebie
4. Obojętność w relacjach międzyludzkich
5. Obojętność jako rezygnacja z odpowiedzialności za innych na rzecz instytucji [12].

Człowiek nowoczesny staje się w coraz większym stopniu obojętny wobec przyrody i traci z nią kontakt. Industrializacja, urbanizacja i mechanizacja sprawiają, że traci kontakt ze środowiskiem przyrodniczym i rytmem samej natury. Schweitzer krytykował też warunki i charakter pracy zawodowej, redukującej profesjonalną aktywność jedynie do sfery ekonomicznej. W swej analizie Orlik pisze: „Praca do tego stopnia angażuje i wyczerpuje, że pragnieniem staje się bezczynność. Pracujący intensywnie nie marzy po pracy o podejmowaniu kolejnych wyzwań, ale o odpoczynku. Człowiek, dla którego praca staje się najważniejsza i oddaje się jej bez reszty, szuka nie tyle „przygód duchowych”, ile wytchnienia, stanu dekoncentracji, który pozwoli mu „zrelaksować się”. Znaczenie zyskują te formy uczestniczenia w kulturze, które spełniają te oczekiwania. To, co nie jest pracą, staje się rozrywką. Poszukujący rozrywki nie rozumie już znaczenia „wyzwań duchowych” [12]. Zadziwiające jest jak bardzo aktualne są intencje Schweitzera, podjęte w tekście Orlika. Raz jeszcze potwierdzona została prawidłowość, że rozważne poglądy są też ponadczasowe. Redukcja człowieczka zdominowanego przez bezosobowe siły rynku i gospodarki do roli wyrobnika i konsumenta sprowadzają go do roli przedmiotu, jest człowiekiem by tak rzec – neoprymitywnym. Mówiąc wprost, współczesny człowiek neoprymitywny zajęty jest walką o byt od poniedziałku do piątku, nie interesuje go tworzenie kultury głębokiej, której zresztą nie rozumie. Nie stawia pytań o sens swej egzystencji, co najwyżej jest zainteresowany tym, by żyć wygodnie. W sferze dociekań, zadowala się półprawdami i pobieżnymi opiniami podanymi w formie łatwej do przyswojenia. Takim człowiekiem bardzo łatwo można manipulować, będzie też doskonałym wojownikiem w imię interesów uwłaszczonych elit. Osobowość i jej indywidualny wymiar tracą na znaczeniu.

Tak oto wkraczamy w kolejną sferę obojętności wskazaną przez Orlika, jaką jest obojętność wobec samego siebie. Wyzuty z osobowości podmiot staje się areną wpływów społecznych. Nie podejmując trudu kształtowania siebie, przede wszystkim zaś kształtowania swej tożsamości, nie może zdobyć się na dystans wobec oddziaływań społecznych, przez co staje się podatny na manipulację. Jednostka zakłada, że z każdą grupą społeczną, narodową, religijną, polityczną związane są pewne przekonania, które uznaje za własne nie poprzez rozwój własny, lecz poprzez prymitywną identyfikację z reprezentującą je zbiorowością. Przekonania, poglądy nie są wypracowane w trakcie kształtowania swej tożsamości, w trakcie „przygody duchowej”. Opinie są nabywane, tak jak nabywa się towary według

kryterium ich popularności we wszechobecnej kulturze masowej. Jest to swego rodzaju zanik indywidualizmu. Schweitzer wiązał bardzo krytycznie przez siebie oceniany wzrost wpływu nacjonalizmów z zanikaniem dążenia jednostek do autonomii [12].

Jak zauważa Orlik obojętność wkrada się w relacje międzyludzkie. Relacje międzyludzkie też są odhumanizowane przez wszechobecny pośpiech, powoduje, że w nawiązywanych relacjach inni ludzie coraz rzadziej stanowią cel, a coraz częściej środek dla realizacji innych celów. Schweitzer ubolewał nad rozpadem tradycyjnych więzi w społeczeństwie i rodzinie, w których rodzice, zaabsorbowani pracą, nie mogą poświęcać wiele uwagi dzieciom. Nie uczestniczą w dojrzewaniu dzieci nie mając dla nich czasu. Dzieci w ten sposób tracą to, co nie do zastąpienia, czyli bliskie relacje. Wraz z uwiązaniem relacji międzyludzkich zanika humanizm. Człowiek nie potrafi nawiązać relacji z innym człowiekiem, w których byłby on celem. Inny nie jest traktowany jako niepowtarzalne indywidualium, jako autonomiczna wartość. Kontakt z drugim człowiekiem zawiązywany posiada charakter instrumentalny [12].

Kolejnym aspektem obojętności podjętym w wywodzie Orlika jest obojętność powiązana z instytucjonalizacją. Autor ten zauważa u Schweitzera obojętność jako rezygnację z odpowiedzialności za innych na rzecz instytucji. Wobec rozrostu administracji i instytucji oczekiwania dotąd kierowane wobec innych ludzi zastępowane są oczekiwaniami wobec instytucji. Redukcja człowieczeństwa ma i ten wymiar – jednostkowe poszukiwania duchowe i trud kształtowania swej odrębności psychicznej tracą na znaczeniu w zbiurokratyzowanym i komercjalizowanym świecie [12].

Dzieło „Kulturphilosophie” jest wielkim manifestem na rzecz zatrzymania duchowego upadku ludzkości, osoby, która celem swego życia uczyniła to, aby ludzie stali się bardziej uduchowionymi i po prostu lepszymi. Dzieła Alberta Schweitzera łączy nieustanne przekonanie o znaczeniu refleksyjności, myślenia i wkroczenia w sferę duchową. Podobnie epilog książki „Z mojego życia” jest zbliżonym w treści wezwaniem na rzecz człowieka głębokiego, uduchowionego, posiadającego własne przemyślenia, zdolnego do duchowej niezależności. Rezygnacja z myślenia jest duchowym bankructwem współczesnego człowieka, oddającego władzę nad sobą siłom rynkowym, kształtującym jego potrzeby i zainteresowania kolorowymi reklamami. Stan duchowej atrofii nieustannie pogłębia się, rezygnacja z myślenia jest zjawiskiem powszechnym, masowy człowiek neoprimitywny utracił zdolność poczucia prawdy i jej potrzebę na rzecz codzienności pełnej hedonistycznych doznań, jednak bezmyślnej.

Podsumowując niniejszy krótki esej o aktualności Alberta Schweitzera narzuca się nieubłagalna refleksja, że mechanizmy redukujące człowieczeństwo, oddziałują z siłą niewyobrażalną, być może, dla Alberta Schweitzera. Na znaczeniu więc przybiera determinacja uczynienia jak największej liczby ludzi silnymi duchowo, zdolnymi

bronić swej autentyczności. Albert Schweitzer istotę rozwoju osobowego człowieka widział w przywróceniu mu zdolności niezależnego myślenia [3]. Sam zaś zdecydował kroczyć drogą łagodzenia cierpień, pozwalającą pozostać bezkompromisowym wobec ogromu zła, krzywdy i bólu.

Piśmiennictwo

1. Lazari-Pawłowska I.: Schweitzer. Wiedza Powszechna, Warszawa, 1976, 11-31.
2. Gaertner H.: Albert Schweitzer. Życie, myśl i dzieło. Wydawnictwo WAM, Kraków, 2007, 15-25, 84-99.
3. Schweitzer A.: Z mojego życia. Instytut Wydawniczy PAX, Warszawa, 1981, 141-146.
4. Stelcer B.: Etyka czci dla życia i filozofia opieki hospicyjnej Konteksty społeczno-kulturowe zdrowia i medycyny [w:] Życie i dzieło Alberta Schweitzera inspiracją dla współczesnej bioetyki. Stelcer B. (red.), Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, 2008, 61-71.
5. Strzelecki W.: Myśl i dzieło Alberta Schweitzera w świetle koncepcji opieki i pomocy [w:] Konteksty społeczno-kulturowe zdrowia i medycyny. Życie i dzieło Alberta Schweitzera inspiracją dla współczesnej bioetyki, Stelcer B. (red.), Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, 2008, 80-97.
6. Wilkinson J.: Ethical issues in palliative care [in:] Oxford Textbook of Palliative Medicine, Doyle D., Hanks G., MacDonald N. (red.). Oxford University Press, Oxford, 1993, 493-504.
7. Schweitzer A.: Wśród Czarnych na równiku. Biblioteka Prenumeratorów „Kurjera Porannego”, Warszawa, 1935, 121-137.
8. Nasiłowska-Barud A.: Choroba jako kryzys psychologiczny [w:] Kryzys, interwencja i pomoc psychologiczna. Nowe ujęcia i możliwości. Kubacka-Jasiecka D., Mudyń K. (red.), Wydawnictwo Adam Marszałek, Toruń, 2003, 17-27.
9. Silver R.L., Wortman C.B.: Radzenie sobie z krytycznymi wydarzeniami w życiu. *Now. Psychol.*, 1984, 4-5, 29-96.
10. Salmon P.: Psychologia w medycynie wspomaga współpracę z pacjentem i proces leczenia. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk, 2002, 125-138.
11. Łokucyjewski M.: Humanitaryzm i uniwersalizm w etyce Alberta Schweitzera, Niepublikowana praca licencjacka, napisana pod kierunkiem dr hab. Ewy Starzyńskiej-Kościciuszko w Instytucie Filozofii, na Wydziale Humanistycznym Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego, Olsztyn, 2008.
12. Orlik P.: Albert Schweitzer wobec obojętności [w:] Konteksty społeczno-kulturowe zdrowia i medycyny. Życie i dzieło Alberta Schweitzera inspiracją dla współczesnej bioetyki. Stelcer B. (red.), Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, 2008, 107-118.

Adres do korespondencji:

mgr Marcin Cybulski
Zakład Psychologii Klinicznej UMP
oraz
Polskie Towarzystwo im. Alberta Schweitzera w Poznaniu
cybulski@ump.edu.pl
tel. 605255100

REGULAMIN

Informacje ogólne

1. „Nowiny Lekarskie” zamieszczają prace oryginalne, poglądowe, kazuistyczne, sprawozdania ze zjazdów i konferencji, recenzje książek oraz opracowania z zakresu historii medycyny.
2. Do pracy należy dołączyć zgodę Kierownika jednostki, z której pochodzi doniesienie oraz imię i nazwisko, adres, numer telefonu (faksu) Autora odpowiedzialnego za korespondencję z Redakcją.
3. W piśmie przewodnim należy zamieścić oświadczenie, że nadesłana praca nie była dotąd nigdzie publikowana, ani też nie została złożona do druku w innym czasopiśmie.
4. Prace podlegają recenzji, przy czym recenzenci nie znają nazwisk autorów, ani też nazwy ośrodka, z którego praca pochodzi.
5. Redakcja zastrzega sobie prawo do dokonywania zmian dotyczących stylistyki, mianownictwa i skrótów – bez uzgodnienia z Autorem.
6. Należy używać międzynarodowych nazw leków (w nawiasie można podać nazwy fabryczne) oraz jednostek w układzie SI (jednocześnie w nawiasie można podać jednostki stare).
7. Prace, których przedmiotem badań jest człowiek, muszą posiadać zgodę Komisji Etyki, co należy zaznaczyć w opisie metodyki.
8. Tekst pracy (wraz z rycinami i tabelami) należy składać na nośniku elektronicznym w programie Microsoft Word 2003 lub starszym wraz z wydrukiem w 3 egzemplarzach. Tekst na nośniku powinien być zapisany w formacie A4, bez adiuścacji (tj. wytłuszczeń, podkreśleń, wcięć akapitowych, itp.). W przypadku przysłania kilku prac – każda winna być umieszczona na oddzielnej dyskietce.
9. Do tekstu każdej pracy należy dołączyć, na oddzielnych stronach, tytuł, słowa kluczowe i streszczenia – i to zarówno w języku polskim, jak i angielskim.
10. Tabele należy umieścić na oddzielnych stronach. Każda powinna być oznaczona arabską cyfrą i tytułem w języku polskim i języku angielskim, a w tekście trzeba zaznaczyć miejsce jej umieszczenia.
11. Ryciny należy również umieścić na oddzielnych stronach i opatrzyć tytułem w języku polskim i języku angielskim. Ryciny powinny być oznaczone cyframi arabskimi, a w tekście pracy należy zaznaczyć ich miejsce. W razie konieczności ryciny należy podpisać na odwrotnej stronie. Ryciny winny być załączone na nośnikach elektronicznych, tj. dyskietce lub CD-ROM w formacie tif w rozdzielczości minimum 300 dpi. Jeśli nie ma takiej możliwości, ważne jest, by przesłany wydruk był bardzo dobrej jakości.
12. Piśmiennictwo powinno być napisane na oddzielnej stronie – wg kolejności cytowania (a nie w porządku alfabetycznym). Należy podać: kolejny numer pozycji; nazwiska autorów i pierwsze litery imion (w przypadku, gdy jest więcej niż trzech autorów, należy podać trzech pierwszych i dodać: „i wsp.”, tytuł pracy.

Następnie:

- a) tytuł czasopisma z zastosowaniem obowiązujących skrótów (wg Index Medicus), rok, tom, numer strony pierwszej i ostatniej, b) tytuł książki, nazwę i siedzibę wydawnictwa, rok wydania, numer strony pierwszej i ostatniej, c) tytuł rozdziału cytowanej książki, nazwisko/nazwiska i pierwsze litery imion autora/autorów tegoż rozdziału, tytuł książki, nazwisko i imię autora (redaktora) książki, nazwę i siedzibę wydawnictwa, rok wydania, numer pierwszej i ostatniej strony cytowanego rozdziału.

Zaleca się, by ilość cytowanych pozycji nie przekraczała 35.

Informacje szczegółowe

I. *Prace oryginalne*

- objętość prac nie może przekraczać 15–17 stron, wliczając w to stronę tytułową, streszczenie, tekst właściwy oraz piśmiennictwo
- tekst doniesienia składa się z następujących części:
 - strona tytułowa, która winna zawierać: tytuł pracy, nazwiska i imiona autorów, nazwę instytucji i nazwisko kierownika, z której praca pochodzi
 - strona druga – streszczenie w języku polskim i języku angielskim zawierające 200–250 słów, które winno mieć charakter strukturalny, a więc zawierać: wstęp, cel pracy, metodykę, wyniki i wnioski
 - strona trzecia – tytuł oraz słowa kluczowe w języku polskim i angielskim
 - strona czwarta i następne – pełny tekst pracy podzielony na następujące części: wstęp, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo.

II. *Prace kazuistyczne*

- objętość prac kazuistycznych nie powinna przekraczać 3–4 stron, wliczając w to stronę tytułową, słowa kluczowe, streszczenie oraz piśmiennictwo.

III. *Prace poglądowe*

- objętość prac poglądowych nie powinna przekraczać 15–20 stron.

IV. *Sprawozdania ze zjazdów i recenzje*

- objętość sprawozdań i recenzji nie powinna przekraczać 2 stron.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

General

1. *Nowiny Lekarskie* (Medical News) publish original papers, reviews, case descriptions, reports from meetings and conferences, book reviews and papers on history of medicine.
2. The manuscript should be supplemented by consent of the head of the unit from which the report originates, and by name, surname, address and telephone (fax) number of the author responsible for correspondence with the Editorial Office.
3. The papers should be accompanied by a declaration of the authors that the submitted paper has not been published previously or submitted to other journals.
4. The papers undergo a review and the reviewers do not know the authors or the name of the center from which the paper originates.
5. The Editors reserve for themselves the right to introduce changes in the manuscript related to its style, nomenclature and abbreviations without consultation with the authors.
6. International names of drugs should be used (in brackets company's name may be added) and units should follow the SI system (in brackets old units may be added).
7. Studies conducted on humans should receive first the consent of Ethical Commission, which should be declared in the Methods.
8. The text should be submitted, together with figures and tables, on a floppy disc using the Microsoft Word 2003 or older program, with its printout in 3 copies. On the floppy disc the text should be written in A4 format, without editorial preparation (i.e., without specification of bold type, underlining, indentations, etc.). When several papers are submitted in parallel, each of them should be recorded on a separate floppy disc.
9. Every paper should be supplemented by the title, key words and an abstract in Polish and in English, on separate sheets/pages.
10. Tables should be submitted on separate sheets/pages. Each should be marked by an Arabic numeral and a title in Polish and in English. In the text, the location of the table should be marked.
11. Also figures should be submitted on separate sheets/pages and supplied with a title in Polish and in English. The figures should be numbered with Arabic numerals and their position in the text should be marked. If needed, the figures may be signed on the reverse side. Figures should be submitted in an electronic form, i.e. on a floppy disc or CD-ROM in tif format with a minimum of 300 dpi. If they cannot be submitted in such a form, it is important that the submitted print is of a very high quality.
12. References should be submitted on a separate sheet/page, in the order in which they appear in the text (not in alphabetical order). The reference number should be followed by names and initials of authors (if there are more than three authors, the first three should be followed by "et al.") and title of the paper should be given. Subsequently: a) the journal title should be specified using the Index Medicus abbreviations, year of publication, volume, numbers of the first and the last page or b) title of the book, editor, year of publication should be followed by numbers of the first and the last page or c) title of the chapter of cited book should be given, with surname/surnames and initials of the author(s) of the chapter, title of the book with the surname and name of its author(s)/editor(s), name and site of the editor, year of publication, numbers of the first and the last page of the cited chapter.
Recommended amount of cited references should be limited to 35.

Detailed informations

- I. *Original papers*
 - the size of a paper cannot exceed 15–17 pages, including the title page, summary, the proper text and references
 - the text should include:
 - title page with the title of the paper, surnames and names of authors, name of the institution from which the paper originates and name of the head of the institution
 - the second page with abstracts in Polish and in English, each containing 200–250 words and consisting of introduction, the aim of study, methods, results and conclusions
 - the third page containing the title and key words in Polish and in English
 - the fourth and the following pages containing the full text of the paper divided into introduction, material and methods, results, discussion, conclusions and references.
- II. *Case descriptions*
 - their volume should not exceed 3–4 pages, including the title page, key words, summary and references.
- III. *Reviews*
 - their volume should not exceed 15–20 pages.
- IV. *Reports from meetings and conferences*
 - volume of reports and book reviews should not exceed 2 pages.

SPIS TREŚCI (CONTENTS)

Prace oryginalne (Original papers)

- Michał Walczak, Ewa Misterska: Ocena wpływu wybranych parametrów morfologicznych na występowanie stopy płasko-koślawej u dzieci (*Analysis of the relation between selected morphological parameters and appearance of the flaccid flat foot in children*) 343
- Anna Nawrot, Magdalena Jendraszak, Izabela Ski-bińska, Jolanta Karasińska-Osmola, Grażyna Arasimowicz: Wpływ TPEN na żywotność i ruch plemników ludzkich (*Influence of TPEN on vitality and motility of human spermatozoa*) 347
- Agnieszka Banaszak, Lucyna Kurek, Zygmunt Adamski: Czynniki etiologiczne grzybicy paznokci w materiale Pracowni Mikologii Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu i Zakładu Mikologii Lekarskiej i Dermatologii UM w Poznaniu w latach 2006–2007 (*Pathogenic factors of onychomycosis in patients of the Department of Laboratory and Microbiological Diagnostics, Regional Hospital in Poznan and the Department of Medical Mycology and Dermatology, Poznan University of Medical Sciences in years 2006–2007*) 353

Prace poglądowe (Review papers)

- Ewa Synak, Magdalena Jendraszak, Izabela Ski-bińska, Katarzyna Kątniak, Róża Czarnecka-Kłós, Agnieszka Sadowska: Styl życia współczesnego mężczyzny a problem niepłodności (*Man's life-style and problem of infertility*) 357
- Angelika Kargulewicz, Iwona Ignys: Problem niedożywienia oraz postępowanie dietetyczne u dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna (*Problem of malnutrition and dietary guidelines for children with Crohn's disease*) 362

Prace historyczne (Papers on history of medicine)

- Elżbieta Studzińska-Sroka: Historia badań nad porostami (*Research on lichen: A history*) 367
- Patrycja Marciniak-Stępak: Historia leczenia nowotworów wieku dziecięcego (*History of childhood cancer treatment*) 373
- Aleksandra Głodek: Testy ciążowe wczoraj i dziś (*Pregnancy tests in the past and today*) 377
- Adriana Polańska, Dorota Jenerowicz: Rys historyczny wybranych zagadnień związanych z etiopatogenezą i leczeniem atopowego zapalenia skóry (*Historical overview of selected issues related to the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis*) 382
- Aleksandra Zagłoba-Kaszuba, Juliusz Huber: Zarys rozwoju metod rehabilitacyjnych ze szczególnym uwzględnieniem techniki proprioceptywnego ułatwienia nerwowo-mięśniowego opartego na badaniach neurofizjologicznych (*Outline of the rehabilitative treatment method development with special emphasis of the proprioceptive neuromuscular facilitation based on the neurophysiological examinations*) 385
- Sylwia Paszun, Beata Stanisiz: Rys historyczny – nadciśnienie tętnicze, układ renina–angiotensyna i synteza pierwszego inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę (*Arterial hypertension, renin–angiotensin system and synthesis of the first angiotensin converting enzyme inhibitor – a historical review*) 392
- Wojciech Strzelecki, Bogusław Stelcer, Marcin Cybulski: Aktualność myśli Alberta Schweitzera w medycynie XXI wieku (*Topicality of Albert Schweitzer's work in 21st century medicine*) 399