

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**

**6
2012
(81)**

ISSN 0860-7397

**Indeksowane w/Indexed in:
Polska Bibliografia Lekarska, MNiSW
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

RADA NAUKOWA*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. Ryszard Koczorowski (Poznań)

prof. UM dr hab. Tomasz Kościński (Poznań)

prof. Odded Langer (Nowy Jork – USA)

prof. dr hab. Krzysztof Linke (Poznań)

prof. Tadeusz Maliński (Athens – USA)

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

prof. 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 Szmeja (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: Grażyna Dromirecka

Korekta tekstów w j. ang.: Jan Jaroszewski

Skład i łamanie: Bartłomiej Wąsiel

Czasopismo do nabycia w Punkcie Sprzedaży Wydawnictw Naukowych UMP

ul. Przybyszewskiego 37a

60-356 Poznań

tel./fax: 61 854 64 87

e-mail: sprzedazwydawnictw@ump.edu.pl

Redakcja deklaruje, że wersja papierowa „Nowin Lekarskich” jest wersją pierwotną (referencyjną).

WYDAWNICTWO NAUKOWE UNIwersytetu Medycznego

IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

60-812 Poznań, ul. Bukowska 70

tel./fax: 61 854 71 51

Ark. wyd. 14,2. Ark. druk. 13,0. Papier kreda 115 g/m², 64 x 90.

Zam. nr 29/13

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

e-mail: nowinylekarskie@ump.edu.pl

http://www.nowinylekarskie.ump.edu.pl

ISSN 0860-7397

WOJCIECH STACHOWIAK¹, WITOLD WOŹNIAK²

ROZWÓJ PRZEGRODY STOŻKOWO-PNIOWEJ ORAZ ZASTAWEK TĘTNICZYCH U ZARODKÓW LUDZKICH W PIĄTYM TYGODNIU (STADIA ROZWOJOWE 13–15)

THE DEVELOPMENT OF THE CONOTRUNCAL SEPTUM AND ARTERIAL VALVES IN HUMAN EMBRYOS DURING FIFTH WEEK (DEVELOPMENTAL STAGES 13–15)

¹ Katedra Kardio-Torako chirurgii, Klinika Kardiochirurgii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry: prof. dr hab. Wojciech Dyszkiewicz
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Marek Jemielity

² Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. Małgorzata Bruska

Streszczenie

Wstęp. Wady układu sercowo-naczyniowego tworzą się wcześniej w okresie zarodkowym i są głównie związane z wydarzeniami rozwojowymi w okresie piątego tygodnia.

Cel. Celem badań było prześledzenie drogi odpływu z serca oraz wczesny rozwój zastawek tętnicznych w piątym tygodniu okresu zarodkowego.

Material i metody. Badania wykonano na materiale 23 seryjnie skrojonych zarodków ludzkich z piątego tygodnia rozwoju. Seryjne przekroje zarodków wykonano w trzech płaszczyznach (strzałkowej, czołowej i poziomej). Seryjne skrawki barwiono według rutynowych metod histologicznych i impregnowano solami srebra.

Wyniki. Zawiązki zastawek tętnicznych i podział pnia tętniczego tworzą się w piątym tygodniu okresu zarodkowego.

Wnioski. Podział kanału przedsionkowo-komorowego oraz pnia tętniczego dokonuje się w drugiej połowie piątego tygodnia. Zastawki tętnicze rozwijają się z poduszczek wsierdziowych oraz grzebieni stożkowo-pniowych, które są w ciągłości z poduszczkami.

SŁOWA KLUCZOWE: rozwój zarodkowy człowieka, serce, przegroda stożkowo-pniowa.

Summary

Introduction. Malformations of the cardiovascular system appear early in embryonic period and are concerned mainly with the developmental events during the 5th week.

Aim. The aim of investigations was to trace the outflow tract of the heart and early development of the arterial valves.

Material and methods. Study was made on 23 serially sectioned human embryos aged 5 weeks. Serial sections were made in sagittal, frontal, and horizontal planes and were stained with routine histological methods and/or impregnated with silver salts.

Results. The primordia of the arterial valves and division of the arterial trunk appear during the fifth week of the embryonic development.

Conclusions. Division of the atrioventricular canal and arterial trunk was observed in the 2nd half of the 5th week. The arterial valves develop from the endocardial cushions and conotruncal ridges which are continuous with cushions.

KEY WORDS: human embryonic development, heart, conotruncal septum.

Wstęp

Z badań doświadczalnych, klinicznych i epidemiologicznych wynika, że czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego występują już we wczesnym okresie ontogenezy [1]. Wrodzone wady serca i naczyń stanowią przyczynę dużej śmiertelności noworodków i niemowląt. Stąd też zwiększa się zainteresowanie kardiologów i kardiochirurgów rozwojem prenatalnym układu krążenia.

W rozwoju zarodkowym serca można wyróżnić pięć czynnościowych segmentów, które charakteryzują także cechy morfologiczne. Odcinki te tworzą: droga dopływu, przedsionki, kanał przedsionkowo-komorowy, komory

oraz droga odpływu [2, 3]. Wraz z rozwojem segmenty te zostają włączone w obręb przedsionków i komór.

Istotnym wydarzeniem rozwojowym w układzie sercowo-naczyniowym mającym ważne implikacje kliniczne jest rozwój drogi odpływu, a więc podział stożka i pnia tętniczego oraz rozwój zastawek tętnicznych [4, 5]. Pomimo licznych badań u zarodków i płodów ludzkich [6–15] zagadnienie to nie jest zupełnie opracowane. Kontrowersje dotyczą:

- ciągłości przegrody stożkowo-pniowej z poduszczkami wsierdziowymi,
- określenia dokładnego okresu rozwoju przegrody z grzebieni stożkowo-pniowych,

- poziomu w obrębie drogi odpływu, na którym rozwijają się zastawki, oraz
- dokładnego opisu rozwoju zastawek, szczególnie we wczesnym okresie zarodkowym, z wyjaśnieniem udziału w ich rozwoju grzebieni stożkowo-pniowych.

Dysponując materiałem seryjnie skrojonych zarodków z dokładnie oznaczonym wiekiem w dniach postowulacyjnych postanowiono prześledzić drogę odpływu i wczesny rozwój zastawek tętnicznych w piątym tygodniu okresu zarodkowego.

Materiał i metody

Badania wykonano na materiale 23 seryjnie skrojonych zarodków ludzkich pochodzących z piątego tygodnia z kolekcji Katedry i Zakładu Anatomii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Wiek badanych zarodków określano według międzynarodowych kryteriów 23 stadiów rozwojowych i wyrażono w dniach postowulacyjnych (tabela 1). Seryjne przekroje zarodków wykonywano w płaszczyźnie czołowej, strzałkowej i poziomej i barwiono według następujących metod:

- hematoksyliną i eozyną,
- fioletem krezyłu według Nissla,
- według metody Mallory'ego, oraz
- impregnowano białczanem srebra według Bodiana oraz azotanem srebra według Pearsona i O'Neill.

Tabela 1. Długość, stadium rozwojowe oraz wiek badanych zarodków w dniach postowulacyjnych

Table 1. Length, developmental stage and postovulatory age in days of investigated embryos

Lp.	Numer katalogowy	Długość w mm	Stadium rozwojowe	Wiek	Przekrój
1	B 194	6,0	13	32	Poziomy
2	B 202	4,0	13	32	Poziomy
3	B 179	5,0	13	32	Poziomy
4	B 203	5,0	B	32	Strzałkowy
5	B 171	6	13	32	Poziomy
6	B 218	4,0	13	32	Poziomy
7	I	5,5	13	32	Strzałkowy
8	B 174	6,0	13	32	Strzałkowy
9	A 19	7,0	14	33	Poziomy
10	A 17	7,0	14	33	Poziomy
11	P 41	6,5	14	33	Poziomy
12	A 13	7,0	14	33	Strzałkowy
13	PJK 19	7,0	14	33	Strzałkowy
14	B 195	6,5	14	33	Strzałkowy
15	B 11S	8,0	15	36	Czołowy
16	PJK 20	9,0	15	36	Poziomy
17	PJK 21	10,0	15	37	Poziomy
18	B 186	7,0	15	33	Czołowy
19	B 69	9,0	15	36	Strzałkowy
20	BT 75	9,0	15	36	Poziomy
21	PJK 18	10,0	15	36	Poziomy
22	PJK 5	8,0	15	36	Strzałkowy
23	B 175	9,0	15	36	Poziomy

W części zarodków, z poszczególnych stadiów, wykonywano rekonstrukcje graficzne. Dokumentację pracy stanowią zdjęcia mikroskopowe.

Wyniki

Zarodki w stadium 13 (32 dni)

W piątym tygodniu okresu zarodkowego (stadia rozwojowe 13, 14, 15) dokonują się istotne zmiany w rozwoju serca. Zmiany te obejmują:

- rozwój przegrody międzyprzedsionkowej oraz części mięśniowej przegrody międzykomorowej;
- podział wspólnego kanału przedsionkowo-komorowego na dwa strumienie;
- podział pnia tętniczego;
- początek rozwoju zastawek tętnicznych i żylnych;
- rozwój układu przewodzącego;
- rozwój naczyń wieńcowych.

W pracy opisujemy poszczególne etapy rozwoju serca w stadiach 13, 14, 15 ze szczególnym uwzględnieniem zastawek tętnicznych i podziału pnia tętniczego. Począwszy od stadium 13, rozpoczyna się zmiana przepływu w sercu z seryjnego na przepływ równoległy. Zmiana ta związana jest ze stopniowym przemieszczeniem kanału przedsionkowo-komorowego ze strony lewej w prawo oraz z rozdziałem odpływu do aorty i pnia płucnego. Przemieszczenie kanału przedsionkowo-komorowego w stronę prawą oraz stopniowy podział tego kanału umożliwia połączenie prawego przedsionka z prawą komorą. Równocześnie rozdział odpływu do dwóch naczyń tętnicznych oraz powstanie otworu międzykomorowego pierwszego (pierwotnego) powoduje, iż krew z lewej komory poprzez ten otwór odpływa do stożka i pnia tętniczego.

W obrębie kanału przedsionkowo-komorowego tworzą się wyraźnie poduszcзки wsierdziejowe brzuszna i grzbietowa, które nie łączą się jeszcze z sobą, jednakże na przekroju czołowym wyraźnie widać, że strumień krwi pomiędzy przedsionkami jest rozdzielony (rycyna 1 i 2). Na powierzchni serca w miejscu kanału widoczne jest przewężenie (rycyna 2). W obrębie przedsionków następuje początek podziału poprzez utworzenie przegrody pierwszej (pierwotnej) i wykształcenie otworu pierwotnego (rycyna 2). Przegroda ta tworzy się w górnotylnej części przedsionka. Widoczny jest również początek rozwoju części mięśniowej przegrody międzykomorowej posiadającej zwartą budowę (rycyna 2). Pomiędzy tą przegrodą a poduszczkami wsierdziejowymi tworzy się pierwotny otwór międzykomorowy, który przekształca się w stożek aorty. Na powierzchni zewnętrznej serca podział między komorami prawą i lewą zaznacza się w postaci płytkiej bruzdy, w której widoczna jest tętnica wieńcowa położona pod nasierdziem (rycyna 3). Zaznaczony jest również kołnierz międzykomorowy, któremu na powierzchni zewnętrznej odpowiada tworząca się bruzda międzykomorowa. Kołnierz ten czasami określa się jako stożkowo-komorowy lub grzebień pierwszy (pierwotny). Stanowi on później włókniste pasmo między zastawką aorty a zastawką mitralną.

Główną drogę odpływu z serca stanowi stożek, który wychodzi z prawej komory i przechodzi w pień, w którym wyraźnie widoczne są grzebienie stożkowo-pniowe, prawy i lewy (rycina 3 i 4). Termin grzebienie stożkowo-pniowe przyjęty został w niniejszej pracy ze względu na fakt, iż stanowią one ciągłość z grzebieniami w obrębie pnia tętniczego. Stożek w odcinku początkowym posiada kształt okrągły (rycina 3 i 4), a w dalszym odcinku staje się owalny, co ma istotne znaczenie dla rozwoju zastawek półksiężycowatych dużych pni tętnicznych. Ściana stożka i pnia różni się od ściany komór (rycina 3 i 4).

Grzebienie stanowią ciągłość z poduszczkami wsierdziowymi (rycina 3) i łączą się one w opisywanym stadium najpierw w górnej części pnia (rycina 5), dzieląc go na aortę, której początkowy odcinek nazywany jest workiem aortowym i początkowy odcinek łuku tętniczego VI. W tym dalszym odcinku połączone grzebienie stożkowo-pniowe możemy nazwać przysłą przegrodą aortalno-płucną.

Struktura poduszczek wsierdziowych oraz grzebieni stożkowo-pniowych jest podobna. Stanowią one zgrubienia zawierające wrzecionowate i gwiazdziste komórki mezenchymalne, tworzące bardziej gęste skupiska tuż pod śródbłonkiem (rycina 7). Te skupiska mezenchymy tworzą uwypuklenia do światła kanału przedsionkowo-komorowego i stożka oraz pnia tętniczego (rycina 1 i 3).

W opisywanym wczesnym stadium rozwoju widoczny jest również początek kształtowania zgrubień mezen-

chymy uwypuklających się do światła stożka po obydwu stronach grzebieni stożkowo-pniowych (rycina 7 i 9). Uwypuklenia te biorą udział w rozwoju zastawek tętnicznych.

Zarodki w stadium 14 (33 dni)

Pojedyncza aorta grzbietowa rozpoczyna się wysoko w klatce piersiowej (rycina 6). Poduszcзки wsierdziowe, brzuszna i grzbietowa zrastają się, wytwarzając przegrodę pośrednią, która dzieli kanał przedsionkowo-komorowy na część lewą i prawą i rozdziela całkowicie przepływ krwi pomiędzy przedsionkami i komorami (rycina 6). W komorach następuje dalszy rozwój beleczek mięsnych oraz obwodowo zbitej struktury mięśnia sercowego, a także pojawiają się zawiązki mięśni brodawkowatych (rycina 7). Grzebienie stożkowo-pniowe nie są połączone na całej długości. W miejscu ich połączenia, w świetle aorty i pnia płucnego, widoczne są guzko-wate uwypuklenia. Również obserwowane w poprzednim stadium zgrubienia w ścianie podzielonych naczyń, znajdujące się naprzeciwko połączonych grzebieni ulegają powiększeniu, uwypuklając się do światła naczyń (rycina 7).

Wszystkie opisane powyżej struktury stanowią zawiązek zastawek półksiężycowatych. W zgrubieniach tych widoczne są gęste pasma komórek mezenchymalnych pod śródbłonkiem, a także pasma rozciągające się



Rycina 1. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 13, H + E: a – prawy przedsionek, b – pień tętniczy, c1 i c2 – poduszcзки wsierdziowe grzbietowa (c1) i brzuszna (c2), d – prawa komora o strukturze beleczkowej ściany, e – wątroba, f – pączek płucny z siecią naczyń krwionośnych.

Figure 1. Sagittal section of embryo at stage 13, H+E: a – right atrium, b – truncus arteriosus, c1 and c2 – endocardial cushions: dorsal (c1) and ventral (c2), d – right ventricle with trabecular wall, e – liver, f – lung bud with vascular net.



Rycina 2. Przekrój poziomy serca zarodka w stadium 13, H + E: a – przegroda pierwsza, b – zatoka żylna, c – lewy przedsionek, d – lewa komora, e – część mięśniowa przegrody międzykomorowej, f – otwór międzykomorowy, g – prawa komora, h – poduszcзка wsierdziowa.

Figure 2. Horizontal section of embryonic heart at stage 13, H = E: a – primary septum, b – sinus venosus, c – left atrium, d – left ventricle, e – muscular part of the interventricular septum, f – interventricular foramen, g – right ventricle, h – endo-cardial cushion.



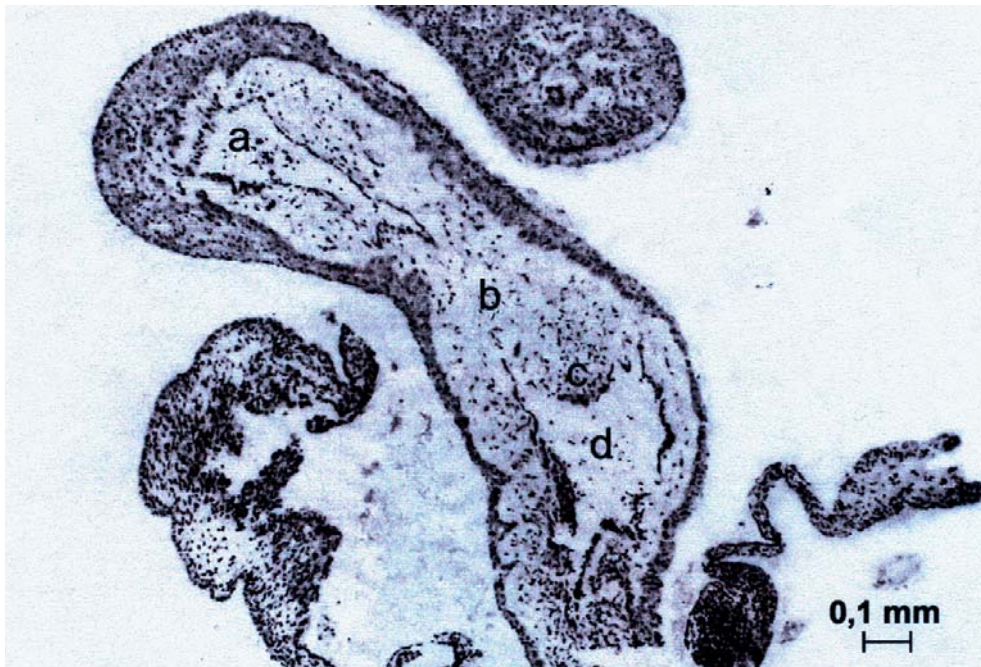
Rycina 3. Przekrój strzałkowy zarodka w staium 13, H = E: a – stożek tętniczy, b – grzebień stożkowo-pniowy, c – lewa komora, d – część mięśniowa przegrody międzykomorowej, e – bruzda międzykomorowa z tętnicą wieńcową, f – prawa komora.

Figure 3. Sagittal section of embryo at stage 13, H = E: a – conus arteriosus, b – conotruncal crest, c – left ventricle, d – muscular part of the interventricular septum, e – interventricular groove with coronary artery, f – right ventricle.



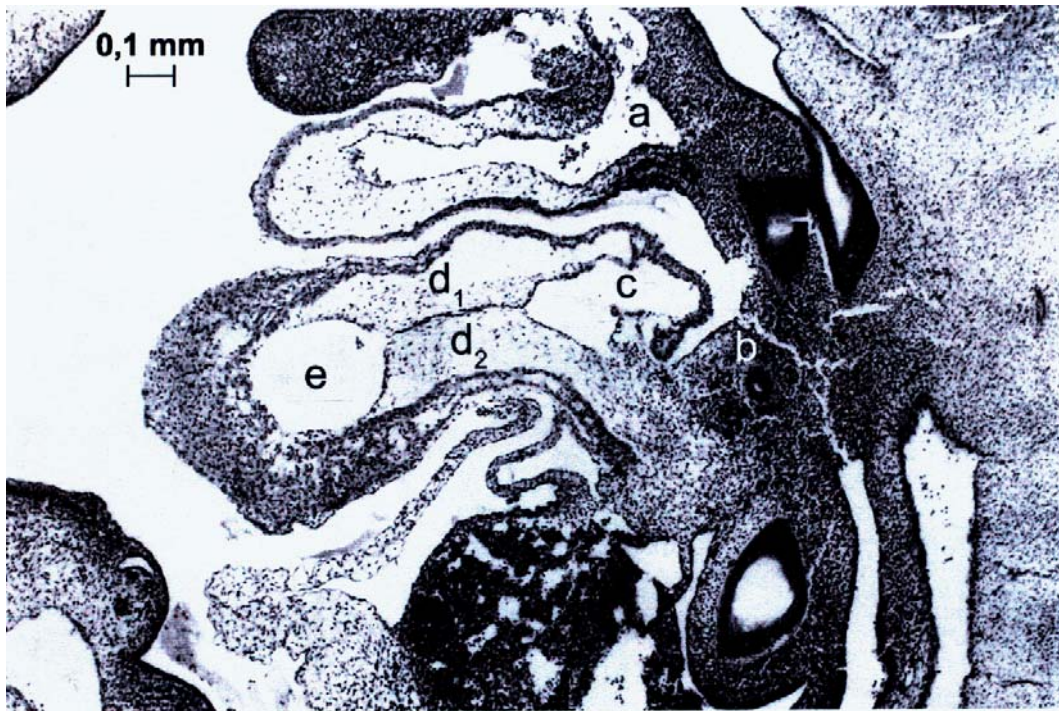
Rycina 4. Przekrój poziomy zarodka w stadium 13, H + E: a – pień tętniczy, b1 i b2 – grzebień stożkowo-pniowe, c – kanał przedsionkowo-komorowy, d – poduszczenka wsierdziejowa, e – prawa komora, f – prawy przedsionek.

Figure. 4. Horizontal section of embryo at stage 13, H + E: a – truncus arteriosus, b1 and b2 – conotruncal crests, c – atrioventricular canal, d – endocardial cushion, e – right ventricle, f – right atrium.

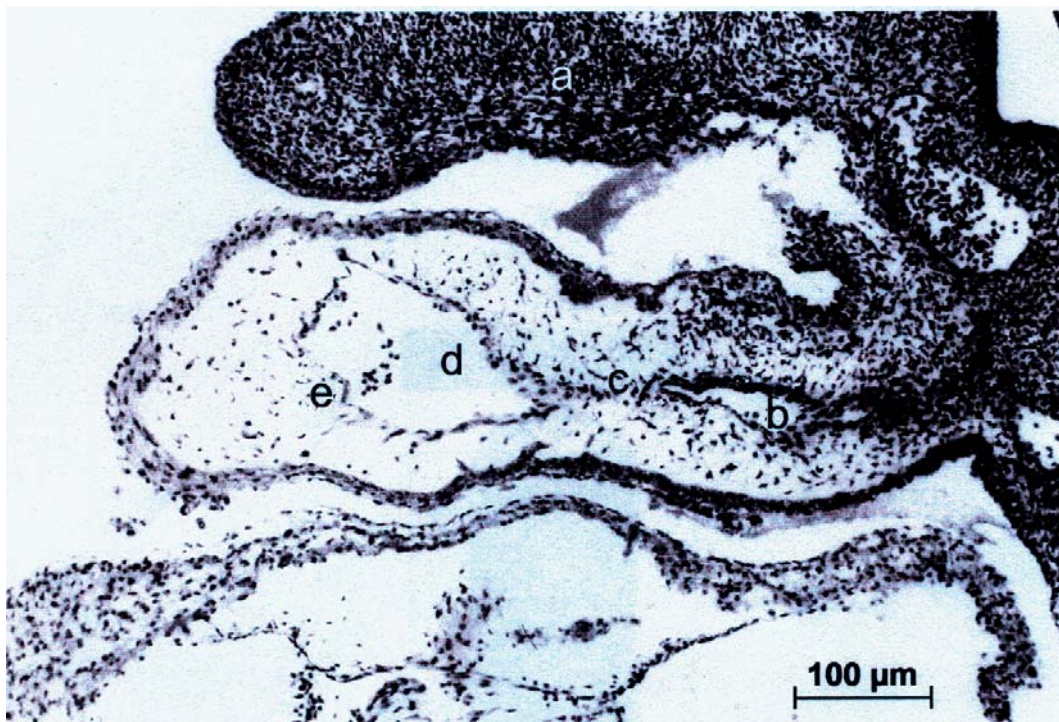


Rycina 5. Zarodek w stadium 13. Przekrój poziomy pnia tętniczego z przegrodą aortalno-płucną, H + E: a – pień płucny, b – przegroda aortalno-płucna, c – uwypuklenie mezenchymy stanowiące zawiązek zastawki tętniczej, d – aorta.

Figure 5. Embryo at stage 13. Horizontal section of arterial trunc with aorticopulmonary septum, H + E: a – pulmonary trunc, b – aorticopulmonary septum, c – mesenchymal bud forming primordium of the arterial valve, d – aorta.



Rycina 6. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 14, H = E: a – worek aortowy, b – pęczek płucny z siecią naczyń krwionośnych, c – prawy przedsionek, d1 i d2 – połączone poduszeczki wsierdziejowe, e – prawa komora. Figure 6. Sagittal section of embryo at stage 14, H = E: a – aortic sac, b – pulmonary bud with vascular net, c – right atrium, d1 and d2 – fused endocardial cushions, e – right ventricle.

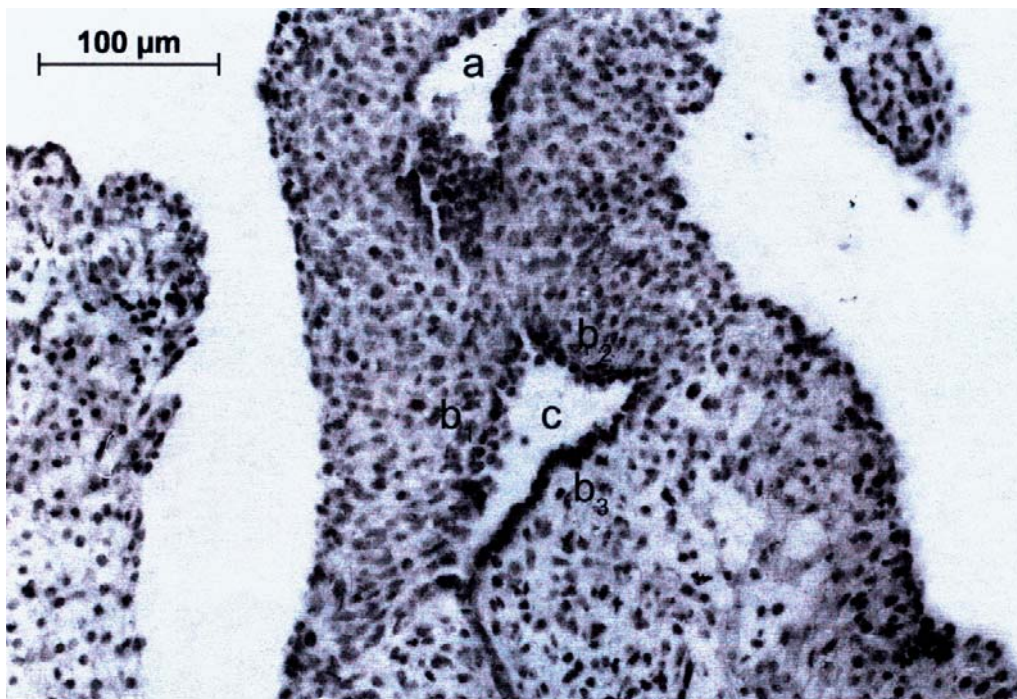


Rycina 7. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 14, H = E: a – język, b – aorta, c – przegroda aortalno-płucna, d – pień płucny, e – uwypuklenie mezenchymy stanowiące zawiązek zastawki tętniczej. Figure 7. Sagittal section of embryo at stage 14, H = E: a – tongue, b – aorta, c – aorticopulmonary septum, d – pulmonary trunc, e – mesenchymal bud forming primordium of the semilunar valve.



Rycina 8. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 15, H = E: a – pień płucny, b – zawiązek płotka przedniego zastawki trójdzielnej, c – poduszczenka wsierdziejowa, d – prawy przedsionek, e – przegroda stożkowo-pniowa, f – aorta.

Figure 8. Sagittal section of embryo at stage 15, H = E: a – pulmonary trunc, b – primordium of the anterior cusp of the tricuspid valve, c – endocardial cushion, d – right atrium, e – conotruncal septum, f – aorta.



Rycina 9. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 15, H = E: a – pień płucny, b1, b2, b3 – części grzebieni stożkowo-pniowych, c – aorta.

Figure 9. Sagittal section of embryo at stage 15, H + E: a – pulmonary trunc, b1, b2, b3 – parts of the conotruncal crests, c – aorta.

od obwodu ściany naczynia, szczególnie w obrębie aorty (rycina 7).

Zarodki w stadium 15 (36 i 37 dni)

Przegroda pośrednia dzieląca strumień krwi między przedsionkami i komorami utworzona przez połączenie poduszek osierdziowych widoczna jest dokładnie na przekrojach poziomych i czołowych. Zaznaczone jest także przewężenie pomiędzy przedsionkami i komorami. Stanowi ono zawiązek bruzdy wieńcowej.

W obwodowych odcinkach poduszek wsierdziowych obserwuje się zawiązki zastawek przedsionkowo-komorowych, co jest wyraźnie widoczne na przekrojach strzałkowych (rycina 8). Przegroda pierwsza zrasta się z poduszczką wsierdziową, co powoduje zarośnięcie otworu pierwszego. Równocześnie w przegrodzie tej powstaje otwór wtórny, stanowiący połączenie pomiędzy przedsionkami. Przegroda stożkowo-pniowa stanowi ciągłość z poduszczkami wsierdziowymi i jest ona widoczna na całej długości stożka i pnia. Budowa histologiczna poduszek i przegrody jest podobna (rycina 8).

Objętość lewej komory jest znacznie większa od prawej i zaznaczone są obydwie bruzdy międzykomorowe, przednia i tylna, z widocznymi naczyniami krwionośnymi. Również ściana lewej komory jest grubsza od prawej.

Część mięśniowa przegrody międzykomorowej jest już dość wysoka, jednakże obydwie komory połączone są szerokim otworem międzykomorowym.

W opisywanych stadiach rozwojowych wyraźnie widoczne są tworzące się zastawki tętnicze. Obwodowe, nie połączone części grzebieni stożkowo-pniowych zwrócone do światła aorty i pnia płucnego, ulegają dalszemu zaokrągleniu i uwypuklają się do światła tych naczyń (rycina 9). Równocześnie obserwuje się, iż opisywane w poprzednich stadiach zgrubienia mezenchymy uwypuklające się do światła naczyń po obydwu stronach przegrody ulegają pogrubieniu i bardziej uwypuklają się do tego światła stanowiąc zawiązki płatków (rycina 9). Rozwijające się płatki zastawek stanowią grube fałdy zbudowane z gęsto ułożonych owalnych i okrągłych komórek podobnie, jak komórki przegrody stożkowo-pniowej i pokryte są jedną warstwą gęsto ułożonych ciemno wybarwiających się dużych, okrągłych komórek śródbłonka (rycina 9). Znajdują się one na pograniczu stożka i pnia tętniczego.

Dyskusja

Komórki tworzące cewę sercową różnicują się bardzo wcześnie w rozwoju zarodkowym z epiblastu, a więc jeszcze przed utworzeniem mezodermy, w której rozwija się następnie tzw. płyta serco-twórcza. W płycie tej różnicuje się cewa sercowa [16]. W procesie tym szczególną ekspresję wykazują geny homeotyczne *Prx* i *Prx2* oraz *Nkx 2.5* [15], a także *WNT 11* [18, 19]. Lough i Sugi [20] oraz Barron i wsp. [17] wykazali, że ważną rolę w rozwoju płyty sercotwórczej oraz różnicowaniu ścian serca odgrywa entoderma. Czynność indukcyjna entodermy odbywa się poprzez różne czynniki wzrostu fibroblastów

(FGF), białko morfogenetyczne kości (BMP) oraz transformujący czynnik wzrostu beta (TGF β).

Przebudowa serca zarodka w serce osobnika dorosłego, pomimo licznych badań, nie została w pełni udokumentowana. Poszczególne cechy charakterystyczne dla serca zarodkowego nie są dokładnie odpowiadającymi cechami serca dorosłego. Prawy przedsionek serca zarodka nie może być uważany za powiększony prawy przedsionek serca po zakończeniu rozwoju. Powyższe zastrzeżenie odnosi się również do innych układów organizmu. Wiele trudności i sprzecznych opinii wynika z faktu raptownych i skomplikowanych zmian w procesie rozwoju, stosowania słabo utwalonego materiału do badań oraz niedokładnego określenia wieku. Dlatego istnieje konieczność dalszych badań dokumentujących rozwój układu sercowo-naczyniowego [11].

W przeprowadzonych badaniach wykazano, że w piątym tygodniu widoczna jest już część mięśniowa przegrody międzykomorowej oraz tworzą się poduszczyki wsierdziowe i grzebienie stożkowo-pniowe. Termin grzebienie stożkowo-pniowe przyjęto ze względu na ciałość grzebieni tworzących się w obrębie pnia tętniczego. Grzebienie te uwypuklają się do światła stożka i pnia i ulegają połączeniu najpierw w części górnej pnia. Wzrastając w kierunku worka aortowego grzebienie ulegają spiralnemu skręceniu. Zawiązki zastawek tętniczych stwierdziliśmy już w piątym tygodniu i powstają one na pograniczu stożka i pnia tętniczego. Podobną lokalizację zastawek wykazali Bartelings i wsp. [6, 7]. Pexieder [21] twierdzi, że zastawki tętnicze powstają w dalszej części pnia tętniczego.

Wykazaliśmy, że w rozwoju zastawek półksiężycowatych biorą udział grzebienie stożkowo-pniowe, z których komórki mezenchymatyczne przemieszczają się do tworzących się płatków.

Wnioski

1. W piątym tygodniu okresu zarodkowego dokonują się istotne wydarzenia w rozwoju serca, z których najważniejszymi są: podział wspólnego kanału przedsionkowo-komorowego i podział pnia tętniczego.
2. Zawiązki zastawek tętniczych stwierdzono w 33 dniu rozwoju.
3. Zastawki tętnicze rozwijają się z poduszek wsierdziowych i grzebieni stożkowo-pniowych.

Piśmiennictwo

1. Ošťádal B. Developmental cardiology W: Ošťádal B., Nagano M., Takeda N., Dhalla N.S., redaktorzy. The developing heart. Lippincott-Raven Publ., Philadelphia – New York; 1997. s. 3–6.
2. Franco D., Ya J., Wagenaar G.T. *et al.* The trabecular component of the embryonic ventricle. W: Ošťádal B., Nagano M., Takeda N., Dhalla N.S., redaktorzy. The developing heart. Lippincott-Raven Publ., Philadelphia – New York; 1997. s. 51–60.
3. Moorman A.F., Lamers W.H. Molecular anatomy of the developing heart. Trends Cardiovasc Med. 1994;4:257–264.

4. Goodwin R.L., Nesbitt T., Price R.L. *et al.* Three dimensional model system of valvulogenesis. *Dev Dyn.* 2005;233:120–122.
5. Lincoln J., Alfieri C.M., Yutzey K.E. Development of heart valves leaflets and supporting apparatus in chicken and mouse embryos. *Dev Dyn.* 2004;230:238–250.
6. Bartelings M.M., Gittenberger de Groot A.C. The arterial orifice level in the early human embryo. *Anat Embryol.* 1988;177:537–542.
7. Bartelings M.M., Gittenberger de Groot A.C. The outflow tract of the heart – embryologic and morphologic correlations. *Int J Cardiol.* 1989;22:289–300.
8. Bartelings M.M., Wenink A.C., Gittenberger de Groot A.C., Oppenheimer-Dekker A. Contribution of the aortopulmonary septum to the muscular outlet septum in the human heart. *Acta Morphol Neerl-Scand.* 1986;24:181–192.
9. Grant R.P. The embryology of the ventricular flow pathways in man. *Circulation.* 1962;25:756–779.
10. Kramer T.C. The partitioning of the truncus and conus and the formation of the membranous portion of the interventricular septum in the human heart. *Am J Anat.* 1942;71:343–370.
11. O'Rahilly R., Muller F. *Human embryology and teratology.* 3rd ed. John Wiley and sons, JNC. New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto; 2001.
12. Orts-Llorca F., Fonolla J.P., Sobrado J. The formation, septation and fate of the truncus arteriosus in man. *J Anat.* 1982;134:41–56.
13. Teal S.I., Moore W.G., Hutchins G.M. Development of aortic and mitral valve continuity in the human embryonic heart. *Am J Anat.* 1986;176:447–460.
14. H. Thurkow E.W., Wenink A.C. Development of the ventriculoarterial segment of the human embryonic heart: A morphometric study. *Anat Rec.* 1993;236:664–670.
15. de Vries P.A., Saunders CM. Development of the ventricles and spiral outflow tract in the human heart. *Contr Embryol Carnegie Instn.* 1962;37:87–114.
16. Abu-Issa R., Kirby M.L. Heart field from mesoderm to heart tube. *Annu Rev Celi Dev Biol.* 2007;23:45–68.
17. Barron M., Gao M., Lough J. Requirement for BMP and FGF signalling during cardiogenic induction in non-precardiac mesoderm is specific, transient and cooperative. *Dev Dyn.* 2000;218:383–393.
18. Eisenberg C.A., Eisenberg L.M. WNT 11 promotes cardiac tissue formation of early mesoderm. *Dev Dyn.* 1999;216:45–58.
19. Eisenberg L.M. Belief vs. scientific observation: the curious story of the precardiac mesoderm. *Anat Rec.* 2002;266:194–197.
20. Lough J., Sugi Y. Endoderm and heart development. *Dev Dyn.* 2000;217:327–342.
21. Pexieder T. Rasterelektronenmikroskopische Beobachtungen der Oberfläche der Herzbulbuswulste der Hühnerembryonen. *Verh Anat Ges.* 1976;70:747–754.

Adres do korespondencji:

dr Wojciech Stachowiak
Klinika Kardiologii
ul. Długa 1/2
61-848 Poznań

MAŁGORZATA GRZYMISŁAWSKA¹, WITOLD WOŹNIAK^{1,2}, JOANNA ŁUPICKA¹,
AGNIESZKA SKÓRZEWSKA¹

ROZWÓJ KRĘGOSŁUPA U ZARODKÓW LUDZKICH W PIĄTYM TYGODNIU (STADIA ROZWOJOWE 13–15)

THE DEVELOPMENT OF THE VERTEBRAL COLUMN IN HUMAN EMBRYOS DURING FIFTH WEEK (DEVELOPMENTAL STAGES 13–15)

¹ Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. Małgorzata Bruska

² Katedra Pielęgniarstwa
Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Prezydenta Stanisława Wojciechowskiego w Kaliszu
Kierownik Katedry: prof. dr hab. Witold Woźniak

Streszczenie

Wstęp. Odnośnie różnicowania sklerotomów oraz udziału ich części w rozwoju kręgosłupa istnieją rozbieżności w piśmiennictwie. Dysponując materiałem zarodków z dokładnie oznaczonym wiekiem postanowiono opracować powyższy temat.

Cel. Celem pracy było prześledzenie rozwoju sklerotomów oraz wczesnego rozwoju kręgosłupa u zarodków ludzkich.

Material i metoda. Badania wykonano na 27 zarodkach w wieku od 32 do 37 dnia, który określano według stadiów rozwojowych. Seryjne przekroje zatopionych w całości w parafinie lub paraplacie zarodków wykonano w płaszczyźnie strzałkowej, poziomej i czołowej, barwiono według wielu metod histologicznych i impregnowano solami srebra.

Wyniki. Z przeprowadzonych badań wynika, iż w tworzeniu pochewki struny grzbietowej biorą udział obydwie części sklerotomów. Poszczególne części kręgosłupa rozwijają się z pochewki struny grzbietowej oraz stref sklerotomów.

Wnioski. 1) Podział sklerotomów na część górną luźnokomórkową i dolną gęstokomórkową, a także tworzenie tych części w pochewce struny grzbietowej następuje w 32. dniu rozwoju. 2) W 36. dniu rozwoju widoczne są trzony kręgosłupa i łuki nerwowe. Struktury te rozwijają się w kierunku czaszkowo-ogonowym. 3) Związki trzonów kręgosłupa (centra) powstają w strefie luźnokomórkowej pochewki okołostrunowej z udziałem strefy luźnokomórkowej sklerotomu. Łuki i krążki międzykręgosłupowe różnicują się w strefach gęstokomórkowych.

SŁOWA KLUCZOWE: rozwój zarodkowy człowieka, kręgosłup, sklerotomy.

Summary

Introduction. There are controversies in literature as to the differentiation of sclerotomes and contribution of sclerotomic parts in the development of vertebrae. Considering the controversies and availability to human embryos with detailed estimated age we decided to investigate the problem.

Aim. The aim of study was to trace the formation of sclerotomes and early development of the vertebral column.

Material and method. Study was made on 27 human embryos aged between 32 and 37 days. Age of embryos was determined according to developmental stages. Embryos were embedded in toto in paraffin or paraplast and serially sectioned in the sagittal, horizontal and frontal planes. Sections were stained with various histological methods and impregnated with silver salts.

Results. Performed study revealed that the perinotochordal sheath is formed from two zones of sclerotomes. Particular parts of vertebrae develop from the perinotochordal sheath and sclerotomic zones.

Conclusions. 1) Division of sclerotomes into the upper loose zone and the lower dense zone is observed in embryos aged 32 days. The same zones develop in the perinotochordal sheath. 2) In 36th day of development the primordia of vertebral bodies and neural arches are evident. These structures are formed in the craniocaudal direction. 3) The primordia of vertebral bodies (centra) develop from the loose zone of the perinotochordal sheath with contribution of the loose zone of sclerotome. Arches and intervertebral discs differentiate from the dense zones.

KEY WORDS: human embryonic development, vertebral column, sclerotomes.

Wstęp

Kręgosłup, stanowiący główną część szkieletu osiowego, jest złożoną strukturą anatomiczną składającą się z kręgosłupa, krążków międzykręgowych i więzadeł. Cechuje go znaczny zasięg ruchów, umożliwiającą aktywność

fizyczną przy równoczesnym obciążeniu i zabezpieczeniu prawidłowej postawy ciała.

W rozwoju filogenetycznym kręgosłupa nakładają się na siebie dwa procesy, mianowicie: 1) zwiększająca się czynność podporowa z 2) równoczesnym zachowaniem odcinkowej ruchomości [1, 2]. Powyższe procesy wymaga-

ją zaangażowania minimum materiału do budowy kręgosłupa i osiągnięcia wystarczającej ruchomości, co powoduje występowanie charakterystycznych cech poszczególnych kręgów w różnych częściach kręgosłupa [3].

Rozwój ontogenetyczny kręgosłupa stanowi przedmiot zainteresowania ze względu na jego rolę w szkielecie oraz skomplikowany proces tworzenia połączonych ze sobą kręgów ze wspólnej masy mezodermy przyosiowej zlokalizowanej przy strunie grzbietowej i cewie nerwowej.

Pomimo licznych badań dotyczących rozwoju kręgosłupa nadal istnieją rozbieżności odnośnie udziału poszczególnych części sklerotomów w tworzeniu trzonów, łuków i wyrostków łuków kręgów.

Bardeen [4, 5] uważał, iż zarówno trzony kręgów, jak i krążki międzykręgowe rozwijają się z obydwu części sklerotomów, które określa się sklerotomitami.

Reiter [6, 7] dowodził wtórnego tworzenia sklerotomów (resegmentacji) i twierdził, że krążek międzykręgowy rozwija się z obydwu sklerotomitów w obrębie przejściowej szczeliny śródsklerotomowej.

Wyburn [8] sądził, iż krążek międzykręgowy, łuk kręgu oraz żebra rozwijają się ze strefy gęstokomórkowej sklerotomu, natomiast trzon powstaje wyłącznie w strefie luźnokomórkowej.

Prader [9, 10] twierdził, iż krążki międzykręgowe rozwijają się ze strefy gęstokomórkowej sklerotomu, natomiast trzon powstaje z obydwu sklerotomitów. Podobny pogląd przedstawił Sensening [11, 12].

Peacock [13] opisał rozwój krążków międzykręgowych u zarodków i płodów od 5. tygodnia. Według niego krążki rozwijają się z obydwu stref sklerotomu oraz z pochewki okołostrunowej.

O'Rahilly i wsp. [14, 15, 16] oraz Dalgleish [17] sądzą, że trzony kręgów rozwijają się z pochewki okołostrunowej w luźnej strefie sklerotomu, natomiast krążki międzykręgowe i łuki kręgów różnicują się w różnych strefach gęstokomórkowych.

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, iż powyżej przedstawione różne teorie odnośnie różnicowania sklerotomów i rozwoju kręgosłupa wynikają z: 1) badań zarodków różnych gatunków, 2) stosowanych metod badań, 3) różnego określania wieku zarodków oraz 4) doświadczenia badającego.

Korzystając z dostępu do seryjnie skrojonych zarodków ludzkich z wczesnego okresu rozwoju postanowiono prześledzić rozwój i różnicowanie sklerotomów oraz kręgosłupa.

Cel

Celem obecnych badań jest:

- prześledzenie różnicowania sklerotomów, oraz
- wczesny rozwój trzonów kręgów, łuków i wyrostków łuków.

Materiał i metody

Badania wykonano na 27 zarodkach (tabela 1) w wieku od 32 do 37 dni, długości od 4 do 10 mm (stadia roz-

wojowe 13–15). Wiek zarodków określano według stadiów rozwojowych i wyrażano go w dniach postowulacyjnych. Zarodki, pochodzące ze zbioru Katedry i Zakładu Anatomii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, utrwalane były w 10% zubożonej formalinie, względnie w płynie Bouina i zatapiane w całości w parafinie lub parafalście. Seryjne przekroje zarodków wykonane w 3 płaszczyznach (strzałkowej, czołowej i poziomej) barwiono i impregnowano według następujących metod: 1) hematoksyliną i eozyną, 2) fioletem krezyłu według Nissla, 3) według metody Mallory'ego, 4) białczanem srebra według Bodiana, 5) azotanem srebra według Holmesa, 6) azotanem srebra według Pearsona i O'Neila.

Dokumentację badań stanowią zdjęcia fotograficzne.

Wyniki

Ze względu na istotne zmiany w rozwoju kręgosłupa w poszczególnych stadiach okresu zarodkowego wyniki przedstawione zostaną w każdym badanym stadium.

Zarodki w stadium 13 (32 dni)

W badanym stadium cewa nerwowa jest zamknięta na całej długości i widoczna jest także w obrębie wyniosłości ogonowej, w której rozwija się jej dolna część począwszy od 2. segmentu krzyżowego do 1. guzicznego (rycina 1 i 2).

W cewie nerwowej, którą możemy określić jako rdzeń kręgowy, w części szyjnej, piersiowej i lędźwiowej można wyróżnić 3 warstwy, mianowicie: najbardziej wewnętrzną rozrodczą, środkową płaszczową oraz zewnętrzną brzeźną (rycina 3). Bruzda graniczna dzieli rdzeń kręgowy na płytę podstawną i blaszkę skrzydłową. Zwoje rdzeniowe, rozwijające się z grzebienia nerwowego, posiadają kształt policykliczny i w części grzbietowej rdzenia kręgowego połączone są z grzebieniem nerwowym.

Somity, w liczbie 36 par, znajdują się we wszystkich częściach tułowia i podzielone są na sklerotomy i dermatotomy dzielące się następnie na miotomy i dermatomy (rycina 4).

Obydwie części somitu położone są w tych samych płaszczyznach.

Z 4 górnych somitów potylicznych rozpoczyna się komórkowy sznur podjęzykowy, stanowiący zawiązek mięśni języka. Do sznura powyższego wchodzi włókna nerwu podjęzykowego.

W sklerotomach można wyróżnić górną strefę luźnokomórkową i dolną gęstokomórkową (rycina 1 i 4). Strefy te obserwuje się w części szyjnej, piersiowej i lędźwiowej i określa się je sklerotomitami. W strefie luźnokomórkowej przebiegają naczynia i nerwy. W centrum sklerotomów znajduje się struna grzbietowa, którą otacza dwuwarstwowa pochewka okołostrunowa (rycina 4 i 5). Pochewka ta tworzy się z miejscowo proliferujących komórek otaczających strunę grzbietową oraz przemieszczających się komórek ze stref sklerotomów. Pochewka ta podzielona jest również na strefę luźnokomórkową i gęstokomórkową, jednakże powyższe strefy

nie znajdują się w tych samych poziomach w stosunku do stref sklerotomów.

Zarodki w stadium 14 (33 dni)

W stadium 14 liczba somitów wynosi nadal 36. Podział na sklerotomity luźnokomórkowe i gęstokomórkowe jest bardzo wyraźny w części szyjnej, piersiowej i lędźwiowej. W dolnych częściach zarodka sklerotomomy mają bardziej skondensowaną strukturę komórkową i podział ten jest mniej wyraźny (rycina 6). W części krzyżowej i guzicznej widoczne są miotomy. Pomiedzy sklerotomami wyraźnie widoczne są szczeliny śródsklerotomowe (rycina 7). W okolicy potylicznej tylko sklerotom potyliczny 4. posiada dwie strefy komórkowe. Pozostałe sklerotomy tworzą jednolitą strukturę.

Struna grzbietowa jest najszersza w części szyjnej i posiada pochewkę utworzoną z dwóch warstw. Pochewka podzielona jest na strefę luźnokomórkową i gęstokomórkową. Widoczne są nadal pasma komórkowe ze sklerotomów przemieszczające się do pochewki okołostrunowej (rycina 8). W opisywanym stadium można wyróżnić zawiązki trzonów kręgów tzw. centra oraz zawiązki łuków nerwowych i ich wyrostków (rycina 8). Łuki ner-

wowe zawiązują się w strefie gęstokomórkowej sklerotomów.

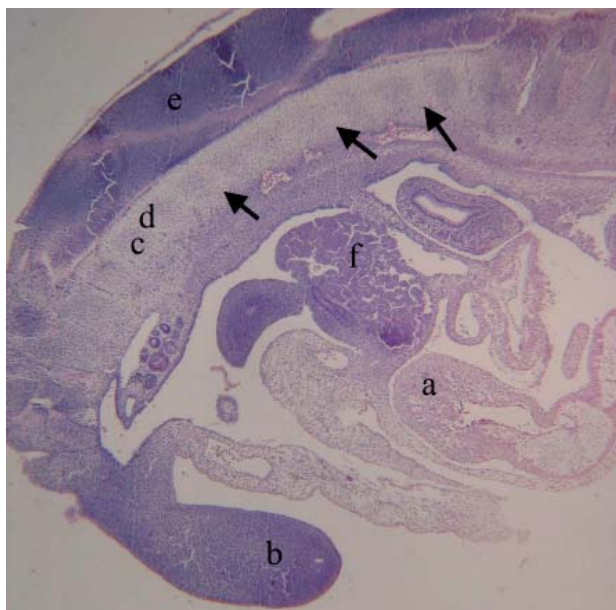
Terminy „centrum” i „łuk nerwowy” odnoszą się do tych struktur, które kostnieją z pierwotnych punktów kostnienia i łączą się obustronnie poprzez chrząstkozrosty. Po zakończeniu rozwoju trzon kręgu obejmuje centrum i część łuku nerwowego. Łuk kręgu jest mniejszą strukturą od łuku nerwowego.

Zarodki w stadium 15 (36 dni)

W stadium tym wyraźnie widoczne są strefy sklerotomów i można łatwo rozróżnić centra (przyszłe trzony kręgów) oraz krążki międzykręgowe (rycina 9). Struktury te są bardzo dobrze widoczne w części szyjnej i piersiowej kręgosłupa. Struna grzbietowa posiada różną grubość w obrębie trzonów i krążków międzykręgowych. Jest ona znacznie grubsza w krążkach. Zanikają stopniowo szczeliny śródsklerotomowe. W przekroju poprzecznym łuki nerwowe sięgają już do bruzdy granicznej, co stanowi połowę grubości rdzenia kręgowego (rycina 10). Zanikają połączenia występujące pomiędzy rozwijającymi się zwojami rdzeniowymi, co związane jest z zanikiem grzebienia nerwowego (rycina 11).

Tabela 1. Długość. Stadium rozwojowe, wiek w dniach postowulacyjnych oraz płaszczyzny przekroju badanych zarodków.
Table 1. Length, developmental stage, postovulatory age in days and plane of section of investigated embryos

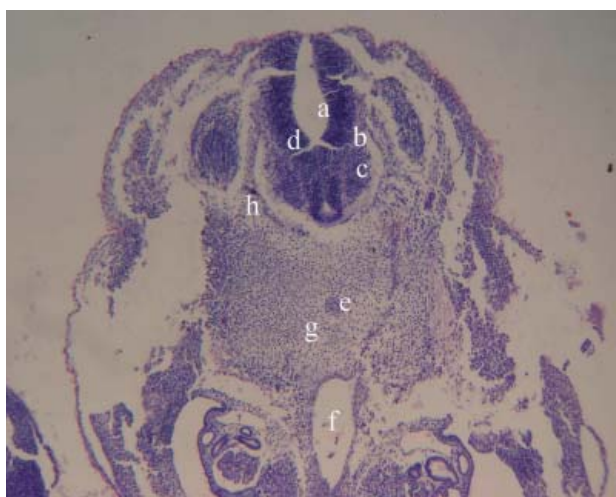
Numer katalogowy Catalogue number	Długość w mm Length in mm	Stadium rozwojowe Developmental stage	Wiek w dniach Age in days	Płaszczyzna przekroju Plane of section
B 202	4,0	13	32	Pozioma Horizontal
B 218	4,0	13	32	Pozioma Horizontal
B 179	5,0	13	32	Pozioma Horizontal
B 203	5,0	13	32	Strzałkowa Sagittal
B 206	5,5	13	32	Czołowa Frontal
B171	6,0	13	32	Pozioma Horizontal
B 194	6,0	13	32	Pozioma Horizontal
B 174	6,0	13	32	Strzałkowa Sagittal
A	6,0	13	32	Strzałkowa Sagittal
P41	6,5	14	32	Pozioma Horizontal
B 207	6,5	14	32	Pozioma Horizontal
B 195	6,5	14	32	Strzałkowa Sagittal
A 19	7,0	14	32	Czołowa Frontal
WWII	7,0	14	32	Strzałkowa Sagittal
A 17	7,0	14	32	Pozioma Horizontal
A 13	7,0	14	33	Strzałkowa Sagittal
PJK 19	7,0	14	33	Strzałkowa Sagittal
PJK 5	7,0	15	36	Strzałkowa Sagittal
B 115	8,0	15	36	Pozioma Horizontal
PJK 20	9,0	15	36	Strzałkowa Sagittal
B 69	9,0	15	36	Pozioma Horizontal
B 175	9,0	15	36	Pozioma Horizontal
PJK 18	10,0	15	36	Pozioma Horizontal
PJK 21	10,0	15	37	Pozioma Horizontal
B 279	10,0	15	37	Strzałkowa Sagittal
B 280	10,0	15	37	Czołowa Frontal
A 18	10,0	15	37	Strzałkowa Sagittal



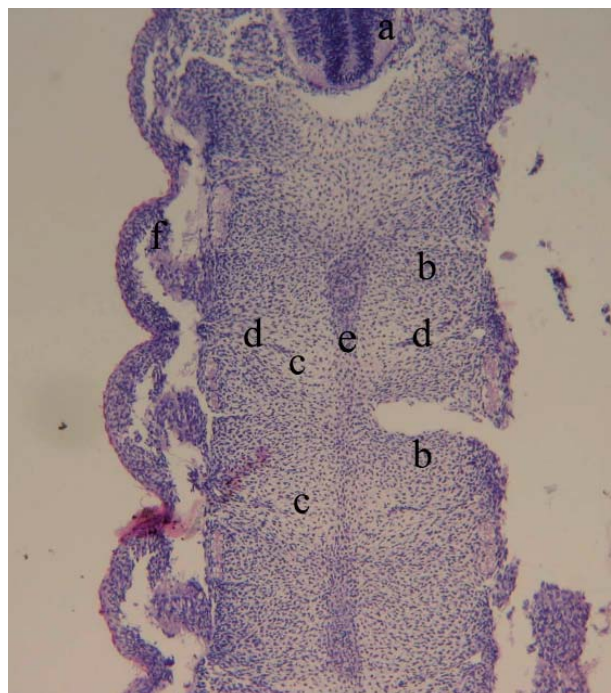
Rycina 1. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 13. Barwienie fioletem krezylu według Nissla, x 40: a – serce, b – zawiązek kończyny dolnej, c – strefa gęstokomórkowa sklerotomu, d – strefa luźnokomórkowa sklerotomu, e – rdzeń kręgowy, f – wątroba, strzałki oznaczają szczeliny śródsklerotomowe.
Figure 1. Sagittal section of embryo at stage 13. Cresyl violet, x 40: a – heart, b – primordium of lower limb, c – dense zone of sclerotome, d – loose zone of sclerotome, e – spinal cord, f – liver, arrows designate intersclerotomic fissures.



Rycina 2. Przekrój poziomy przez część krzyżową zarodka w stadium 13. Barwienie H+E, x 40: a – rdzeń kręgowy, b – somit, c – jelito tylne, d – struna grzbietowa.
Figure 2. Transverse section of sacral part of embryo at stage 13. H+E, x 40: a – spinal cord, b – somite, c – hindgut, d – notochord.

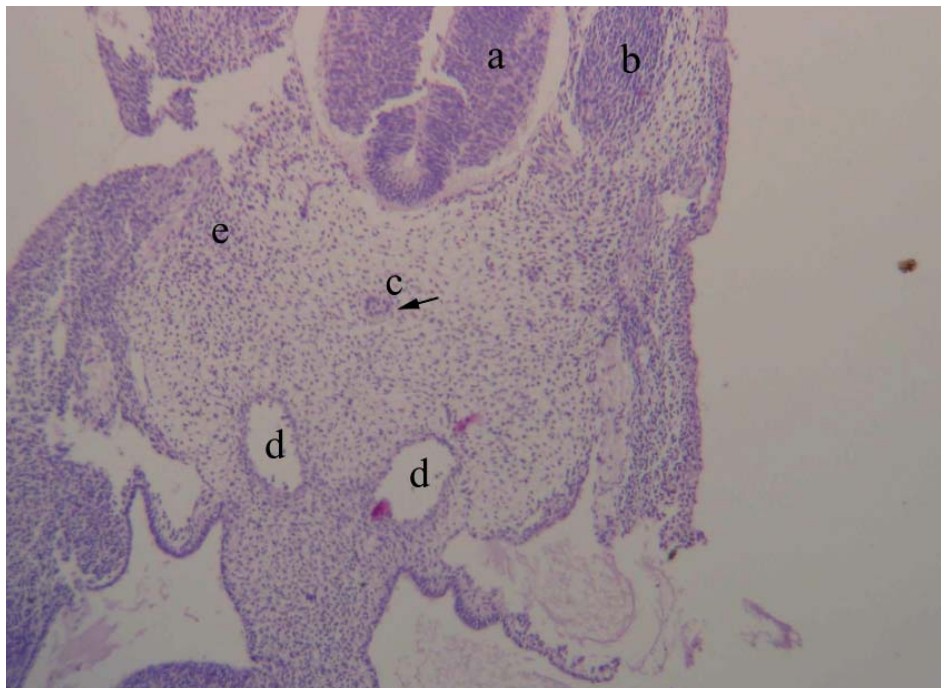


Rycina 3. Przekrój poziomy przez dolną część piersiową zarodka w stadium 13. Barwienie fioletem krezylu według Nissla, x 100: a – bruzda graniczna, b – warstwa brzeżna rdzenia kręgowego, c – warstwa płaszczowa rdzenia kręgowego, d – warstwa rozrodcza rdzenia kręgowego, e – struna grzbietowa, f – aorta brzuszna, g – zawiązek trzonu kręgu, h – zawiązek łuku nerwowego.
Figure 3. Transverse section of lower thoracic part of embryo at stage 13. Cresyl violet, x 100: a – sulcus limitans, b – marginal zone of the spinal cord, c – mantle zone of the spinal cord, d – matrix zone of the spinal cord, e – notochord, f – abdominal aorta, g – primordium of the vertebral body, h – primordium of neural arch.



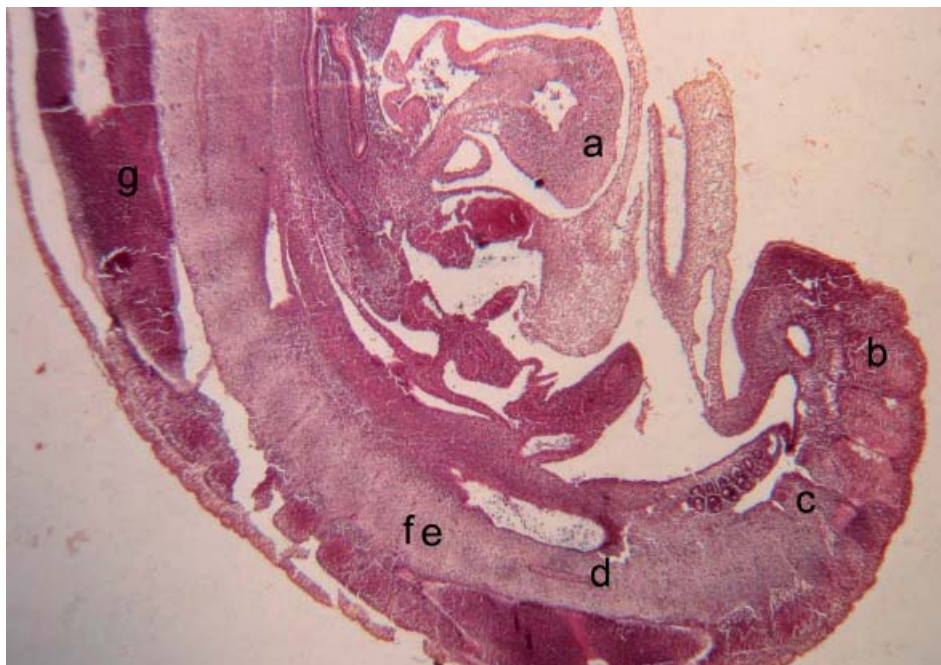
Rycina 4. Przekrój czołowy przez dolną część piersiową zarodka w stadium 13. Barwienie fioletem krezylu według Nissla, x 100: a – płyta podstawna, b – strefa gęstokomórkowa sklerotomu, c – strefa luźnokomórkowa sklerotomu, d – tętnica segmentowa, e – struna grzbietowa, f – dermatomiotom.
Figure 4. Frontal section of lower thoracic part of embryo at stage 13. Cresyl violet, x 100: a – basal plate, b – dense zone of sclerotome, c – loose zone of sclerotome, d – segmental artery, e – notochord, f – dermatomyotom.

Figure 4. Frontal section of lower thoracic part of embryo at stage 13. Cresyl violet, x 100: a – basal plate, b – dense zone of sclerotome, c – loose zone of sclerotome, d – segmental artery, e – notochord, f – dermatomyotom.



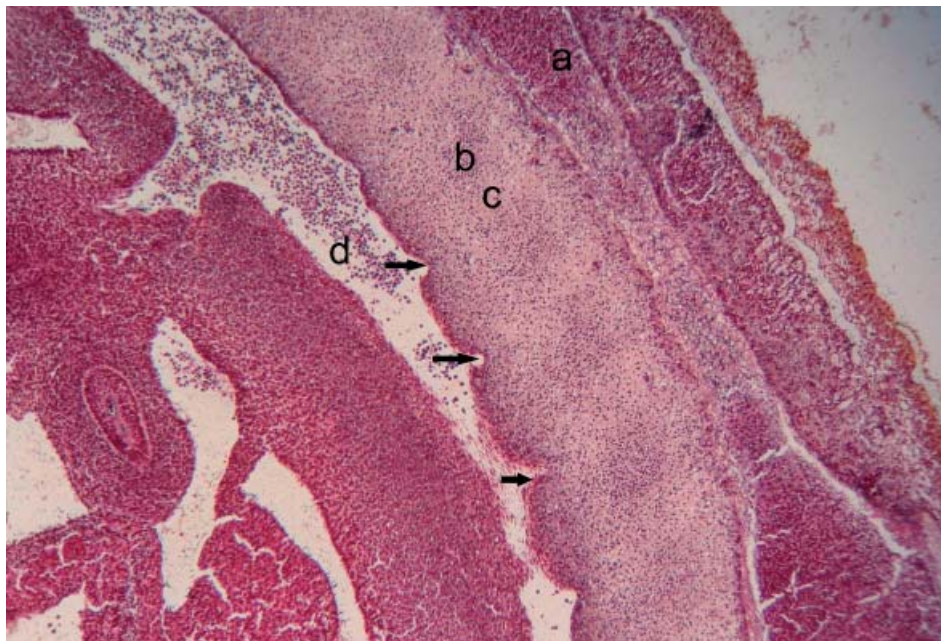
Rycina 5. Przekrój poziomy przez górną część piersiową zarodka w stadium 13. Barwienie fioletem krezyłu według Nissla, x 100: a – rdzeń kręgowy, b – zwój rdzeniowy, c – struna grzbietowa z pochewką okołostrunową (strzałka), d – aorty grzbietowe, e – pasmo komórek rozciągające się od sklerotomu do struny grzbietowej.

Figure 5. Transverse section of upper thoracic part of embryo at stage 13. Cresyl violet, x 100: a – spinal cord, b – spinal ganglion, c – notochord with perinotochordal sheath (arrow), d – dorsal aortae, e – cells migrating from sclerotome to the notochord.



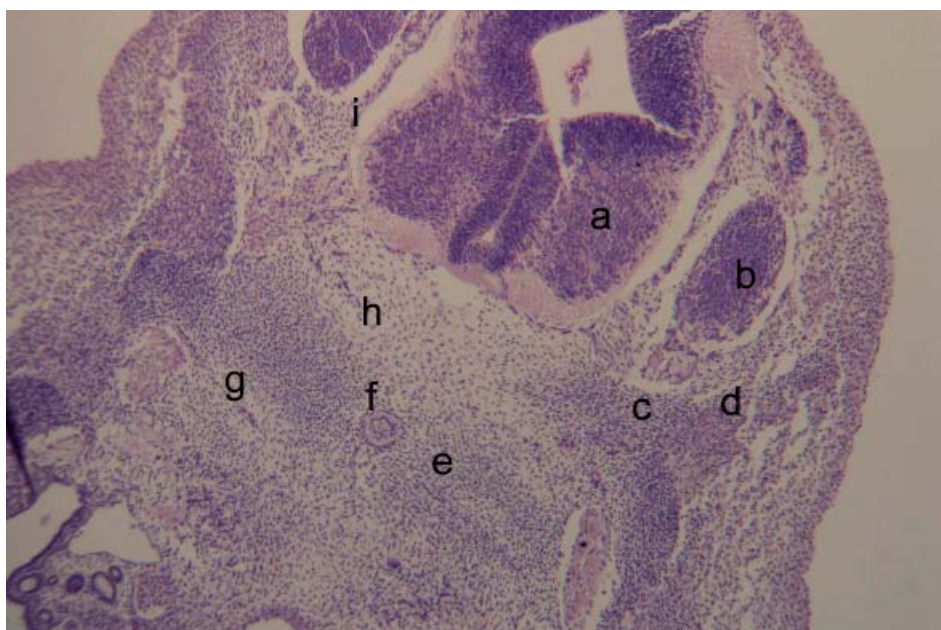
Rycina 6. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 14. Barwienie H+E, x 40: a – serce, b – sklerotom guziczny, c – sklerotom krzyżowy, d – struna grzbietowa, e – strefa gęstokomórkowa sklerotomu, f – strefa luźnokomórkowa sklerotomu, g – rdzeń kręgowy.

Figure 6. Sagittal section of embryo at stage 14. H+E, x 40: a – heart, b – coccygeal sclerotome, c – sacral sclerotome, d – notochord, e – dense zone of sclerotome, f – loose zone of the sclerotome, g – spinal cord.



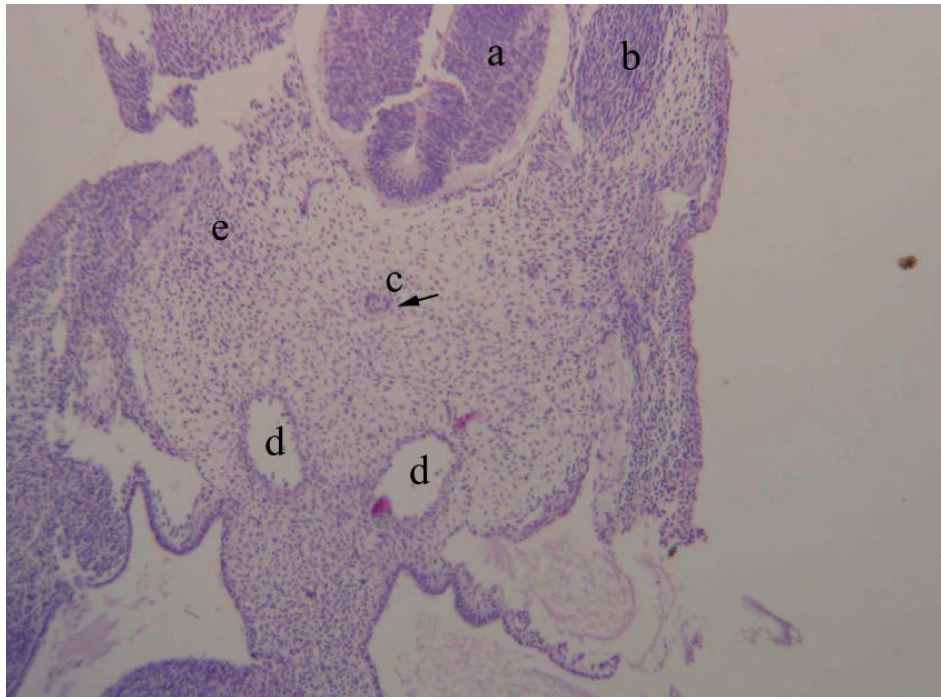
Rycina 7. Przekrój strzałkowy przez część piersiową zarodka w stadium 14. Barwienie H+E, x 100: a – rdzeń kręgowy, b – strefa gęstokomórkowa sklerotomu, c – strefa luźnokomórkowa sklerotomu, d – aorta grzbietowa z odchodzącymi tętnicami segmentowymi (strzałki), e – szczeliny śródsklerotomowe.

Figure 7. Sagittal section of thoracic part of embryo at stage 14. H+E, x 100: a – spinal cord, b – dense zone of sclerotome, c – loose zone of sclerotome, d – dorsal aorta with segmental arteries (arrows), e – intersclerotomic fissures.



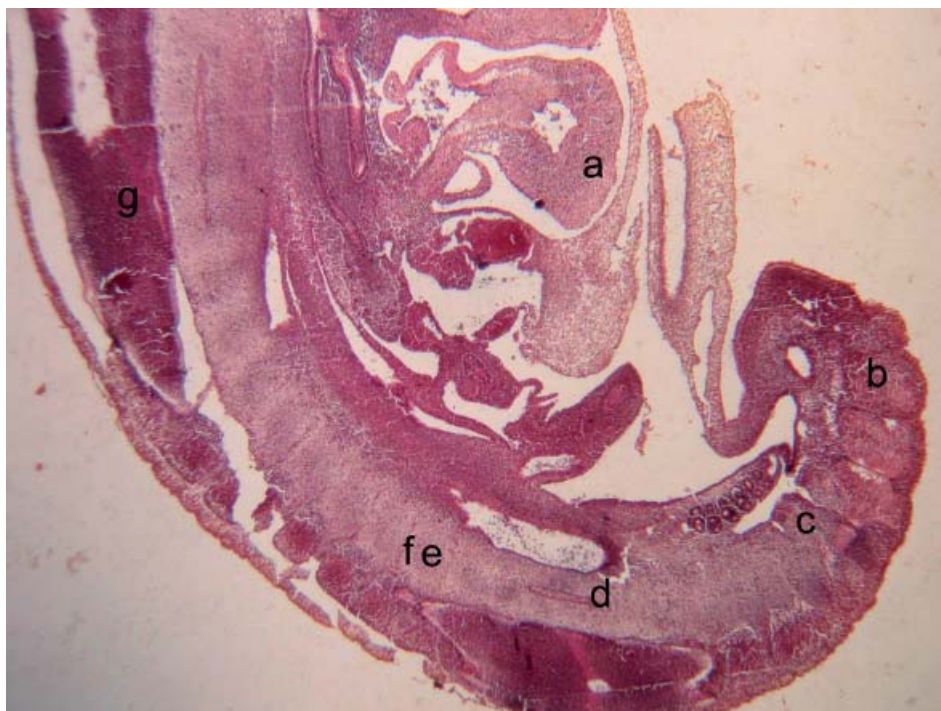
Rycina 8. Przekrój poziomy zarodka w stadium 14. Barwienie fioletem krezyłu według Nissla, x 40: a – rdzeń kręgowy, b – zwój rdzeniowy, c – luk nerwowy, d – zawiązek wyrostka stawowego, e – strefa gęstokomórkowa sklerotomu, f – struna grzbietowa z pochewką, g – strefa luźnokomórkowa sklerotomu, h – pasmo komórek rozciągające się od sklerotomu w kierunku struny grzbietowej, i – opona pierwotna.

Figure 8. Transverse section of embryo at stage 14. Cresyl violet, x 40: a – spinal cord, b – spinal ganglion, c – primordium of neural arch, d – primordium of articular process, e – dense zone of sclerotome, f – notochord with perinotochordal sheath, g – loose zone of sclerotome, h – cells spreading from sclerotome to notochord, i – primary meninx.



Rycina 9. Przekrój strzałkowy zarodka w stadium 15. Barwienie H+E, x 40: a – część podstawna kości potylicznej, b – język, c – serce, d – trzon kręgu, e – krążek międzykręgowy, f – rdzeń kręgowy.

Figure 9. Sagittal section of embryo at stage 15. H+E, x 40: a – basal part of occipital bone, b – tongue, c – heart, d – body of vertebrae, e – intervertebral disc, f – spinal cord.



Rycina 10. Przekrój poziomy zarodka w stadium 15. Barwienie fioletem krezyłu według Nissla, x 100: a – bruzda graniczna, b – zwój rdzeniowy, c – róg przedni rdzenia kręgowego, d – aorta grzbietowa, e – trzon kręgu, f – łuk nerwowy.

Figure 10. Transverse section of embryo at stage 15. Cresyl violet, x 100: a – sulcus limitans, b – spinal ganglion, c – anterior horn of spinal cord, d – dorsal aorta, e – body of vertebra, f – neural arch.

Dyskusja

W rozwoju kręgosłupa istotną rolę odgrywa struna grzbietowa oraz somity. Struna grzbietowa powstaje w 18–19. dniu rozwoju jako wyrostek struny grzbietowej, który rozciąga się od węzła pierwotnego do płyty przedstrunowej [18]. Dolna część struny grzbietowej rozwija się z mezenchymy wyniosłości ogonowej [16].

Struna grzbietowa otoczona jest podwójną pochewką, która odgrywa istotną rolę w rozwoju kręgosłupa. Pochewka wewnętrzna struny, bezkomórkowa, zawiera wiele glikozaminoglikanów (kwas hialuronowy, siarczan chondroityny A, siarczan chondroityny C i siarczan dermatanu), a także fibronektynę, lamininę i tenascynę należące do rodziny glikoprotein, które współdziałają z kolagenami i odgrywają rolę w procesie rozwojowym [19].

Pod koniec 3. tygodnia rozpoczyna się intensywny rozwój mezodermy, która po bokach struny grzbietowej tworzy mezodermę przyosiową. Mezoderma ta ulega segmentacji tworząc somity występujące w połowie 4. tygodnia [20]. Rozwijają się one w kierunku czaszkowo-ogonowym i są regulowane głównie przez geny z grupy *Wnt* [21, 22].

W różnicowaniu i polaryzacji poszczególnych somitów ważną rolę odgrywają geny *Hox*. W badaniach doświadczalnych u zarodków ptaków Mittapalli i wsp. [23] wyróżnili w obrębie somitu grupę komórek, z której rozwijają się stawy międzykręgowe. Grupę tę określono mianem artrotomu.

Na początku 5. tygodnia somity różnicują się na sklerotomy, miotomy i dermatomy. Materiałem do rozwoju kręgosłupa są sklerotomy.

W przeprowadzonych badaniach wykazano, że u zarodków w 32. dniu rozwoju sklerotomy ulegają podziałowi na część górną luźnokomórkową i dolną gęstokomórkową. W badanym okresie rozwoju nie stwierdziliśmy tworzenia sklerotomów wtórnych (resegmentacji), która jest ciągle uznawana przez wielu badaczy [6, 7, 9, 10, 24].

Obserwowano także, że komórki pochewki okołustrunowej różnicują się również w 2 strefy.

Przemieszczanie się komórek sklerotomu w kierunku struny grzbietowej odbywa się na skutek aktywnego ich ruchu i zmian w położeniu narządów. Liczne mitozy powodują też bierne przesuwanie się komórek. Początkowo przemieszczanie komórek jest nieukierunkowane, ale po dojściu do struny grzbietowej układają się one równolegle do długiej osi [24].

Według Christa i wsp. [25] sklerotmy u ptaków dzielą się na 3 przedziały: 1) część boczna sklerotomu tworzy nasady, łuki kręgów i żebra i jest indukowana przez strunę grzbietową, 2) część brzuszna tworzy trzony kręgów i krążki międzykręgowe i jest pod wpływem genów *Pax-1*, 3) część grzbietowo-przyśrodkowa przemieszcza się pomiędzy część grzbietową cewy nerwowej i skórę. Część ta bierze udział w rozwoju opony twardej i została nazwana meningotomem (Krumlauf i Levine).

Tam i Trainor [26] wykazali, iż w rozwoju kręgów działają dwa odrębne mechanizmy. Jeden kontroluje roz-

wój trzonu i krążków międzykręgowych i wykazuje ekspresję genu *Pax-1*. Drugi mechanizm kontroluje rozwój wyrostków łuków i wykazuje ekspresję genów *Msx-1* i *Msx-2*.

Według O’Rahilly’ego i Müller [20] w rozwoju kręgosłupa zawiązki trzonów kręgów jako tzw. centra rozwijają się w luźnej strefie pochewki okołustrunowej, natomiast strefa gęstokomórkowa tej pochewki tworzy krążki międzykręgowe. Łuki kręgów rozwijają się w strefie gęstokomórkowej sklerotomu.

Z przeprowadzonych badań własnych wynika, iż w badanym wczesnym okresie rozwoju do pochewki okołustrunowej wędrują komórki ze strefy luźnokomórkowej i gęstokomórkowej. Przemieszczają się one do odpowiednich stref sklerotomu. Dowodzi to, iż trzony kręgów rozwijają się z pochewki okołustrunowej i strefy luźnej sklerotomu, natomiast krążki międzykręgowe i łuki kręgów pochodzą ze strefy gęstokomórkowej sklerotomów i strefy gęstokomórkowej pochewki okołustrunowej.

Wnioski

1. Poszczególne części kręgów rozwijają się z pochewki struny grzbietowej oraz stref sklerotomów.
2. Podział sklerotomów na część górną luźnokomórkową i dolną gęstokomórkową, a także tworzenie tych części w pochewce struny grzbietowej obserwowano u zarodków w 32. dniu rozwoju.
3. U zarodków z 36 dnia widoczne są wyraźnie trzony kręgów i łuki nerwowe. Struktury te różnicują się w kierunku czaszkowo-ogonowym.
4. Z badań wynika, iż w rozwoju pochewki okołustrunowej biorą udział obydwie części sklerotomów. Zawiązki trzonów kręgów powstają w strefie luźnokomórkowej tej pochewki z udziałem komórek strefy luźnokomórkowej sklerotomów. Łuki i krążki międzykręgowe różnicują się w strefach gęstokomórkowych.

Piśmiennictwo

1. Boszczyk A., Boszczyk B.M., Putz R.V. Comparative and functional anatomy of the mammalian lumbar spine. *Anat Rec.* 2001;264:157–168.
2. Boszczyk A., Boszczyk B.M., Putz R.V. Prenatal rotation of the lumbar spine and its relevance for the development of the zygapophyseal joints. *Spine.* 2002;10:1094–1101.
3. Grzymisławska M. Rozwój kręgosłupa u zarodków i wczesnych płodów ludzkich (5–12 tydzień). Praca dokt., Bibl. Uniw. Med. Poznań; 2010. s. 1–125.
4. Bardeen C.R. The development of the thoracic vertebrae in man. *Amer J Anat.* 1905;4:163–174.
5. Bardeen C.R., Lewis W.H. The development of the limbs, body-wall and back in man. *Amer J Anat.* 1901;1:1–36.
6. Reiter A. Die Frühentwicklung der Brustwirbelsäule. 1. Mitteilung. Die Frühentwicklung der Brustwirbelsäule. *Z Anat Entwickl-Gesch.* 1942;112:185–220.
7. Reiter A. Die Frühentwicklung der menschlichen wirbelsäule. II Mitteilung. Die Entwicklung der Occipitalseg-

- mente und die Halswirbelsäule. III Mitteilung. Die Entwicklung der lumbal-sacral – und coccygeal Wirbelsäule. *Z Anat Entwickl-Gesch.* 1944;113(66–104):204–227.
8. Wyburn G.M. Observations on the development of the human vertebral column. *J Anat.* 1944, 78, 94.
 9. Prader A. Die Frühembryonale Entwicklung der menschlichen Zwischenwirbelscheibe. *Acta Anat.* 1947;3:68–83.
 10. Prader A. Die Entwicklung der Zwischenwirbelscheibe beim menschlichen Keimling. *Acta Anat.* 1947, 3, 115–152.
 11. Sensenig E.C. The early development of the human vertebral column. *Contr Embryol Carneg Instn.* 1949;33:21–41.
 12. Sensenig E.C. The development of the occipital and cervical segments and their associated structures in human embryos. *Contr Embryol Carneg Instn.* 1957;36:141–152.
 13. Peacock A. Observations on the pre-natal development of the intervertebral disc in man. *J Anat.* 1951;85:260–274.
 14. O’Rahilly R., Meyer D.B. The timing and sequence of events in the development of the human vertebral column during the embryonic period proper. *Anat Embryol.* 1979;157:167–176.
 15. O’Rahilly R., Benson D.A. The development of the vertebral column W: Bradford D.S., Hensinger R.M., redaktorzy. *The pediatric spine.* Thieme, New York; 1985. s. 3–17.
 16. O’Rahilly R., Müller F. *Human embryology and teratology.* 3rd ed. John Willey and sons, INC. New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto; 2001.
 17. Dalglish A.E. A study of the development of thoracic vertebrae in the mouse assisted by autoradiography. *Acta Anat.* 1985;122:91–98.
 18. Woźniak W. Rozwój narządów ruchu W: Zimmermann-Górska I., redaktor. *Reumatologia kliniczna.* Wydawnictwo Lek. PZWL; 2008;4. s. 75–85.
 19. Moskalewski S. *Biochemia i fizjologia tkanki łącznej.* W: Zimmermann-Górska I., redaktorzy. *Reumatologia kliniczna.* Wydawnictwo Lek. PZWL; 2008;4. s. 57–73.
 20. O’Rahilly R., Müller F. Somites, spinal ganglia, and centra. *Cells Tiss Org.* 2003;174:75–92.
 21. Aulehla A., Werhle C., Brand-Saberi B. *et al.* Wnt. 3a plays a major role in the segmentation clock controlling somitogenesis. *Dev Cell.* 2003;4:395–406.
 22. Aulehla A., Pourquié O. On periodicity and directionality of somitogenesis. *Anat Embryol.* 2006;211(supl. 1):83–88.
 23. Mittapalli V.R., Huang R., Patel K. *et al.* A specific joint forming compartment in the avian somite. *Dev Dyn.* 2005;243:48–53.
 24. Bielańska-Osuchowska Z. *Zarys organogenezy. Różnicowanie się komórek w narządach.* Wyd. Naukowe PWN; 2004.
 25. Christ B., Huang R., Scaal M. Formation and differentiation of the avian sclerotome. *Anat Embryol.* 2004;208:333–350.
 26. Tam P.L., Trainor P.A. Specification and segmentation of paraxial mesoderm. *Anat Embryol.* 1994;189:275–305.

Adres do korespondencji:

Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej
ul. Świącickiego 6
60-781 Poznań
e-mail: kzap@ump.edu.pl

MARIA WANIC-KOSSOWSKA, ELŻBIETA PAWLICZAK

STĘŻENIE W SUROWICY WYBRANYCH CYTOKIN PROZAPALNYCH I BIAŁEK OSTREJ FAZY A WYSTĘPOWANIE POWIKŁAŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH U CHORYCH HEMODIALIZOWANYCH

PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES, ACUTE PHASE PROTEIN REACTANT AND CARDIOVASCULAR EVENTS IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Oko

Streszczenie

Wstęp. Powikłania sercowo-naczyniowe stanowią najczęstszą przyczynę zgonów chorych z przewlekłą chorobą nerek poddanych dializoterapii. Przewlekły stan zapalny oprócz „tradycyjnych” czynników ryzyka wydaje się mieć związek z tak wysoką śmiertelnością chorych. W surowicy chorych hemodializowanych występował podwyższony poziom cytokin prozapalnych, jak i białek ostrej fazy.

Cel. W pracy oceniano wpływ wybranych cytokin prozapalnych i białek ostrej fazy na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak: przerost lewej komory serca, jej funkcja skurczowo-rozkurczowa i nadciśnienie tętnicze u hemodializowanych chorych.

Materiał i metoda. U wszystkich badanych chorych wykonano badanie echokardiograficzne, 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego, podstawowe badania laboratoryjne, oznaczano stężenie TNF alfa, leptyny, interleukiny 6, CRP.

Wyniki. U wszystkich chorych występował przerost lewej komory serca, zaburzenia jej funkcji skurczowo-rozkurczowej, u 46 chorych występowało nadciśnienie tętnicze. Stężenie TNF alfa, leptyny, CRP, Il-6 było istotnie podwyższone.

Wnioski. Uzyskane korelacje pomiędzy parametrami echokardiograficznymi a stężeniem cytokin prozapalnych i białek ostrej fazy może pośrednio potwierdzać rolę stanu zapalnego w występowaniu powikłań sercowo-naczyniowych u hemodializowanych chorych.

SŁOWA KLUCZOWE: przewlekły stan zapalny, hemodializa, powikłania sercowo-naczyniowe.

Summary

Introduction. Cardiovascular events are the leading cause of death among the patients with chronic kidney disease treated by hemodialysis. Chronic inflammation is a widely accepted factor responsible for cardiovascular diseases and mortality in CKD patients. Serum levels of pro-inflammatory cytokines and C-reactive protein were elevated in examined patients.

Aim. In our work we have assessed the relation between pro-inflammatory cytokines and C-reactive protein and occurrence of cardiovascular complications: left ventricular hypertrophy, its systolic-diastolic dysfunction and arterial hypertension.

Material and method. Echocardiographic examination, 24-hours blood pressure monitoring, laboratory examinations, TNF alfa, interleukin 6, CRP and leptin were done in all patients.

Results. Left ventricular hypertrophy, its systolic-diastolic dysfunction was observed in all patients. In 46 patients hypertension was present. Serum levels of TNF alfa, CRP, leptin and interleukin 6 were elevated.

Conclusions. Correlations between echocardiographic parameters and serum level of pro-inflammatory cytokines and CRP may confirm the role of chronic inflammatory process in the development cardiovascular events in hemodialysis patients.

KEY WORDS: chronic inflammation, hemodialysis, cardiovascular events.

Przewlekła choroba nerek (PChN) określana jest mianem przewlekłego stanu zapalnego a wynika to stąd, iż u chorych z PChN często występują klinicznie nieme infekcje związane z obecnością *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, spowodowane wirusem opryszczki, cytomegalii, zapalenia wątroby. Ponadto obecność ciał obcych, takich jak cewnik Tenckhoffa, cewnik do hemodializy, obecność przetoki tętniczo-żylnej, proces dializy, sprzyjają rozwojowi subklinicznych stanów zapalnych. Istnieje pojęcie „infekcyjnego ładunku antygenowego”, które poparto obecnością korelacji pomię-

dzy liczbą patogenów stymulujących odpowiedź ustroju a obecnością choroby niedokrwiennej serca [1, 2].

Wyniki licznych badań wykazały, iż cytokiny prozapalne i białka ostrej fazy mogą odgrywać znaczącą rolę w stanach zapalnych mięśnia sercowego, w rozwoju choroby niedokrwiennej serca, a także w przebudowie mięśnia serca i ścian naczyń [3, 4, 5]. Cytokiny będące mediatorami reakcji zapalnych nasilają ekspresję cząstek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonna, hamują wytwarzanie czynników wasodilacyjnych i tym samym upośledzają relaksację naczyń krwionoś-

nych [6]. Toczący się w ścianie naczyń proces zapalny przyczynia się do powstania nieodwracalnych zmian miażdżycowych i rozwoju nadciśnienia tętniczego [7, 8]. Wśród cytokin prozapalnych produkowanych przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej, istotne znaczenie w rozwoju objawów niepożądanych u chorych hemodializowanych mają przede wszystkim: interleukina 1 (Il-1), interleukina 6 (Il-6), interleukina 8 (Il-8), czynnik martwicy nowotworów (TNF alfa) [9, 3]. Il-6 stymuluje w hepatocytach syntezę białka CRP, surowiczego amyloidu A, fibrynogenu oraz inhibitorów proteaz [4, 5]. Panichi i wsp. [10] porównując u chorych z PChN dwa markery stanu zapalnego – CRP i Il-6 wykazali, iż Il-6 jest lepszym prognostycznie wskaźnikiem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, niż CRP. Stężenie w surowicy Il-6 nie ulega tak szybkim zmianom i wahaniom jak stężenie CRP w pojedynczych oznaczeniach, co zdaniem przytoczonych autorów stanowi dowód przewagi Il-6 w diagnostyce stanów zapalnych. Cytokiny prozapalne stymulują syntezę glikozaminoglikanu i kwasu hialuronowego – podstawowych składników tkanki łącznej. Stężenie kwasu hialuronowego w surowicy jest uznanym markerem aktywności stanu zapalnego w organizmie, za czym przemawia istotnie podwyższone stężenie tego kwasu spostrzegane u dializowanych chorych z powikłaniami sercowo-naczyniowymi [11]. Steinvinkel i wsp. [11] opierając się na analizie przeżycia wg Kaplana-Meyera wykazali, iż podwyższone stężenie kwasu hialuronowego koreluje z wyższym ryzykiem zgonu w grupie chorych dializowanych. Bolton i wsp. [12], jak i inni autorzy [3, 9] wykazali, iż u hemodializowanych chorych stężenie TNF alfa w surowicy było wielokrotnie podwyższone w porównaniu do grupy zdrowych osobników. Przewlekły proces zapalny jest ściśle związany z dysfunkcją śródbłonna naczyniowego. TNF alfa hamuje powstanie syntezy tlenu azotu [13, 14] poprzez nasilenie ekspresji inhibitora NOS – asymetrycznej di metyl-argininy (ADMA) [15]. Stężenie ADSMA w surowicy chorych z PChN jest istotnie wyższe w porównaniu do populacji zdrowej [15]. Obecnie uważa się, że TNF alfa jest podstawową cytokiną odpowiedzialną za dysfunkcję śródbłonna naczyniowego.

Cel

Celem pracy była ocena wpływu wybranych cytokin prozapalnych i białek ostrej fazy na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak: przerost lewej komory serca, jej funkcja skurczowo-rozkurczowa i nadciśnienie tętnicze u hemodializowanych chorych.

Materiał i metoda

Badania wykonano w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu. Uzyskano zgodę Terenowej Komisji Etycznej na wykonywanie badań, jak również chorzy wyrazili na nie zgodę. Badaniami objęto 59 chorych w V stadium choroby nerek (34 mężczyzn i 25 kobiet, średni wiek chorych

wynosił $49,56 \pm 8,56$ lat, średni czas leczenia dializacyjnego $34,25 \pm 18,43$ miesiące). U 20 chorych przyczynę choroby nerek stanowiło przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek, u 28 przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek, u 7 nefropatia cukrzycowa, u 2 wielotorbielowate zwyrodnienie nerek, u 2 chorych przyczyna choroby nerek była nieznana. Okres badań i obserwacji wynosił 36 miesięcy.

U wszystkich chorych wykonano następujące badania:

- badanie echokardiograficzne (ECHO) wykonywane było przez tego samego echokardiografistę w dniu między zabiegami hemodializ. Badanie echokardiograficzne wykonywano za pomocą aparatu Sonos 1000S firmy Helwett Packard głowicą 3,5 MHz zgodnie z obowiązującymi standardami Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i standardami AHA z 1997 r. Z obrazu w prezentacji M, uzyskanego pod kontrolą badania dwuwymiarowego (projekcja przymostkowa, oś długa lewej komory) dokonywano zgodnie z formułą Devereux pomiarów wymiaru końcowo-rozkurczowego lewej komory (LVEDD), przegrody międzykomorowej (IVS), i tylnej ściany lewej komory (PW). RWY wyliczano wg wzoru: $RWT = (IVED + PWED) / LVED$. W ocenie przyjmowane były średnie z trzech cykli serca. Masę mięśnia lewej komory wyliczano wg formuły Devereux.

Ocenę funkcji rozkurczowej LK na podstawie parametrów napływu mitralnego dokonano w projekcji koniuszkowej, z wykorzystaniem opcji Dopplera pulsacyjnego, bramka umieszczona na poziomie końców płatków mitralnych.

Brano pod uwagę następujące parametry:

- wczesny przepływ odpowiadający mitralnej fali E
- przepływ w momencie skurczu przedsionków, odpowiadający mitralnej fali A czas deceleracji fali E (Dt)
- Frakcja wyrzutowa była oceniana w projekcji koniuszkowej, czterojamowej, wg formuły Simsona.
- 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego. U wszystkich chorych wykonywano podstawowe badania laboratoryjne oraz oznaczano w surowicy stężenie interleukiny 6, czynnika martwicy nowotworów TNF alfa, CRP, leptyny.

Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych ochotników w średnim wieku $45,27 \pm 11,6$ lat, 18 mężczyzn i 12 kobiet, u których przeprowadzono badanie ECHO oraz wykonano 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego. W grupie kontrolnej wykonano podstawowe oznaczenia laboratoryjne oraz oznaczono stężenie interleukiny 6, TNF alfa, CRP i leptyny.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej. Wyniki podano w postaci średniej arytmetycznej oraz odchylenia standardowego (SD). Dla sprawdzenia normalności rozkładu zmiennych zastosowano test Shapiro-Wilka. Ocenę zależności między badanymi wskaźnikami przeprowadzono przy pomocy: współczynnika korelacji liniowej Pearsona (dla prób o rozkładzie normalnym), współczynnika korelacji Spearmana (dla prób o rozkładzie innym niż normalny). Dla porównania zastosowano

test t-Studenta. Dla wszystkich testów przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

Wyniki

Wyniki badania echokardiograficznego przedstawiono w tabeli 1 i 2. U 59 chorych stwierdzono przerost lewej komory serca, zaburzenia jej funkcji skurczowo-rozkurczowej. Masa lewej komory serca (LVM) wyniosła $305,43 \pm 101,36$ g, wskaźnik RWT (grubość ściany/przecięcia) wynosił $0,52 \pm 0,11$, grubość przegrody międzykomorowej (IVS) wyniosła $1,30 \pm 0,21$ cm, grubość tylnej ściany lewej komory wyniosła $1,25 \pm 0,27$ cm, wszystkie wartości były istotnie statystycznie wyższe ($p < 0,05$) od wartości grupy kontrolnej: $196,55 \pm 58,67$ g, $0,41 \pm 0,06$, $0,94 \pm 0,13$ cm, $0,99 \pm 0,16$ cm. Objętość końcowo-skurczowa (LVESV) wyniosła $59,10 \pm 31,79$ ml/m², objętość końcowo-rozkurczowa (LVEDV) wyniosła $134,30 \pm 43,91$ ml/m², obie wartości były istotnie statystycznie wyższe ($p < 0,05$) od wartości grupy kontrolnej $26,39 \pm 11,66$ ml/m², $54,03 \pm 15,68$ ml/m². Prędkość fali E wyniosła $84,72 \pm 30,96$ cm/s i była istotnie ($p < 0,05$) krótsza od wartości grupy kontrolnej $88,50 \pm 13,90$ cm/s, prędkość fali A wyniosła $82,50 \pm 25,46$ cm/s i była istotnie ($p < 0,05$) dłuższa od wartości grupy kontrolnej $73,40 \pm 10,5$ cm/s. Stosunek E/A wyniosła $1,02 \pm 0,49$ i był istotnie ($p < 0,05$) niższy od wartości grupy kontrolnej $1,24 \pm 0,28$. Czas trwania rozkurczu izowol-

umetrycznego (IVRT) wynosił $109,03 \pm 26,59$ ms i był istotnie ($p < 0,05$) dłuższy od wartości grupy kontrolnej $88,90 \pm 13,9$ ms. Czas deceleracji fali E (DT) wynosił $245,12 \pm 67,35$ ms i był istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższy od wartości uzyskanych w grupie kontrolnej ($200,11 \pm 10,15$ ms).

Wartości całodobowego ciśnienia tętniczego przedstawiono w tabeli 3. Nadciśnienie tętnicze występowało u 46 chorych (78%). Średnia wartość dobowego ciśnienia skurczowego wyniosła $136,72 \pm 18,28$ mmHg, rozkurczowego $83,94 \pm 13,91$ mmHg. Uzyskane wartości były istotnie wyższe ($p < 0,05$) od wartości grupy kontrolnej $116,50 \pm 7,7$ mmHg, $69,20 \pm 5,20$ mmHg. Średnia wartość dziennego ciśnienia skurczowego wyniosła $137,88 \pm 18,61$ mmHg, dziennego rozkurczowego $84,10 \pm 13,77$ mmHg, nocnego skurczowego wyniosła $130,62 \pm 17,87$ mmHg, nocnego rozkurczowego $79,28 \pm 13,12$ mmHg, uzyskane wartości były istotnie ($p < 0,05$) wyższe od wartości grupy kontrolnej $120,30 \pm 8,00$ mmHg, $73,8 \pm 6,70$ mmHg, $108,10 \pm 8,30$ mmHg, $61,10 \pm 6,20$ mmHg. U wszystkich chorych różnica dzienna/nocna dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego była istotnie statystycznie niższa ($p < 0,05$) od 10% i wyniosła $5,74 \pm 4,03$, $6,39 \pm 5,91$, wszystkich chorych określono jako non-dippers. Średnie ciśnienie tętnicze MAP wyniosło $101,54 \pm 14,89$ mmHg i było istotnie statystycznie wyższe ($p < 0,05$) od wartości grupy kontrolnej $84,90 \pm 11,31$ mmHg.

Tabela 1. Wyniki badania echokardiograficznego u 59 chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych hemodializie – parametry anatomiczne

Table 1. ECG results in 59 patients with chronic renal insufficiency subjected to hemodialysis – anatomic parameters

Badane wartości	Wartości uzyskane	Wartości grupy kontrolnej
PW (cm)	$1,20 \pm 0,20$ *	$0,94 \pm 0,13$
IVS (cm)	$1,30 \pm 0,21$ *	$0,99 \pm 0,16$
LVEDV (cm)	$4,83 \pm 0,66$	$4,85 \pm 0,50$
LVESV (cm)	$3,59 \pm 0,73$	$3,24 \pm 0,42$
LVM (g)	$305,43 \pm 101,36$ *	$196,55 \pm 58,67$
RWT	$0,52 \pm 0,11$ *	$0,41 \pm 0,06$

± odchylenie standardowe

* $p < 0,05$ w stosunku do wartości grupy kontrolnej

Tabela 2. Wyniki badania echokardiograficznego u 59 chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych hemodializie – wskaźniki czynności skurczowej i rozkurczowej lewej komory

Table 2. ECG results in 59 patients with chronic renal insufficiency subjected to hemodialysis – indices of left ventricle systolic and diastolic function

Badane wartości	Wartości uzyskane	Wartości grupy kontrolnej
LVEDV (ml/m ²)	$134,30 \pm 43,91$ *	$54,03 \pm 15,68$ ml/m ²
LVESV (ml/m ²)	$59,10 \pm 31,79$ *	$26,39 \pm 11,66$ ml/m ²
LVEF (%)	$51,83 \pm 12,31$ *	$62,2 \pm 6,8$ %
LVFS (%)	$26,48 \pm 9,96$ *	$33,8 \pm 4,9$ %
E (cm/s)	$84,72 \pm 30,96$ *	$88,5 \pm 13,9$ cm/s
A (cm/s)	$82,51 \pm 25,46$ *	$73,4 \pm 10,5$ cm/s
E/A	$1,02 \pm 0,49$ *	$1,24 \pm 0,28$
IVRT (ms)	$109,03 \pm 26,59$ *	$88,9 \pm 13,9$ ms

± odchylenie standardowe

* $p < 0,05$ w stosunku do wartości grupy kontrolnej

Tabela 3. Wyniki całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego u 59 chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych hemodializie.

Table 3. Results of whole day monitoring of blood pressure in 59 patients with chronic insufficiency subjected to hemodialysis

Badane wartości	Wartości uzyskane	Wartości grupy kontrolnej
SBP średnie (mmHg)	136,72 ± 18,28 *	116,50 ± 7,70
DBP średnie (mmHg)	83,94 ± 13,91 *	69,20 ± 5,20
SBP dzienne (mmHg)	137,88 ± 18,61 *	120,30 ± 8,80
DBP dzienne (mmHg)	84,10 ± 13,77 *	73,80 ± 6,70
SBP nocne (mmHg)	130,62 ± 17,87 *	108,10 ± 8,30
DBP nocne (mmHg)	79,28 ± 13,12 *	61,10 ± 6,20
Zmienność SBP (%)	5,74 ± 4,03% *	10%
Zmienność DBP (%)	6,39 ± 5,91% *	10%
Ciśnienie tętna (mmHg)	52,77 ± 9,19 *	47,3 ± 23,45
MAP (mmHg)	101,54 ± 14,89 *	84,90 ± 11,31

± odchylenie standardowe

* $p < 0,05$ w stosunku do wartości grupy kontrolnej**Tabela 4.** Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych u 59 chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych hemodializą

Table 4. Results of basic laboratory tests in 59 patients with chronic renal insufficiency subjected to hemodialysis

Badane wartości	Wartości uzyskane	Wartości grupy kontrolnej
Mocznik (mmol/l)	20,18 ± 3,25 **	2,5 ± 1,1
Kreatynina (μmol/l)	843,36 ± 156,34 **	72 ± 22,27
Hematokryt (%)	28,55 ± 4,25 *	47 ± 13,15
Hemoglobina (g/dl)	9,55 ± 1,55 *	15,8 ± 3,7
Białko (g/l)	6,02 ± 1,2	7,6 ± 6,2
Albuminy (g/l)	3,45 ± 1,19	4,2 ± 2,9
Na (mEq/l)	137,12 ± 5,18	138 ± 17,4
K (mEq/l)	5,68 ± 0,36	4,5 ± 1,9
Ca (mmol/l)	2,25 ± 0,21	2,42 ± 1,62
P (mmol/l)	1,9 ± 0,3 *	1,27 ± 0,45
PTH (pg/ml)	276,5 ± 87,5 *	78,0 ± 56,70

± odchylenie standardowe

* $p < 0,05$ w stosunku do wartości grupy kontrolnej, ** $p < 0,001$ w stosunku do wartości grupy kontrolnej

Wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 4. Stężenie IL-6, TNF alfa, leptyny i CRP było istotnie ($p < 0,05$) wyższe od wartości grupy kontrolnej. Uzyskano następujące korelacje: pomiędzy czasem dializoterapii a RWT $r = 0,261$ ($p < 0,04$), LVESV $r = -0,525$ ($p < 0,001$) pomiędzy wartością LVESV a stężeniem CRP $r = 0,449$ ($p < 0,0003$), prędkością fali E a IL-6 $r = -0,303$ ($p < 0,03$), pomiędzy PWT a stężeniem leptyny $r = 0,378$ ($p < 0,03$), wartością LVESV a stężeniem CRP $r = 0,468$ ($p < 0,02$), wartością RWT a stężeniem TNF alfa $r = 0,538$ ($p < 0,01$), wartością IVRT a stężeniem TNF alfa $r = 0,456$ ($p < 0,05$).

Omówienie

Czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z PChN związane są zarówno z chorobą podstawową, jak i z leczeniem dializacyjnym a ich niekorzystny wpływ kumuluje się w miarę wydłużania życia chorych dzięki leczeniu nerko-zastępczemu. Wyniki badań własnych wykazały obecność przerostu koncentrycznego

go lewej komory serca u 47 badanych chorych (80%), u 12 chorych (20%) występował przerost ekscentryczny lewej komory serca. Wykazana korelacja pomiędzy czasem trwania dializoterapii a parametrami przerostu lewej komory serca i wartością LVESV potwierdza obserwacje sugerujące, iż czas dializoterapii można uznać za czynnik ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [16]. Wyniki badań Framingham dowodzą, że ryzyko nagłego zgonu i innych epizodów krążeniowych rośnie proporcjonalnie do masy mięśnia lewej komory, przy czym zależność ta wzrasta, gdy masa mięśnia przekracza 140 g/m (indeksowana wg wzrostu chorego) [17]. W badaniu Framingham względne ryzyko nagłego zgonu wynosiło 1,7 dla przyrostu masy mięśnia o każde 50g/m [17].

U badanych chorych występowała łagodna dysfunkcja rozkurczowa lewej komory serca, która manifestowała się wydłużonym czasem trwania rozkurczu izowolumetrycznego, zwiększonym współczynnikiem napływu do lewej komory serca, zwiększeniem objętości końcowo-skurczowej i końcowo-rozkurczowej lewej komory serca oraz wydłużonym czasem deceleracji fali E (DT).

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego i Europejskiego Towarzystwa Echokardiograficznego i doniesieniami innych autorów [18, 19] dysfunkcja rozkurczowa charakteryzuje się zmniejszoną prędkością fali E z kompensacyjnym wzrostem prędkości fali A i wydłużonym czasem deceleracji fali E. W ocenie dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca podstawą jest ocena spektrum napływu mitralnego i parametry Dopplera tkankowego (TDI). W badaniu TDI wykonuje się pomiar maksymalnej prędkości wczesnorozkurczowego ruchu pierścienia mitralnego, który uśredniony służy do obliczenia stosunku z prędkością fali E. Parametr ten jest ważny w ocenie ciśnienia napełniania lewej komory serca i jest istotnie podwyższony w zaawansowanych stadiach dysfunkcji rozkurczowej. W badaniach własnych nie oceniano parametrów Dopplera tkankowego, oceniano jedynie parametry napływu mitralnego w projekcji koniuszkowej, z wykorzystaniem opcji Dopplera pulsacyjnego. Jednym z kryteriów rozpoznania dysfunkcji rozkurczowej serca jest prawidłowa lub nieznacznie upośledzona funkcja skurczowa lewej komory. Tę postać niewydolności serca określa się mianem niewydolności serca z prawidłową funkcją skurczową, która stanowi obecnie ponad 50% wszystkich przypadków niewydolności serca.

U badanych chorych czynność skurczowa lewej komory była nieznacznie upośledzona, co potwierdza obserwacje innych autorów, którzy podkreślają, iż u chorych z przewlekłą chorobą nerek, jak i u chorych bez choroby nerek, dysfunkcja lewej komory serca jest pierwszym, charakterystycznym objawem stwierdzanym na podstawie badania echokardiograficznego [20, 21]. Na upośledzenie funkcji rozkurczowej lewej komory serca wpływa szereg czynników, między innymi: niedokrwistość, przewodnienie, zaburzenia gospodarki energetycznej mięśnia sercowego, przewlekły stan zapalny, wtórna nadczynność przytarczyc, jak również wiek chorych. Uzyskane w naszych badaniach korelacje pomiędzy parametrami przerostu lewej komory serca a stężeniem leptyny, TNF alfa, pomiędzy wartością LVESV a stężeniem CRP i pomiędzy wartością IVRT a stężeniem TNF alfa mogą pośrednio potwierdzać sugestie o roli cytokin prozapalnych i białek ostrej fazy w patogenie powikłań sercowo-naczyniowych u chorych hemodializowanych [3]. W badaniach własnych uzyskane korelacje pomiędzy parametrami przerostu lewej komory serca a stężeniem TNF alfa i stężeniem leptyny oraz pomiędzy LVESV a stężeniem CRP potwierdzają obserwacje innych autorów, którzy wysuwają koncepcję o roli procesu zapalnego w przebudowie mięśnia serca i w konsekwencji rozwoju niewydolności serca [23, 24].

W licznych publikacjach podkreślana jest rola prozapalna białka ostrej fazy – CRP, szczególnie w odniesieniu do komórek śródbłonna naczyniowego. Wykazano, iż podwyższone stężenie białka CRP w surowicy u chorych poddanych dializoterapii występuje wyższa śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych [3, 23, 24]. Steinvinckel i wsp. [25] w swoich badaniach potwierdzili związek pomiędzy podwyższonym stężeniem CRP a ilością blaszek miażdżycowych w tętnicy szyjnej u chorych hemo-

dializowanych. Stężenie cytokin prozapalnych, takich jak TNF alfa, interleukina 1 i 6 wzrasta w surowicy chorych z zespołem sercowo-nerkowym [3]. TNF alfa uznany został przez NYHA jako niezależny czynnik ryzyka zwiększonej śmiertelności z przyczyn sercowych, jak i poza sercowych u chorych z zespołem sercowo-nerkowym [26, 27]. W badaniach eksperymentalnych potwierdzono kardiodepresyjną rolę TNF alfa poprzez ujemny efekt inotropowy na myocardium, zmniejszenie amplitudy skurczu, zmniejszenie zawartości wapnia w retikulum sarkoplazmatycznym kardiomiocytów [28]. W konsekwencji dochodzi do apoptozy komórek, degradacji matrix pozakomórkowej, utraty włókien kolagenowych i włóknienia mięśnia sercowego. Rola leptyny jako białka prozapalnego nie do końca jest poznana. Jej stężenie w surowicy u chorych z PChN jest podwyższone i nie koreluje z zasobami tkanki tłuszczowej. Podobnie jak TNF alfa stymuluje katabolizm w mięśniach szkieletowych, hamuje apetyt na drodze ośrodkowej, ma wpływ na dysfunkcję śródbłonna naczyniowego. W badaniach własnych zarówno stężenie leptyny, jak CRP i badanych cytokin prozapalnych było istotnie podwyższone w surowicy chorych hemodializowanych, co zgodne jest z wynikami badań innych autorów [29].

Nadciśnienie tętnicze odgrywa istotną rolę w patogenie przerostu lewej komory serca. Długotrwały wzrost oporu naczyniowego będący konsekwencją przewlekłego nadciśnienia tętniczego jest procesem adaptacyjnym prowadzącym do przerostu i do przebudowy mięśnia serca. U badanych chorych nadciśnienie tętnicze występowało u 46 chorych (78%). Liczne dziś badania kliniczne wykazują, iż podwyższone stężenie w surowicy białek ostrej fazy i cytokin prozapalnych towarzyszy chorobom sercowo-naczyniowym rozwijającym się na tle miażdżycy a obecność nadciśnienia tętniczego dodatkowo pogarsza rokowanie [7]. Uzyskane w badaniach własnych korelacje pomiędzy parametrami przerostu lewej komory serca a wartościami ciśnienia tętniczego potwierdzają rolę nadciśnienia tętniczego w rozwoju niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Uzyskane natomiast korelacje pomiędzy stężeniem CRP i TNF alfa a wartościami ciśnienia tętniczego mogą potwierdzać hipotezy, które zakładają, iż nadciśnienie tętnicze odgrywa rolę w rozwoju stanu zapalnego w obrębie ściany naczyń tętniczych [7].

W podsumowaniu, istnieją dowody wskazujące na fakt, iż zwiększone stężenie cytokin prozapalnych i białek ostrej fazy w surowicy chorych hemodializowanych może wiązać się z obecnością stanu zapalnego, który w istotny sposób wpływa na tak częste występowanie powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z PChN poddanych hemodializoterapii. Należy jednak pamiętać, iż zaburzenia funkcji krążenia u chorych z PChN mają etiologię złożoną, wobec czego interpretacja uzyskanych wyników wymaga dużej ostrożności. Obserwowane w naszych badaniach zaburzenia stanowią jedynie wycinek złożonej, dynamicznej regulacji cytokinowej będącej prawdopodobnie reakcją na procesy zachodzące w ścianie naczyniowej.

Piśmiennictwo

1. Cheung A.K., Sarnak M.J., Yan G. *et al.* Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int.* 2004;65:2380–9.
2. Gomółka M., Niemczyk S., Pączek L. Kliniczne następstwa zwiększonej produkcji cytokiny u chorych przewlekle dializowanych. *Nefrol Dial Pol.* 2003;7:118–123.
3. Colombo P., Ganda A., Lin J. *et al.* Inflammatory activation: cardiac, renal, and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome. *Heart Fail Rev.* 2012;17:177–190.
4. Ridker P.M. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342:836–41.
5. Wanner C., Zimmermann J., Shelder R.S. *et al.* Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int, Suppl.* 2002;89:99–193.
6. Stompór T., Rajzer M., Sułowicz W. *et al.* Czynniki prozapalne a podatność dużych naczyń tętniczych u chorych z przewleklą niewydolnością nerek. *Pol Merk Lek.* 2006;122:111–116.
7. Głuszek J., Kosicka T. Czy nadciśnienie tętnicze jest przewleklą chorobą zapalną? *Nadciśnienie Tętnicze.* 2011;15(6):363–370.
8. Dudziak M., Deeg P., Raczak G. Wpływ procesu zapalnego na zmiany w układzie krążenia u chorych z przewleklą niewydolnością nerek. *Kardiologia Polska.* 2009;67(10, supl. 6):426–450.
9. Hung A., Ellis Ch., Shintani A. *et al.* IL-1 beta receptor antagonist reduces inflammation in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:437–442.
10. Panichi V., Maggiore U., Taccila D. *et al.* Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1154–1160.
11. Steinvinkel P., Heimburger O., Wang T. *et al.* High serum hyaluronan indicates poor survival in renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:1083–1090.
12. Bolton C.H., Downs L.G., Victory J.G. *et al.* Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1189–1197.
13. Marciniak A., Pączek L., Żegarska J. Udział cytokin, białek ostrej fazy i cząsteczek adhezyjnych w patogeniezie miażdżycy. *Nefrol Dial Pol.* 2001;6:27–32.
14. Kielstein J.T., Bode-Boger S.M., Frolich J.C. Relationship of symmetric dimethyl l'arginine to dialysis treatment and atherosclerosis disease. *Kidney Int.* 2001;59(supl. 78):9–13.
15. Nanyakkara P.W. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration is independently associated with carotid intima-media thickness and plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) concentration in patients with mild-to-moderate renal failure. *Kidney Int.* 2005;68(5):2230–2236.
16. Kościów K., Małecki R., Adamiec R. Cytokiny, metaloproteinazy i neopteryna a śmiertelność sercowo-naczyniowa chorych na przewleklą niewydolność nerek. *Pol Merk Lek.* 2007;127:54–57.
17. Ortega O., Rodriguez I., Gallar P. Significance of high C-reactive protein levels in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1105–1110.
18. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. *et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:165–172.
19. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. *et al.* American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Society of Cardiology: Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7:79–85.
20. Paulus W.J., Handoko M.L. Nowe stanowisko European Society of Cardiology dotyczące rozpoznawania rozkurczowej niewydolności serca – jakie są główne przesłania? *Pol Arch Med Wewn.* 2007;118(3):1–6.
21. Braksator W., Chybowska B. Praktyczne podejście do oceny dysfunkcji rozkurczowej lewej komory. *Kardiologia na co Dzień.* 2009;4(2):70–75.
22. Rozentryt P., Nowak J. Skurczowa i rozkurczowa niewydolność serca. W czym różne w czym podobne? *Kardiologia.* 2010:3–7.
23. Kozdag G. Elevated level of high-sensitivity C-reactive protein is important in determining prognosis in chronic heart failure. *Med Sci Monit.* 2010;16(3):156–161.
24. Kim B.S. Persistent elevation of C-reactive protein may predict cardiac hypertrophy and dysfunction in patients maintained on hemodialysis. *Am J Nephrol.* 2005;25(3):189–195.
25. Steinvinkel P. Elevated serum levels of soluble adhesion molecules predict death in pre-dialysis patients: association with malnutrition, inflammation and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(10):1624–1630.
26. Dunaly S. Tumor necrosis factor-alfa and mortality in heart failure: a community study. *Circulation.* 2008;118(6):625–631.
27. Jain M. *et al.* A novel role for tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) in the development of cardiac dysfunction and failure. *Circulation.* 2009;119(15):2058–2068.
28. Duncan D.J. TNF alfa and IL-1 beta increase Ca²⁺ leak from the sarcoplasmic reticulum and susceptibility to arrhythmia in rat ventricular myocytes. *Cell Calcium.* 2010;47(4):378–386.
29. Franek E., Niemiec A., Kokot F. Aspekty patogenetyczne nadciśnienia tętniczego u osób otyłych. Rola leptyny, neuropeptydu Y i erytropoetyny. *Pol Arch Med Wewn.* 2002;4:403–40

Adres do korespondencji:

Maria Wanic-Kossowska
 Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób
 Wewnętrznych w Poznaniu
 Al. Przybyszewskiego 49
 60-355 Poznań
 e-mail: marwankos@wp.pl
 e-mail: wanic.kossowska.maria@gmail.com

**ASSESSMENT OF THE PREVALENCE OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE
AMONG OBESE POLISH PEOPLE AND THE ESTIMATION OF THE KNOWLEDGE
OF NUTRITIONAL RECOMMENDATIONS**

*OCENA CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA NIEALKOHOLOWEJ STŁUSZCZENIOWEJ CHOROBY
WĄTROBY U OSÓB OTYŁYCH POLSKIEGO POCHODZENIA ORAZ OKREŚLENIE
STOPNIA ZNAJOMOŚCI ZALECEŃ ŻYWIENIOWYCH*

Department of Internal Diseases, Metabolism and Dietetics
Poznan University of Medical Sciences
Head of Department: prof. dr hab. med. Marian Grzymisławski

Streszczenie

Introduction. The frequency of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) all over the world is rising rapidly. The first line therapy for NAFLD is lifestyle alteration including increase in physical activity and dietetic modifications.

Aim. The aim of this research was to assess the prevalence of NAFLD among obese Polish people and to compare the knowledge of nutritional recommendations between two groups of patients, with NAFLD and obese without NAFLD.

Materials and method. The survey was conducted in 50 obese Polish patients. The research tool was ultrasonography and a questionnaire which assessed the knowledge of nutritional recommendations.

Results. Nonalcoholic fatty liver disease has been observed in 78% of all obese individuals. There was no statistical discrepancy in the level of knowledge of nutritional recommendations between patients with NAFLD and without fatty liver.

Conclusion. Due to the sudden increase in number of patients with NAFLD, there is an enormous need to raise awareness among obese people of the influence of their lifestyle on their state of health. The level of knowledge of nutritional recommendations among obese Polish people is insufficient.

KEY WORDS: NAFLD, obesity, education, diet, dietary recommendations.

Summary

Wstęp. Częstość występowania niealkoholowej stłuszczeniowej choroby (NAFLD) na świecie obecnie wzrasta. Pierwszym krokiem w terapii NAFLD jest modyfikacja stylu życia, w tym wzrost poziomu aktywności fizycznej oraz odpowiednie postępowanie żywieniowe.

Cel. Celem pracy była ocena częstości występowania niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby u osób otyłych polskiego pochodzenia oraz porównanie stopnia znajomości zaleceń żywieniowych wśród osób otyłych z NAFLD oraz bez cech stłuszczenia wątroby.

Material i metoda. Badaniem została objęta grupa 50 osób otyłych polskiego pochodzenia. U osób otyłych zostało przeprowadzone badanie ultrasonograficzne oraz ankieta dotycząca oceny stopnia znajomości zaleceń żywieniowych.

Wynik. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby została potwierdzona u 78% osób otyłych. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w poziomie znajomości zaleceń żywieniowych w grupie osób otyłych z NAFLD oraz bez cech stłuszczenia wątroby.

Wnioski. W związku ze wzrostem częstości występowania NAFLD, niezbędna jest edukacja osób otyłych w zakresie wpływu stylu życia na stan zdrowia. Pacjenci otyli posiadali niski poziom wiedzy na temat postępowania żywieniowego w otyłości oraz NAFLD.

SŁOWA KLUCZOWE: NAFLD, otyłość, edukacja, dieta, zalecenia żywieniowe.

Introduction

Worldwide, the great number of people presents with excessive body weight and consequently with metabolic disturbances like diabetes mellitus type 2, hyperlipidemia or cardiovascular disease. One of these disorders is nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) also known as hepatic manifestation of metabolic syndrome [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. NAFLD is a condition which is associated with increased accumulation of fatty compounds in hepatocytes [8]. To diagnose NAFLD, excessive alcohol con-

sumption (Women > 20 g; Men > 30 g per day) and all other causes of chronic liver disease should be excluded [3, 8]. In comparison to other causes, nonalcoholic fatty liver disease most often leads to raised liver enzymes among adults in developed countries [9, 10]. It is very important to promote this knowledge among members of medical care and as a result improve the detection rate of NAFLD.

The frequency of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) all over the world is increasing rapidly. The incidence of NAFLD in United States amounts to abo-

ut 20–30% of adult population and 14–21% in European population. This rate is elevated in case of metabolic disturbances like diabetes mellitus (30 – 50% of patients) or hyperlipidemia (93% of patients) [11]. The frequency of NAFLD among obese people in United States is about 25 – 95% of population [11].

The object of this study was to evaluate the occurrence of NAFLD among obese Polish people.

The sudden increase in number of patients with NAFLD, caused scientific search for optimal course of treatment, including lifestyle modifications like weight loss and physical activity. Lifestyle alteration including dietary approach play a substantial role in a treatment of NAFLD. A hypocaloric, rich in dietary fiber and mono-unsaturated fatty acids (MUFAs) diet is recommended for patients with NAFLD [12, 13]. Well composed, limiting and tailored to personal demand diet enables weight loss and improvement in clinical picture of NAFLD. There is some evidence that nutritional status and appropriate proportions of nutrients in daily diet are of great importance in a treatment of NAFLD. Studies with humans and animals proved that dietary habits have an impact on fatty liver development and lipid peroxidation. Clinical trials conducted by Ouyang and Donnelly [14, 15] showed that diet high in fat and fructose can lead to NAFLD. Therefore appropriate nutritional education concerning culinary techniques, food choice and the influence of some nutrients on the course of NAFLD is crucial.

Materials and Methods

Study participants

The study was conducted between October 2011 and March 2012. The participants were the patients of two units of Poznan University of Medical Sciences. From among 50 patients that participated in the research, 28 were women and 22 men. Patients were assigned to the research group when they exhibited BMI above 30 kg/m² and age of 18 years minimum. Moreover, excessive alcohol consumption (women > 20 g, men > 30 per day) was excluded. Patients were expelled from this study if they suffered from viral hepatitis B and C, hemochromatosis, autoimmune hepatitis or Wilson's disease. Exposure to agents which can disturb the function of liver like carbon disulfide, hydrocarbons, carbon tetrachloride, fungal toxins or *Bacillus Cereus* toxin was also excluding factors. The study was approved by Bioethics Committee of the Medical University of Poznan and all participants provided written consent to participate in the research.

Study design

The research tool was a questionnaire form which assessed the knowledge of nutritional recommendations and it was taken in all obese patients (BMI > 30 kg/m²). Afterwards, the participants (28 women and 22 men) were assigned to two groups, group of obese subjects with NAFLD and obese patients without NAFLD. The

presence of nonalcoholic fatty liver disease was tested using non-invasive method in the form of ultrasound of the liver which was conducted during patient's stay in the hospital.

The questionnaire consisted of two parts: respondent's particulars and 28 closed-ended questions. The 28 closed-ended questions were divided into two parts: test with a high and low degree of complexity. Tests included various questions concerning the source of knowledge of nutritional recommendations, the influence of some nutrients on the course of NAFLD and obesity, knowledge of body mass index and glycemic index, desired weight loss in case of patients with obesity and NAFLD, effect of rapid weight loss, the role of physical activity in a treatment of obesity, culinary techniques, recommended types of food and products which should be excluded from a diet of patients with obesity and nonalcoholic fatty liver disease (table 1).

Only one answer was correct but the participants could also choose the answer: "I don't know". The questioned people filled in the questionnaire in the presence of researcher. For each correct answer the patient received one point, with maximum score of 27 points (10 from the test with a low degree of complexity and 17 from the test with a high level of complexity). For question number 25 the point was not given, because it referred to the subjective knowledge of glycemic index notion.

Statistical analysis

Data were analyzed using STATISTICA 9 software. Taking into consideration the fact that the majority of patients achieved the maximum number of points from the test with a low degree of complexity, in a statistical analysis we pondered only the knowledge of answers to the test with a high level of complexity. Two tests were used: the nonparametric Kolmogorov-Smirnov and the Mann-Whitney U test to compare the knowledge of answers to the test with a high degree of complexity between obese people with NAFLD and without fatty liver. In order to define relation between the number of points scored by patients from the test with a high level of complexity and the level of education, ANOVA Kruskal-Wallis and median tests were applied. ANOVA and median tests were used also to determine relation between declared level of knowledge of nutritional recommendations and actual number of points achieved by patients from the test with a high level of complexity.

Results

The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among obese Polish patients was 78% of adult population. Taking into account the duration of NAFLD, 59% of patients were newly diagnosed (figure 1). Fatty liver occurred more often in men (56% out of all cases of NAFLD). The most cases of NAFLD were observed at the ranging from 46 to 60 years (figure 2). Considering occupational activity, 64% of patients with NAFLD were unemployed (figure 3). The majority of patients with

NAFLD declared a city (more than 500.000 inhabitants) as a dwelling place (figure 4). Pondering the level of education of patients with NAFLD, the majority had education at the university level (figure 5).

In relation to the level of knowledge of nutritional recommendations among people with NAFLD and without fatty liver, an important factor was the source of knowledge of this issue. Most patients pointed out a dietitian as a source of information but the percentage of those patients was still very low (figure 6). The number of points achieved from the test with a low degree of complexity was close to maximum in a group of people with NAFLD as well as in a group without fatty liver. The average number of points from the test with a high degree of complexity was 6.25 as compared to 17 points which were possible to score (figure 7).

When it comes to comparison of knowledge of answers to the test with a high degree of complexity between

people with NAFLD and without fatty liver, there was no significant discrepancy between these two groups. We used two tests to compare the knowledge (Kolmogorov-Smirnov and the Mann-Whitney U test) and in two cases the value of p coefficient was higher than the value of projected coefficient of statistical significance $p = 0.05$ (table 2).

The number of scored points depended on the level of education which was confirmed statistically (table 3). We performed ANOVA Kruskal-Wallis and median tests to examine this relation. For both tests the value of p coefficient was lower than the value of projected coefficient of statistical significance $p = 0.05$. Elementary education was excluded from the statistical analysis due to small size of this group, below 5.

On the basis of statistical analysis we proved that there was no significant discrepancy between the number of scored points and subjective assessment of individual's

Table 1. Questions with a high and low degree of complexity contained in the questionnaire

Tabela 1. Pytania o wysokim oraz niskim stopniu trudności zawarte w ankiecie

Questions with a high degree of complexity	Questions with a low degree of complexity
Fructose and its influence on the course of NAFLD and obesity	The ability to point out of foodstuffs which are recommended for patients with NAFLD and obesity (alternatives: honey, sweet juices, homemade compote, saltwater fish)
Oligofructose – dietary sources and its influence on the course of NAFLD and obesity	Dietary sources of vitamin E
Effect and the dietary sources of conjugated linoleic acid (CLA)	Kinds of meat contraindicated in a diet for patients with NAFLD and obesity
Contraindicated fatty acids in a diet for patients with NAFLD and obesity	Cereal products recommended in a diet for patients with NAFLD and obesity
Dietary sources of trans fatty acids	Kinds of soups recommended for people with NAFLD and obesity
Knowledge of polyunsaturated fatty acids (PUFA)	Beverages recommended for people with NAFLD and obesity
Proper value of body mass index (BMI)	
Proper amount of weight loss per week for people with NAFLD and obesity	Cold meats recommended for people with NAFLD and obesity
Effect of rapid weight loss on the course of NAFLD and obesity	Fruits contraindicated in diet for patients with NAFLD and obesity
The role of physical activity in a treatment of patients with NAFLD and obesity	Dishes contraindicated in diet for patients with NAFLD and obesity
Knowledge of antioxidants and their influence on the function of human body	Culinary techniques recommended for patients with NAFLD and obesity
Knowledge of Glycemic Index notion	
The ability to point out products with a high glycemic index	

Table 2. Statistical analysis: The comparison of knowledge of answers to the test with a high degree of complexity between patients with NAFLD and without fatty liver

Tabela 2. Analiza statystyczna: Porównanie wiedzy z testu o wysokim stopniu trudności w grupie osób z NAFLD oraz bez cech stłuszczenia wątroby

Maximum positive difference	p	Group 1 (without fatty liver)	Group 2 (with NAFLD)	Standard deviation Group 1	Standard deviation Group 2	Number of individuals Group 1	Number of individuals Group 2
0.307	$p > .10$	6.818	5.692	2.750	3.221	11	39

Kolmogorov – Smirnov test; relative to variable: fatty liver
 $p < .05000$

Table 3. Statistical analysis: Relation between the number of points from the test with a high degree of complexity and the level of education

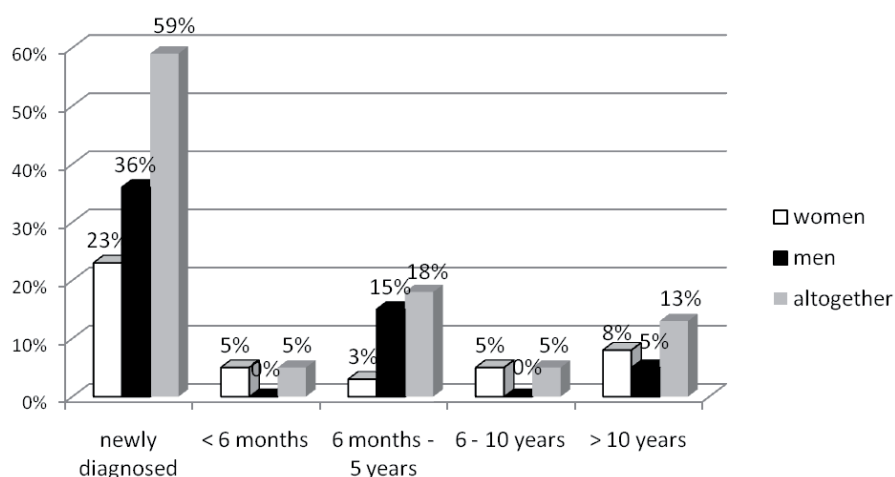
Tabela 3. Analiza statystyczna: zależność ilości zdobytych punktów w pytaniach o wysokim stopniu trudności od poziomu wykształcenia

Variable: Questions with a high degree of complexity Correct answers Level of education	ANOVA Kruskal - Wallis rank ; H (2. N= 49) = 11.22697 p =.0036			
	Code	Number of individuals	Rank Sum	Rank Average
University	101	20	660.0000	33.00000
Vocational	102	10	169.0000	16.90000
Secondary	103	19	396.0000	20.84211

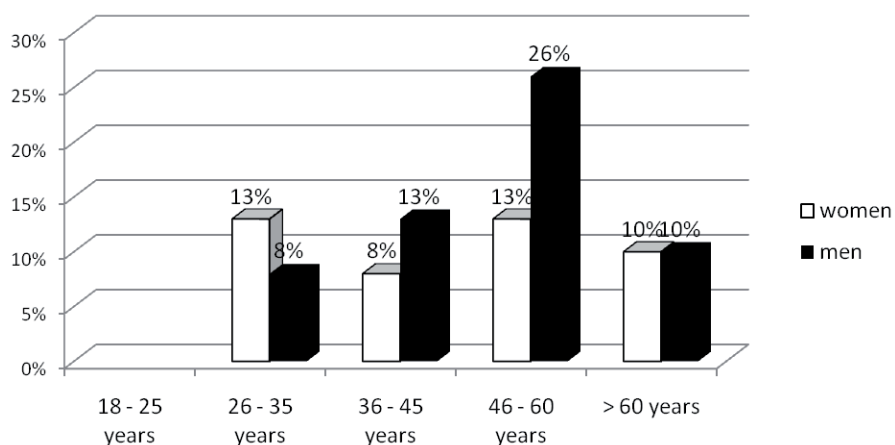
Table 4. Statistical analysis: Relation between the number of scored points and subjective assessment of individual's knowledge

Tabela 4. Analiza statystyczna: zależność deklarowanego poziomu wiedzy od ilości uzyskanych punktów

Variable: Questions with a high degree of complexity Correct answers Subjective level of knowledge	ANOVA Kruskal – Wallis rank; H (2. N= 48) = .0362492 p =.9820			
	Code	Number of individuals	Rank Sum	Rank Average
low	102	18	449.5000	24.97222
high	103	9	216.0000	24.00000
average	104	21	510.5000	24.30952

**Figure 1.** The prevalence of NAFLD depending on gender and duration of NAFLD.

Rycina 1. Częstość występowania NAFLD w zależności od płci oraz czasu trwania NAFLD.

**Figure 2.** The prevalence of NAFLD depending on gender and age.

Rycina 2. Częstość występowania NAFLD w zależności od płci i wieku.

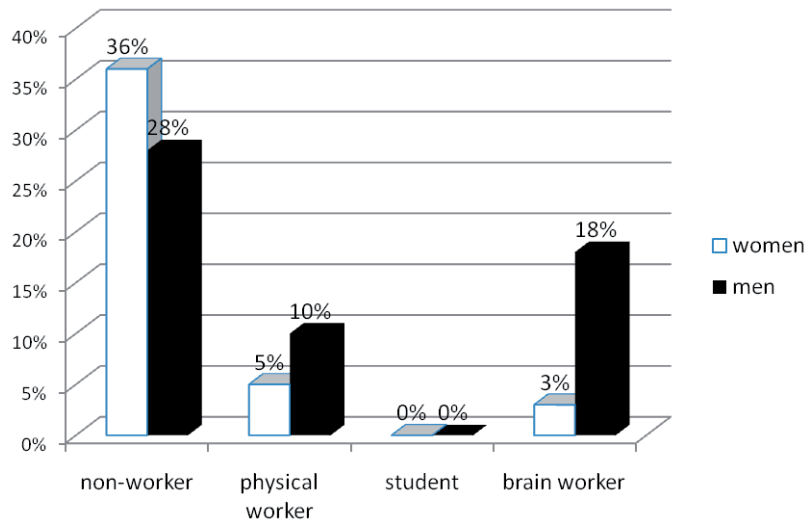


Figure 3. The prevalence of NAFLD depending on gender and occupational activity.
Rycina 3. Częstość występowania NAFLD w zależności od płci oraz rodzaju aktywności zawodowej.

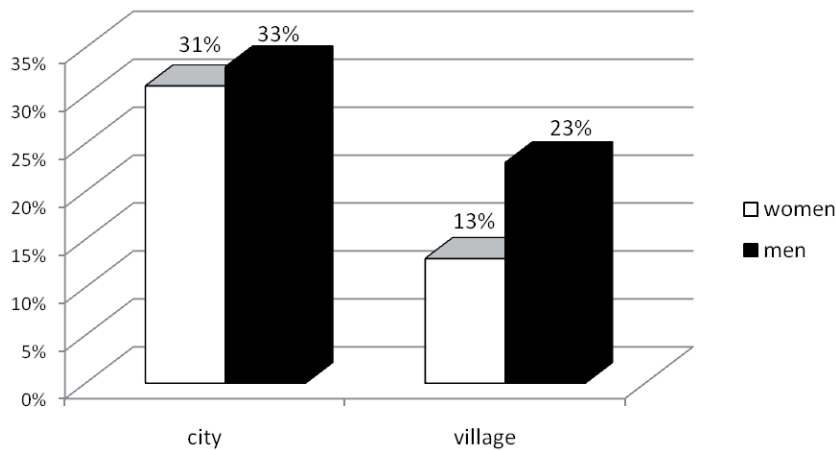


Figure 4. The prevalence of NAFLD depending on gender and dwelling place.
Rycina 4. Częstość występowania NAFLD w zależności od płci oraz miejsca zamieszkania.

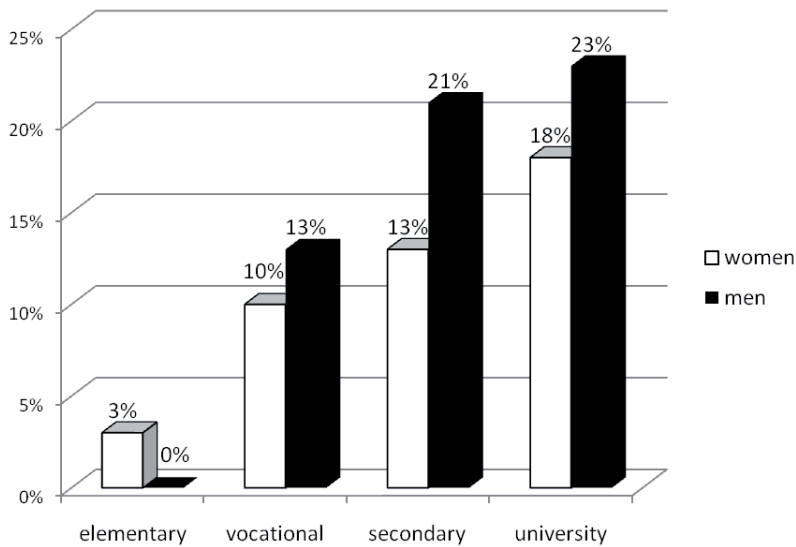


Figure 5. The level of education of patients with NAFLD.
Rycina 5. Rodzaj wykształcenia pacjentów z NAFLD.

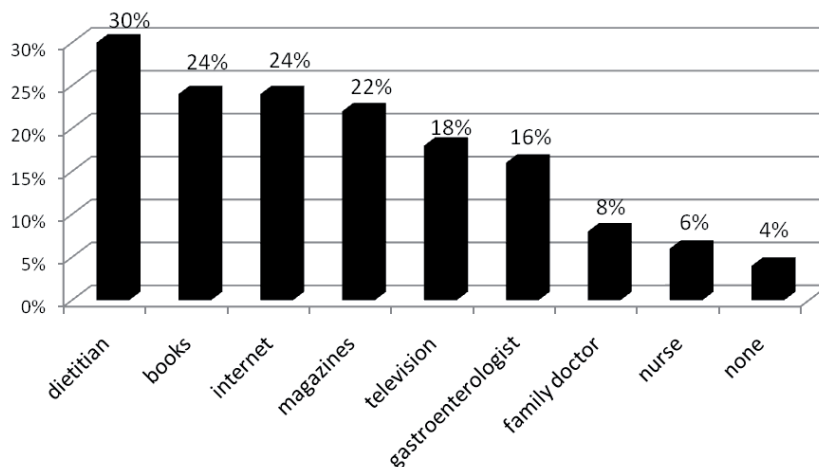


Figure 6. Sources of knowledge of nutritional recommendations in obesity and NAFLD among obese patients with NAFLD and without fatty liver.

Rycina 6. Źródła czerpania wiedzy na temat zaleceń żywieniowych w otyłości i NAFLD wśród osób otyłych z NAFLD oraz bez cech stłuszczenia wątroby.

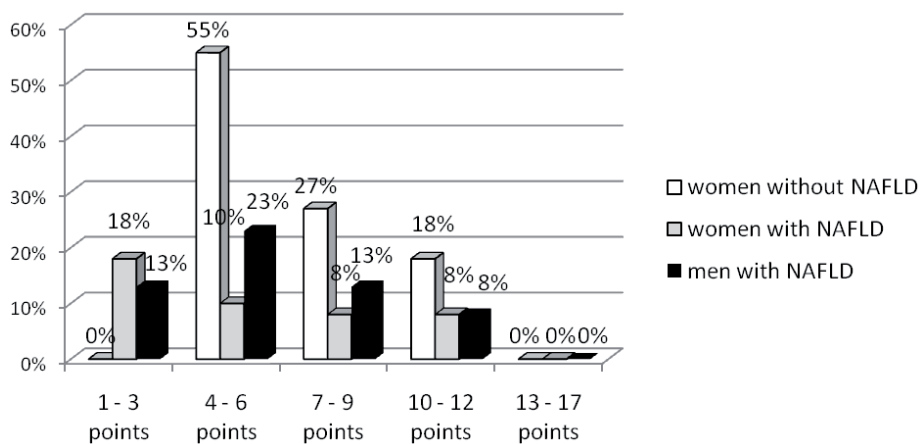


Figure 7. The number of scored points from the test with a high degree of complexity among patients with NAFLD and without fatty liver.

Rycina 7. Liczba punktów uzyskana z testu o wysokim stopniu trudności wśród pacjentów z NAFLD oraz bez cech stłuszczenia wątroby.

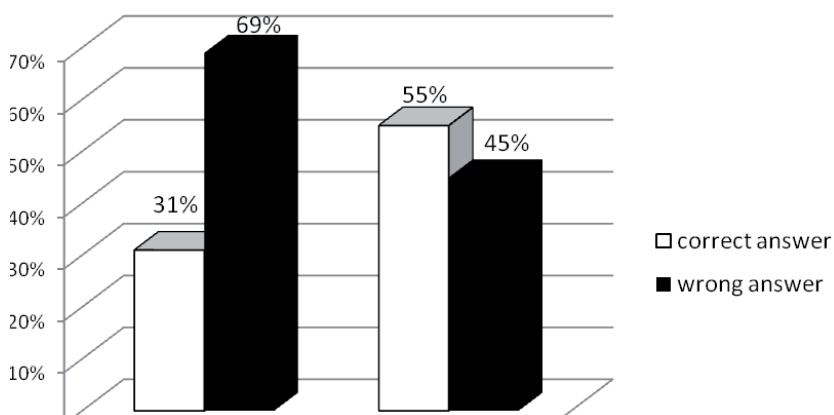


Figure 8. The knowledge of Body Mass Index among obese patients with NAFLD and without fatty liver.

Rycina 8. Znajomość pojęcia wskaźnika masy ciała u osób z NAFLD oraz bez cech stłuszczenia wątroby.

knowledge. Both in a group of patients who declared that have high level of knowledge and in a group of patients who declared that have low level of knowledge, the number of scored points was the same (table 4). It pointed out that respondents were unable to assess appropriately their own level of knowledge of dietary recommendations.

Noteworthy is the fact, that the majority of patients with NAFLD did not know the notion of Body Mass Index (BMI) (figure 8). Considering the knowledge of Glycemic Index (GI) the majority of patients with NAFLD as well as without fatty liver were not able to choose correct answer (figure 9).

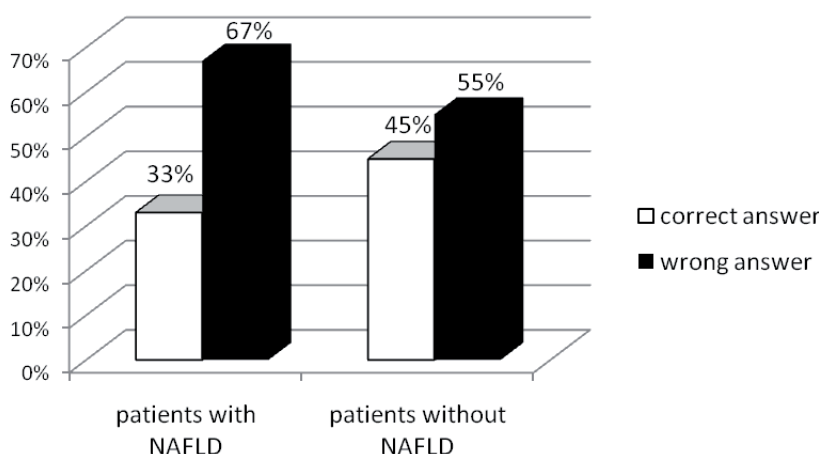


Figure 9. The knowledge of Glycemic Index among obese patients with NAFLD and without fatty liver.

Rycina 9. Znajomość pojęcia indeksu glikemicznego u osób z NAFLD oraz bez cech stłuszczenia wątroby.

Discussion

Nonalcoholic fatty liver disease is a significant clinical and social problem due to increasing number of patients who suffer from this condition. NAFLD may seem as a mild disorder because of the lack of distinct clinical symptoms but it can trigger serious consequences in form of nonalcoholic steatohepatitis (NASH), liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma [11, 16]. Explicit treatment standards for NAFLD are not available so the healing process relies on therapeutic action on all pathogenic components of this disorder [13]. The first line therapy for NAFLD is change of lifestyle including increase in physical activity and change of dietary habits. The management of NAFLD includes also alleviation of insulin resistance, application of hypolipidemic agents, antioxidants and anti inflammatory agents [17].

The prevalence of NAFLD among obese Polish patients equals 78%. Comparing to other nations, the frequency of NAFLD in American population is about 25–93% and in Japanese about 60% of obese people [18]. The lower percentage among Japanese population can be a result of different dietary habits. Diet rich in polyunsaturated fatty acids in form of saltwater fish, drinking green tea rich in bioflavonoids and consumption of soy-

bean high in isoflavones prevent from NAFLD and obesity development [19, 20]. Nonalcoholic fatty liver disease in a Polish population occurred more often among men which confirms the earlier proven fact that NAFLD appears 3–5 times more often among men. Male sex is independent risk factor of NAFLD development [11, 13].

Analysing the group of patients with NAFLD, 59% of cases were newly diagnosed which indicates that more importance is attached to diagnosis of metabolic disturbances including nonalcoholic fatty liver disease but on the other hand it can be also a result of westernization and therefore negative change in a lifestyle which leads

to development of metabolic disturbances. NAFLD was diagnosed more often among patients from city (64% of cases) which can be explained by the easier and more convenient access to diagnostic tests like ultrasound or magnetic resonance imaging. The majority of patients with NAFLD were unemployed (64%) and had university education (41%).

Alarming is the fact that only 30% of respondents pointed out dietitian as a source of knowledge of nutritional recommendations. Qualified and experienced dietitian should educate and advise people on rational diet to increase nutritional value of their daily diet and also teach how to compose meals beneficial in the treatment of metabolic disorders like NAFLD. Significant number of patients declared that they use internet and magazines as a source of information which is often misleading.

Obese patients with NAFLD as well as without fatty liver did not possess sufficient knowledge of nutrients contained in certain products and did not know their influence on the course of NAFLD and obesity. Respondents had basic knowledge of culinary techniques, but they were not aware of the harmful impact of excessive amounts of fructose included in jams, honey and home-made compotes on the process of disease [5, 21]. The majority did not have knowledge that consuming oligo-

fructose contained in chicory, asparagus and artichoke can be beneficial for them due to their minimizing effects on the level of triglycerides and glycaemia [22, 23].

It was noted that the majority of patients did not know their body mass index which made them unable to control their own body mass. On the other hand, ignorance of glycemic index notion causes that respondents were incapable of preparing adequate and balanced meals. Knowledge of glycemic index and its application in daily practice can prevent from NAFLD development. Valtueina proved that consumption of products with high glycemic index leads to increase in total fat content and raises triglycerides level [24].

Lifestyle alteration including nutritional education is the essence of the treatment of metabolic disorders. Patients with NAFLD as well as with obesity should obtain adequate and reliable information in response to healthy products choice, knowledge of nutrients included in various food types and their impact on the course of NAFLD and obesity. Need for education especially of people with lower level of education cannot be overlooked. More attention should be paid to the education of people at the level adjusted to their own abilities. Nutritional education should be introduced immediately at the time of obesity diagnosis in order to prevent from development of metabolic complications like NAFLD. Doctors of various medical specialties should bear in mind that for successful education process of the patient crucial role is played by inner motivation as well as active patients commitment. Patient should be positively motivated in order to achieve therapeutic success.

Conclusion

The number of patients with obesity and related metabolic disorders is increasing rapidly worldwide. The frequency of NAFLD among obese Polish people equals 78%. Due to lack of exact treatment standards for NAFLD, lifestyle alteration including increase in physical activity and dietary modifications plays important role in a prevention and treatment of NAFLD. The patient's knowledge of nutritional recommendations together with products choice, nutrients content in certain products and their impact on obesity and NAFLD course is insufficient. Ignorance of basic notion related to body mass control and preparation of proper well-balanced meal is alarming. It is essential to raise awareness among obese people of the influence of their lifestyle on their state of health and to accommodate the level of knowledge of nutritional recommendations to their own abilities.

Abbreviations

NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease; BMI: body mass index; NASH: nonalcoholic steatohepatitis.

Competing Interests

No author has any conflicts of interest.

Authors' Contributions

AK and HSK designed this research and were responsible for the statistical analysis. All authors have taken part in interpretation of results. All authors analysed and contributed to the preparation of this manuscript.

References

1. Byrne C., Olufadi R. Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Science*. 2009;116:539–564.
2. Vos M.B. Nutrition and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10:308–315.
3. Barshop N.J., Francis C.S. Nonalcoholic fatty liver disease as a comorbidity of childhood obesity. *Ped Health*. 2009;3:271–281.
4. Vizzutti F., Provenzano A. Curcumin limits the fibrogenic evolution of experimental steatohepatitis. *Lab Invest*. 2010;90:104–115.
5. Abid A., Taha O. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J Hepatol*. 2009;51:918–924.
6. Goncalves D.C., Lira F.S. Conjugated Linoleic Acid: good or bad nutrient. *Diabetol Metabol Syndr*. 2010;2(62):1–5.
7. Wang C.L., Liang L. Effect of lifestyle intervention on non-alcoholic fatty liver disease in Chinese obese children. *World J Gastroenterol*. 2008;14(10):1598–1602.
8. Tacikowski T., Ciok J. Niealkoholowe stłuszczenie wątroby – pozornie błahy problem. *Terapia*. 2006;180:35–38.
9. St. George A., Bauman A. Effect of a lifestyle intervention in patients with abnormal liver enzymes and metabolic risk factor. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:399–407.
10. Tacikowski T., Nowicka G. Wpływ diety bogatostłuszczonej i podawania rozyglitazonu na profil lipidowy, insulinooporność i rozwój stłuszczenia wątroby. *Pol Arch Med Wew*. 2005;113(3):213–222.
11. York L.W., Puthalapattu S. Nonalcoholic fatty liver disease and low-carbohydrate diets. *Annu Rev Nutr*. 2009;29:365–379.
12. Dudzik D., Knaś M. Niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NASH) – patogeneza, diagnostyka, leczenie. *Med Sci Hepatol*. 2008;8:48–58.
13. Raszeja-Wyszomirska J., Ławniczak M. Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby – nowe spojrzenie. *Pol Merk Lek*. 2008;24(144):568–571.
14. Donnelly K.L., Smith C.I. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005;115:1343–1351.
15. Ouyang X., Cirillo P. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;48:993–999.
16. Moschen A.R., Tilg H. Nutrition in pathophysiology and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:620–625.
17. Oh M.K., Winn J. Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:503–522.
18. Nieminen P., Mustonen A.M. Fatty acid composition and development of hepatic lipidosis during food deprivation – mustelids as a potential animal model for liver steatosis. *Exp Biol Med*. 2009;234(3):278–286.

19. Erba D., Riso P. Effectiveness of moderate green tea consumption on antioxidative status and plasma lipid profile in humans. *J Nutr Bio.* 2005;16(3):144–149.
20. Sonoda T., Nagata Y. A case control study of diet and prostate cancer in Japan: possible protective effect of traditional Japanese diet. *Cancer Sci.* 2004;95(3):238–242.
21. Nseir W., Nassar F. Soft drinks consumption and nonalcoholic fatty liver disease. *W J Gastroenterol.* 2010;16(21):2579–2588.
22. Parnell J.A., Reimer R.A. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1751–1759.
23. Cani P.D., Knauf C. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide. 1 receptor. *Diabetes.* 2006;55:1484–1490.
24. Valtuena S., Pellegrini N. Dietary glycemic index and liver steatosis. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:136–142.

Adres do korespondencji:

Angelika Kargulewicz
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Metabolicznych i Dietetyki
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań
e-mail address: angelikak610@gmail.com

MONIKA DERDA¹, EDWARD HADAŚ¹, BARBARA THIEM², WALDEMAR JERZY WOJT¹,
AGNIESZKA WOJTKOWIAK-GIERA¹, MARCIN CHOLEWIŃSKI¹, ŁUKASZ SKRZYPCZAK¹

TANACETUM VULGARE L. JAKO ROŚLINA O POTENCJALNYCH WŁAŚCIWOŚCIACH LECZNICZYCH W ACANTHAMOEBA KERATITIS

TANACETUM VULGARE L. AS A PLANT WITH POTENTIAL MEDICINAL PROPERTIES FOR ACANTHAMOEBA KERATITIS

¹ Katedra i Zakład Biologii i Parazytologii Lekarskiej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. biol. Anna C. Majewska
² Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej i Biotechnologii Roślin
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. farm. Jaromir Budzianowski

Streszczenie

Wstęp. Wrotycz pospolity, znany pod łacińską nazwą jako *Tanacetum vulgare* L. charakteryzuje się długą historią swojego użycia w medycynie ludowej. Leczenie pełzakowego ziarniniakowego zapalenia rogówki oka jest bardzo trudne i nie zawsze skuteczne. Stosuje się w nim oprócz antybiotyków, zapobiegających dalszym następstwom uszkodzenia tkanki, związki, które mają działanie pełzakobójcze lub pełzakostatyczne.

Cel. Ze względu na potencjalnie silne właściwości toksyczne składników chemicznych wrotyczu, postanowiono przebadać etanolowe ekstrakty tej rośliny jako potencjalny środek stosowany zewnętrznie w leczeniu zarażenia pełzakami wolno żyjącymi w szczególności w leczeniu *Acanthamoeba keratitis*.

Metodyka. Wpływ substancji leczniczych uzyskanych z roślin testowano in vitro na szczepie 309 *Acanthamoeba castellanii* – patogenicznym dla myszy, izolowanym ze środowiska, oraz szczepie *Acanthamoeba* sp. – patogenicznym dla człowieka, izolowanym z przypadku *Acanthamoeba keratitis*.

Wyniki. Stwierdzono, że ekstrakty alkoholowe sporządzone z około 25 mg wysuszonego wrotycza pospolitego w 1 ml roztworu posiadają właściwości terapeutyczne przeciw patogenicznym i niepatogenicznym szczepom *Acanthamoeba* spp. i mogłyby być stosowane jednocześnie z antybiotykami w kombinowanej terapii pełzakowego zapalenia rogówki (AK).

Wnioski. Ekstrakty roślinne mogą być wykorzystane w połączeniu z antybiotykami w leczeniu zapalenia rogówki oka wywołanego przez *Acanthamoeba*.

SŁOWA KLUCZOWE: *Tanacetum vulgare* L., *Acanthamoeba* sp., akantameboza, leczenie.

Summary

Introduction. Tansy is the common name for the flowering plant species known as *Tanacetum vulgare* L. from Asteraceae. This plant has a long history of folk medicinal use. *Acanthamoeba keratitis* can be extremely difficult and not effective to treat. In this situation treatment with antibiotic may be very helpful. It is very important to prevent damage to the tissue using the compounds, which have a amoebakilling or a amoebaestatic activity.

Aim. *T. vulgare* contains chemical substances with toxic properties therefore the aim of our study was to examine the ethanol extracts of tansy as potential external therapeutical substances in treatment of *Acanthamoeba keratitis*.

Material and methods. Effect of medicinal substances (extracts) from plants were tested in vitro on *Acanthamoeba castellanii* 309. This strain is pathogenic for mice and isolated from the environment. Another of *Acanthamoeba* spp. is pathogenic for humans and isolated from the case of *Acanthamoeba keratitis*.

Results. Based on our results we may confirm that the ethanol extracts prepared from approximately 25 mg of dried tansy common in 1 ml solution have therapeutic properties against pathogenic and nonpathogenic of *Acanthamoeba* spp. strains.

Conclusions. The extracts of plant could be used in combination with antibiotics in therapy of *Acanthamoeba keratitis* (AK).

KEY WORDS: *Tanacetum vulgare* L., *Acanthamoeba* sp., acanthamoebosis, treatment.

Wstęp

Wrotycz pospolity (*Tanacetum vulgare* L.), bylina należąca do rodziny Asteraceae, podrodziny Asteroideae, plemienia Anthemide to roślina lecznicza mająca długą historię zastosowania w medycynie ludowej. Jest to silnie

aromatyczna roślina, o korzennym zapachu, podobnym do aromatu pokrewnego, leczniczego gatunku – *T. parthenium* L. Okazy tej rośliny osiągają wysokość do 160 cm; silne łodygi zakończone są złocistożółtymi kwiatami zebranymi w koszyczki. Gatunek występuje w naturalnym środowisku w umiarkowanych strefach półkuli

północnej. Jego zasięg obejmuje Europę i Azję Środkową, aż po Daleki Wschód i Syberię. Do Azji Wschodniej, Ameryki Północnej i krajów arktycznych wrotycz został zawleczony. W Polsce pospolity jest na nizinach, rośnie na brzegach rzek, wzdłuż poboczy dróg, brzegów lasów i zarośli oraz na otwartych przestrzeniach. Ta mrozoodporna bylina, znana również jako roślina ozdobna, rozmnaża się z nasion i przez podział korzeni [1].

Surowcem leczniczym wrotyczu pospolitego są części nadziemne rośliny – kwitnące ziele i kwiaty (koszyczki) – *Tanacetum herba* i *Tanacetum flos*. Ziele wrotyczu zawiera do 0.6% oleju lotnego, a kwiaty od 1 do 1,5% olejku, którego głównym składnikiem jest toksyczny β -tujon (około 70%), kamfora, borneol, α -pinen, 1,8-cyneol, umbelloni, sabinen. Stwierdzono zasadnicze różnice w składzie metabolitów wtórnych tej rośliny w zależności od lokalizacji geograficznej. Znanych jest dziesięć ras chemicznych wrotyczu różniących się składem frakcji olejku eterycznego, w którym kamfora jest najczęściej pojawiającym się komponentem. Niektóre chemotypy nie zawierają toksycznego β -tujonu [2, 3]. Inne składniki surowców to terpenoidy: α -amaryna i β -amaryna, laktony seskwiterpenowe, głównie gorzka tanacetyna i arbuskulina-A, także gerkakren D i krispolid [4], steroidy – β -sitosterol, kampesterol, stigmasterol i cholesterol oraz flawonoidy: pochodne kwercetyny i luteoliny oraz akacetyna [5], kwas kawowy, garbniki, kwas askorbinowy i sole mineralne [3, 5, 6, 7, 8]. Biologiczne i lecznicze działanie przypisane tej roślinie spowodowane jest głównie obecnością β -tujonu, ale laktony seskwiterpenowe również wpływają na aktywność surowca [9]. Wrotycz pospolity dzięki swoim właściwościom stosowany był jako *stomachicum* i *tonicum* oraz jako środek przeciworobaczy do zwalczania robaków obłych w układzie pokarmowym (na glisty i owsiki), wiatropędny i przeciwskurczowy [3]. Zgodnie z tradycją ziele wrotycza było używane jako środek leczniczy w zaburzeniach żołądkowych, stosowany zewnętrznie przynosił ulgę przy naciągnięciu ścięgien i bólach reumatycznych. Surowiec, jak i jego przetwory straciły obecnie znaczenie w lecznictwie. Wyciąg alkoholowy z kwiatów, wchodzący w skład płynu Artemisol, obecnie stosowany jest tylko zewnętrznie we wszawicy i świerzbie. Preparat przeciw wszawicy zawiera zarówno α -tujon (z piołunu), jak i β -tujon z wrotycza. W związku z możliwością działania toksycznego, wrotycz pospolity jest rzadko używany, ponieważ nawet zewnętrzne zastosowanie tego zioła niesie ze sobą ryzyko intoksykacji. Wrotycz pospolity dzięki swojemu silnemu zapachowi jest wykorzystywany jako naturalny środek (repellent) odstraszający owady [10].

Ze względu na potencjalnie silne właściwości toksyczne związków chemicznych wrotyczu postanowiono przebadać etanolowe ekstrakty z surowca, zakładając możliwość stosowania zewnętrznego tej rośliny jako potencjalnego środka w leczeniu zarażenia pełzakami wolno żyjącymi, w szczególności w leczeniu *Acanthamoeba keratitis*.

Pełzaki wolno żyjące z rodzaju *Acanthamoeba* stanowią czynnik etiologiczny przewlekłego pełzakowego

ziarniniakowego zapalenia mózgu (granulomatous amebic encephalitis – GAE), zapalenia rogówki oka (amebic keratitis – AK), zapalenia płuc (amebic pneumonitis – AP), jak również zmian w innych narządach człowieka i zwierząt.

Acanthamoeba keratitis (AK) pełzakowe zapalenie rogówki jest chorobą rzadką, spowodowaną inwazją różnych gatunków *Acanthamoeba*. Do roku 1997 odnotowano 700 przypadków zachorowania [11]. W ostatnich latach liczba odnotowanych zarażeń szybko rośnie na całym świecie. Dane z okulistycznych laboratoriów diagnostycznych w USA wskazują, że roczna liczba przypadków stopniowo zwiększa się od 22 w 1999 r. do 43 w 2003 r., z wyraźnym początkiem wzrostu w 2004 r. (93 przypadków), które trwały do 2007 r. (170 przypadków) [12]. Do dnia dzisiejszego przybliżona liczba przypadków przekracza kilka tysięcy. Większość z nich jest związana z użyciem twardych lub miękkich soczewek kontaktowych.

Leczenie pełzakowego ziarniniakowego zapalenia rogówki oka jest bardzo trudne i nie zawsze skuteczne. Stosuje się w nim oprócz antybiotyków, które zapobiegają dalszemu uszkodzeniu tkanki, związki mające działanie pełzakobójcze lub pełzakostatyczne. Są to często substancje o działaniu silnie drażniącym i toksycznym, stosowane do dezynfekcji [13, 14].

Material i metody

Części nadziemne (kwitnące ziele) wrotycza pospolitego (*Tanacetum vulgare* L.) zebrano z naturalnego stanowiska – przydrożnego rowu w okolicach Zalasewa (Swarzędz, Poznań). Okazy zielnikowe oznaczono i zdeponowano w Herbarium Katedry i Zakładu Botaniki Farmaceutycznej i Biotechnologii Roślin Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Wysuszony i rozdrobniony materiał roślinny w ilości 10 g ekstrahowano w 150 ml etanolu w aparacie Soxhleta (około 30 cykli). Uzyskany ekstrakt filtrowano, a następnie odparowywano w podciśnieniu do sucha. Suchą pozostałość rozpuszczono na gorąco w wodzie destylowanej.

Wpływ roślinnego ekstraktu testowano *in vitro* na szczepie 309 *Acanthamoeba castellanii* – patogeniczny dla myszy, izolowany ze środowiska [15], oraz szczepie Ograbek *Acanthamoeba* sp. (patogenicznym dla człowieka, izolowanym z przypadku *Acanthamoeba keratitis* – szczep własny nieopisany). Patogeniczność pełzaków sprawdzono na myszach szczepu BALB/c, opierając się na procedurze opisanej przez Kasprzaka i Mazura [15] oraz Mazura [16].

Pełzaki hodowano w płynnych kulturach aksenicznych zawierających 2% Bacto Casiton (Difco) i 10% surowicy końskiej normalnej, według procedury opisanej przez Cervę [17] oraz na podłożu stałym NN (non-nutrient agar) zawierającym 2% nie odżywczy agar Difco wylany na płytki Petriego o średnicy 80 mm i pokryty 0,5 ml zawiesiny żywych bakterii *Enterobacter aerogenes*.

Do aksenicznej hodowli pełzaków (5×10^4 komórek/ml) dodawano ekstrakt w stężeniach przeliczonych na 10, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100 mg suchej masy rośliny w 1 ml. Przyrost liczby pełzaków badano w 4 dniu fazy logarytmicznej hodowli, stosując komorę hemocytometryczną Thoma. Kontrolę stanowiła hodowla pełzaków bez badanego ekstraktu. Współczynnik IC_{50} oznacza najniższe stężenie badanej substancji, które hamuje wzrost pełzaków w 50%.

Drugim sposobem badania działania ekstraktów z materiału roślinnego była metoda oparta na hodowli pełzaków na NN agarze, na którym umieszczano krążki z bibuły filtracyjnej nasyczonej roztworem ekstraktu sporządzonym z 50 lub 100 mg suchej masy/ml. Kontrolę stanowiły krążki nasyczone jałową wodą. Obserwowano wpływ ekstraktu na wzrost i migrację pełzaków przez 7–14 dni.

Wyniki

Tabela 1. przedstawia współczynnik terapeutyczny IC_{50} wyznaczony dla ekstraktu uzyskanego z wrotycza pospolitego. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że ekstrakt uzyskany z 25 mg suchej rośliny zawieszony w 1 ml wody hamuje wzrost pełzaków w 50%. Wyniki badań są identyczne dla obu badanych szczepów *Acanthamoeba* spp.

Badania wpływu ekstraktów na hodowle agarowe wykazały zahamowanie wzrostu i migracji pełzaków w stężeniu 100 mg/ml. W przypadku szczepu niepatogenicznego *Acanthamoeba* ekstrakty hamują nawet encystację. Na rycinie 1 przedstawiono zahamowanie migracji i wzrostu pełzaków w strefie działania ekstraktu.

Tabela 1. Współczynnik terapeutyczny IC_{50} wyznaczony dla różnych stężeń etanolowego ekstraktu z *Tanacetum vulgare* L. (wrotycz pospolity)

Table 1. Therapeutic index IC_{50} determined for different concentrations of ethanol extract of *Tanacetum vulgare* L.

Stężenie ekstraktu*	% hamowania wzrostu pełzaków**
10 mg/ml	27
20 mg/ml	41
25 mg/ml	50
30 mg/ml	58
40 mg/ml	66
50 mg/ml	72
75 mg/ml	82
100 mg/ml	95

* Ekstrakt uzyskany z podanej ilości suchej masy rośliny.

** Wartości zaokrąglono do pełnego procenta. Błąd oznaczenia $\pm 5\%$, $n = 8$.

Dyskusja

Pełzaki wolno żyjące należące do rodzaju *Acanthamoeba* są organizmami występującymi powszechnie w otaczającym środowisku człowieka. Żywią się bakteriami, grzybami i innymi cząsteczkami stałymi i są

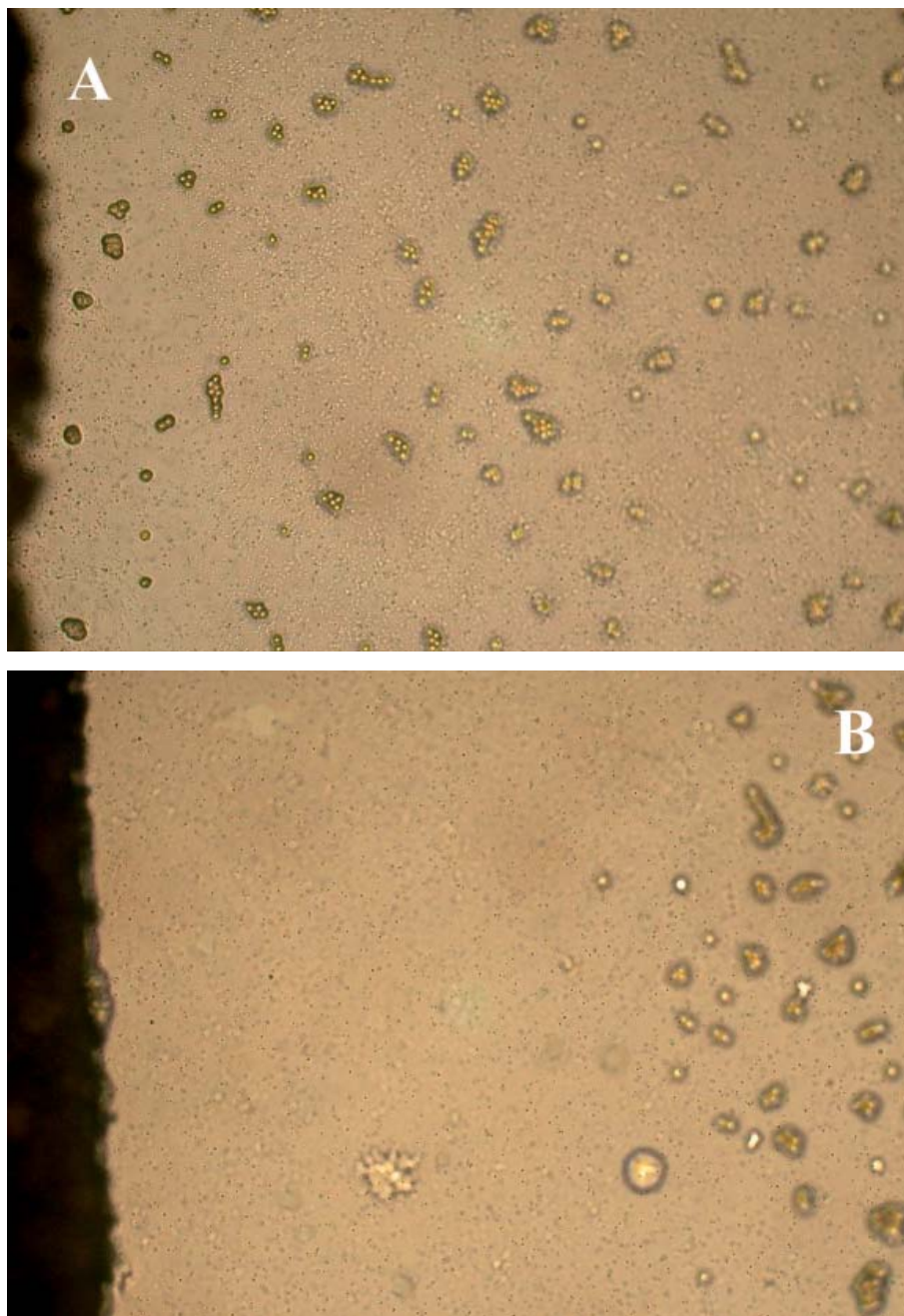
doskonale dostosowane do środowiska [18]. Organizmy te są znajdowane w próbkach gleby, powietrza, w zbiornikach wody słodkiej i słonej na wszystkich kontynentach, a ponadto w urządzeniach klimatyzacyjnych, w wodzie wodociągowej, prysznicach, urządzeniach sanitarnych, basenach kąpielowych, dializatorach, płynach do soczewek kontaktowych i zakażonych hodowlach tkankowych. Trofozoity i cysty pełzaków są wykrywane w osadach oceanicznych, w wodzie mineralnej butelkowanej, jak również w wymazach z błony śluzowej jamy nosowej i gardła [19, 20, 21, 22]. Pierwsze sugestie wskazujące, że pełzaki te mogą wywołać choroby u człowieka pochodzą z roku 1958 z USA [23, 24]. Obecnie ludzkie przypadki pełzakowego ziarniniakowego zapalenia mózgu, zapalenia rogówki oka, zapalenia płuc i skóry są notowane na całym świecie [12, 25, 26, 27, 28].

Kliniczne objawy ziarniniakowego zapalenia mózgu u człowieka (GAE) charakteryzują się silnym bólem głowy, zaburzeniami neurologicznymi, takimi jak: halucynacje, dezorientacja i zaburzenia wzrokowe; wysoką gorączką oraz śpiączką [11]. Zapalenie rogówki oka (AK) charakteryzuje się silnymi bólami oka, światłowstrętem i krwawymi wybroczynami [27]. W płucach pełzaki wywołują liczne ogniska zapalenia (AP) z wysiękiem płynu surowiczego zawierającego trofozoity i cysty [29]. Zmiany skórne mają charakter licznych, mniej lub bardziej rozległych owrzodzeń. Wszystkie infekcje są zazwyczaj przewlekłe [30, 31].

Chemoterapia w przypadkach inwazji *Acanthamoeba* sp. stanowi ogromny problem. Większość inwazji kończy się śmiertelnie. Zanotowano zaledwie kilka przypadków skutecznej chemoterapii w bardzo wczesnym stadium rozpoznania zarażenia i przy zastosowaniu bardzo toksycznych leków używanych zazwyczaj do dezynfekcji; np. pochodnych chloroheksydyny [14, 32, 33]. Większość terapeutyków w późnych stadiach zarażenia jest nieskuteczna [34, 35, 36, 37, 38].

Szerokie zastosowanie terapeutyków w AK jest niekwestionowane, jednakże większość leków wykazuje wysoką toksyczność dla człowieka, wywołując reakcje niepożądane. Z tego powodu poszukuje się alternatywnych propozycji nadających się do zastosowania w przypadku AK, będącej przyczyną wysokiej śmiertelności.

Od kilku lat wzrosło zainteresowanie roślinami, których metabolity wtórne mogą wykazywać potencjalne właściwości przeciwpierwotniakowe. Nasze wcześniejsze badania aktywności przeciwko *Acanthamoeba* sp. *in vitro* i *in vivo* dotyczyły ekstraktów z wybranych roślin leczniczych takich jak: malina moroszka (*Rubus chamaemorus*), ołownik łatkowaty (*Pueraria lobata*), nawłoc pospolita (*Solidago virgaurea*) i nawłoc wąskolistna (*Solidago graminifolia*) [39]. W piśmiennictwie pojawia się coraz więcej publikacji o przeciwpęczakowym działaniu różnych gatunków roślin i substancji roślinnych. Badane były m.in. orzech ziemny (*Arachis hypogaea* L.), ostryż długi (*Curcuma longa* L.), lilia piaskowa (*Pancreatum maritimum* L.) [40]. Ostatnio wykazano, że wiele gatunków roślin leczniczych posiada amebobójcze lub amebostatyczne działanie przeciwko trofozoitom



Rycina 1. Zahamowanie migracji pełzaków w hodowli na NN agarze pod wpływem ekstraktu z *Tanacetum vulgare* L (wrotycza pospolitego). A) Kontrola. B) Hodowla z krążkiem bibuły nasączonej ekstraktem (ciemne pole). Powiększenie 100x.

Figure 1. Inhibition of amoebae's migration in culture on NN agar under the influence of extract of *Tanacetum vulgare* L. A) Control. B) The culture containing paper disc soaked in the extract (dark field). Magnification: 100x.

i cystom *Acanthamoeba castellani in vitro* [41, 42, 43]. Rośliny takie mogłyby znaleźć potencjalne zastosowanie w leczeniu akantamebozy. Badania nasze wskazują, że również ekstrakty etanolowe z *Tanacetum vulgare* L. mogłyby być stosowane w leczeniu miejscowym w kombinowanej terapii z antybiotykami. Testy oparte na hodowli pełzaków na NN agarze, na którym umieszczano krążki z bibuły nasyczonej roztworem ekstraktu

wskazują, że substancje obecne w ekstrakcie nie tylko hamują wzrost, ale również migrację pełzaków.

Z leków pochodzenia naturalnego korzystano już dużo wcześniej w przypadku różnych chorób pasożytniczych [34, 35, 36, 37, 44]. Laktony seskwiterpenowe, charakterystyczne dla rodziny *Asteraceae*, są związkami o różnorodnej strukturze. Z szerokiej aktywności farmakologicznej tej grupy związków wymienić można m.in.

właściwości przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, owadobójcze i przeciwpierwotniakowe [45–46]. Ich przeciwpierwotniakowy potencjał obrazuje artemizyna, antymalaryczny lek o dużym znaczeniu klinicznym, izolowany z chińskiej rośliny *Artemisia annua* i kilka innych laktonów seskwiterpenowych [45]. Wykazano, że gwajanolidy z pokrewnego gatunku *Tanacetum parthenium* wykazują aktywność przeciw lejszmaniową [47]. Pomyślnie próby zastosowania substancji zawartych we wrotyczu i w połączeniu z benznidazolami wykorzystano w terapii przeciwko *Trypanosoma cruzi* [48] i *Leishmania amazonensis* [47].

W przypadkach zarażenia ludzi *Acanthamoeba* sp., kombinowana terapia w połączeniu ze standardowym antybiotykiem byłaby na pewno bardziej skuteczna niż terapia samym, pojedynczym lekiem. Wiele bowiem leków posiada właściwości pełzakostatyczne, lecz nie posiada właściwości pełzakobójczych. Niektóre leki są zabójcze dla trofozoitów, ale nie są skuteczne w przypadku cyst. Jak do tej pory nie znaleziono skutecznych leków w obu przypadkach (cyst i trofozoitów). Badania skuteczności działania ekstraktów roślinnych *in vitro* i *in vivo* na *Acanthamoeba* sp. i w akantamebozie są kontynuowane.

Piśmiennictwo

- Nowiński M. Dzieje upraw i roślin leczniczych. PWRiL, Warszawa. 1980.
- Héthelyi E., Tétényi P., Kettenes-van den Bosch J.J. *et al.* Essential oils of five *Tanacetum vulgare* genotypes. *Phytochem.* 1981;20(8):1847–1850.
- Barnes J., Anderson L. A., Phillipson J.D. *Herbal Medicines. A guide for healthcare professionals.* Pharmaceutical Press. 2 ed., London. 2002, 460–461.
- Yunusov A.I., Sidiyakin G.P., Nigmatullaev A.M. Sesquiterpene lactones of *Tanacetum vulgare*. *Chem Nat Comp.* 1979, 15, 1, 88–89.
- Kurkina A.V., Khusainova A.I., Daeva E.D. *et al.* Flavonoids from *Tanacetum vulgare* flowers. *Chem Nat Comp.* 2011;47(2):284–285.
- Kohlmünzer S. *Farmakognozja*, PZWL Warszawa, 2001.
- Williams C.A., Harborne J.B., Geiger H. *et al.* The flavonoids of *Tanacetum parthenium* and *T. vulgare* and their anti-inflammatory properties. *Phytochem.* 1999;51(3):417–423.
- Duke J. A., Buts-Godwin M. J., du Cellier J. *et al.* *Handbook of medicinal herbs.* CRC Press. 2002; s. 277–278.
- Rodríguez E., Dillon M.O., Mabry T.J. *et al.* Dermatologically active sesquiterpene lactones in trichomes of *Parthenium hysterophorus* L. (Compositae). *Experientia.* 1976 32;2:236–238.
- Ożarowski A. *Ziołolecznictwo. Poradnik dla lekarzy.* PZWL, Warszawa. 1976.
- Martinez A.J., Visvesvara G.S. Free-living, amphizoic and opportunistic amebas. *Brain Pathol.* 1997;7(1):583–598.
- Yoder J.S., Verani J., Heidman N. *et al.* *Acanthamoeba* keratitis: the persistence of cases following a multistate outbreak. *Ophthalmic Epidemiol.* 2012;19(4):221–225.
- Kitagawa K., Nakamura T., Takahashi N. *et al.* A novel combination treatment of Chlorohexidine gluconate, natamycin (pimaricin) and debridement for a *Acanthamoeba* keratitis. *Jpn J Ophthal.* 2003;47(6):616–617.
- Seal D.V. *Acanthamoeba* keratitis update-incidence, molecular epidemiology and new drugs for treatment. *Eye.* 2003;17(8):893–905.
- Kasprzak W., Mazur T. Free living amoebae isolated from waters frequented by people in the vicinity of Poznań, Poland. Experimental studies in mice on the pathogenicity of the isolates. *Z Tropenmed Parasitol.* 1972;23(4):391–398.
- Mazur T. Występowanie *Naegleria fowleri* w środowisku wolnym i właściwości biologiczne izolowanych szczepów. *Wiad Parazytol.* 1984;30(1):3–35.
- Červa L. Amoebic meningoencephalitis: axenic culture of *Naegleria*. *Science.* 1969;163:576.
- Khan N. A. *Acanthamoeba: Biology and Pathogenesis.* Caister Academic Press, Norfolk UK; 2009.
- De Jonckheere J. F. Ecology of *Acanthamoeba*. *Rev Infect Dis.* 1991;13(supl. 5):385–387.
- Mergeryan H. The prevalence of *Acanthamoeba* in the human environment. *Rev Infect Dis.* 1991;13(supl. 5):390–391.
- Szenasi Z., Endo T., Yagita K. *et al.* Isolation, identification and increasing importance of „free-living” amoebae causing human disease. *J Med Microbiol.* 1998;47(1):5–16.
- Visvesvara G.S., Stehr-Green J. Epidemiology of free-living amoeba infections. *J Protozool.* 1990;37(4):25–33.
- Culbertson C.G., Smith J.W., Minner J.R. Experimental infection of mice and monkeys by *Acanthamoeba*. *Am J Pathol.* 1959;35(1):185–197.
- Fowler M., Carter R.F. Acute pyogenic meningitis probably due to *Acanthamoeba* sp. a preliminary report. *Br Med J.* 1965;2(5464):740–742.
- Marciano-Cabral F., Puffenbarger R., Cabral G. The increasing importance of *Acanthamoeba* infections. *J Eucaryot Microbiol.* 2000;47(1):29–36.
- Marciano-Cabral F., Cabral G. *Acanthamoeba* spp. As agents of disease in humans. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(2):273–307.
- Wanachiwanawin D., Booranapong W., Kosrirukvongs P. Clinical features of *Acanthamoeba* keratitis in contact lens wearers and non-wearers. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2012;43(3):549–556.
- Kao P.M., Hsu B.M., Chen N.H. *et al.* Isolation and identification of *Acanthamoeba* species from thermal spring environments in southern Taiwan. *Exp Parasitol.* 2012;130(4):354–358.
- Vernon S.E., Acar B.C., Pham S.M. *et al.* *Acanthamoeba* infection in lung transplantation: report of a case and review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2005;7(3–4):154–157.
- Paltiel M., Powell E., Lynch J. *et al.* Disseminated cutaneous acanthamebiasis: a case report and review of the literature. *Cutis.* 2004;73(4):241–248.
- Galarza C., Ramos W., Gutierrez E.L. *et al.* Cutaneous acanthamebiasis infection in immunocompetent and immunocompromised patients. *Int J Dermatol.* 2009;48(12):1324–1329.
- Kitagawa K., Nakamura T., Takahashi N. *et al.* A novel combination treatment of Chlorohexidine gluconate, natamycin (pimaricin) and debridement for a *Acanthamoeba* keratitis. *Jpn J Ophthalmol.* 2003;47(6):616–617.

33. Polat Z.A., Vural A. Effect of combined chlorhexidine gluconate and neosporin on experimental keratitis with two pathogenic strains of *Acanthamoeba*. *Parasitol Res.* 2012;110(5):1945–1950.
34. Dougherty P.J., Binder P.S., Mondino B.J. *et al.* *Acanthamoeba* sclerokeratitis. *Am J Ophtalmol.* 1994;117(4):475–479.
35. Ficker L., Seal D., Warhurst D. *et al.* *Acanthamoeba keratitis* – resistance to medical therapy. *Eye.* 1990;4(6):835–838.

Adres do korespondencji:

dr Monika Derda
Katedra i Zakład Biologii i Parazytologii Lekarskiej
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. Fredry 10
61-701 Poznań
tel.: 61 854 62 37
fax: 61 854 62 31
e-mail: mderda@ump.edu.pl

Piśmiennictwo, pozycje 36–48 dostępne u autorów.

SŁAWOMIRA DRZYMAŁA-CZYŻ^{1,2}, TOMASZ BANASIEWICZ³, STANISŁAW WALAS⁴, MICHAŁ DREWS³, JAROSŁAW WALKOWIAK^{1,2}

WPLYW SUPLEMENTACJI KWASEM DOKOZAHEKSAENOWYM NA STĘŻENIE PIERWIASTKÓW ŚLADOWYCH U SZCZURÓW ZE STANEM ZAPALNYM ZBIORNIKA JELITOWEGO

TRACE ELEMENTS AND DHA SUPPLEMENTATION IN RAT POUCHITIS

¹ Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. Małgorzata Bruska

² Katedra Pielęgniarstwa

Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Prezydenta Stanisława Wojciechowskiego w Kaliszu

Kierownik Katedry: prof. dr hab. Witold Woźniak

³ Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. med. Michał Drebs

⁴ Zakład Chemii Analitycznej, Wydział Chemii

Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. Paweł Kościelniak

Streszczenie

Wstęp. Zabieg proktokolektomii odtwórczej wiąże się z całkowitym usunięciem jelita grubego. Możliwość występowania stanu zapalnego zbiornika, wytworzonego z końcowego odcinka jelita cienkiego i stosowana w celu jego łagodzenia suplementacja kwasami z rodziny n-3 może predysponować do wystąpienia niedoborów ustrojowych pierwiastków śladowych. W dostępnej literaturze brak jest danych dotyczących oceny wpływu podaży kwasu dokozaheksaenowego (DHA) na zasoby ustrojowych pierwiastków śladowych.

Cel. Celem pracy było określenie wpływu suplementacji DHA na zasoby ustrojowe pierwiastków śladowych u szczurów poddanych zabiegowi proktokolektomii odtwórczej z indukowanym stanem zapalnym.

Material i metoda. Zabieg proktokolektomii odtwórczej z wytworzeniem zbiornika jelitowego wykonano u 24 szczurów rasy Wistar. Trzy tygodnie po operacji indukowano stan zapalny zbiornika. Następnie zwierzęta randomizowano do 3 równolicznych podgrup (grupa kontrolna i dwie grupy suplementowane) żywionych semisyntetyczną dietą bez lub z dodatkiem DHA (podawanego w niskiej lub wysokiej dawce – 250 mg i 500 mg/szczura/dobę; grupa ND i WD). Po zakończeniu sześciotygodniowego reżimu żywieniowego dokonano oceny wątrobowych stężeń wybranych mikroelementów (Zn, Cu, Co, V, Mn, Se) z zastosowaniem spektrometru mas z jonizacją w plazmie sprzężonej indukcyjnie.

Wyniki. Stężenie wanadu oraz manganu [$\mu\text{g/g}$] było istotnie mniejsze w grupie WD niż w grupie kontrolnej (mediana {zakres}: 0,008 {0,007–0,013} vs. 0,014 {0,010–0,020}; 6,29 {4,43–8,99} vs. 9,02 {6,35–12,63}, $p < 0,01$ i $p < 0,01$). Stężenie pozostałych pierwiastków śladowych nie różniło się istotnie statystycznie między analizowanymi grupami.

Wnioski. Suplementacja DHA u szczurów poddanych zabiegowi proktokolektomii odtwórczej z aktywnym stanem zapalnym zbiornika jelitowego może wpływać na selektywne zaburzenia wchłaniania pierwiastków śladowych.

SŁOWA KLUCZOWE: proktokolektomia odtwórcza, stan zapalny, pierwiastki śladowe, kwas dokozaheksaenowy.

Summary

Introduction. The procedure of restorative proctocolectomy is associated with a removal of the colon and implies the possibility of potential complications, pouchitis being one of the most frequent. Supplementation of n-3 fatty acids reduces inflammatory and destructive processes. Supplementation and pouchitis together can lead to systemic shortages of micronutrients. However, there is no data on the influence of docosahexaenoic acid (DHA) supplementation on trace elements in pouchitis.

Aim. Therefore, in the present study we aimed to assess the effect of DHA supplementation on the status of micronutrients in rats with pouchitis.

Material and method. Restorative proctocolectomy with the construction of intestinal J-pouch was performed in twenty-four Wistar rats. Three weeks after the surgery, pouchitis was induced. Then animals were randomly divided into control and supplementation groups, receiving respectively semi-synthetic diet with or without DHA (in a lower or higher dose: 250mg and 500mg/rat/day, respectively LD and HD groups) for a period of 6 weeks. Liver concentrations of selected micronutrients (Zn, Cu, Co, V, Mn, Se) were measured in both groups six weeks later, using inductively coupled plasma mass spectrometry.

Results. Vanadium and manganese concentrations [$\mu\text{g/g}$] were statistically lower in WD rats than in controls (median {range}: V – 0.008 {0.007 – 0.013} vs. 0.014 {0.010 – 0.020}; Mn – 6.29 {4.43 – 8.99} vs. 9.02 {6.35 – 12.63}, $p < 0.01$ and $p < 0.01$, respectively). Liver concentrations of the other micronutrients did not differ between the study and the control groups.

Conclusion. In conclusion, it seems that DHA supplementation in rats with restorative proctocolectomy and acute pouchitis can lead to a significant deficiency of micronutrients.

KEY WORDS: restorative proctocolectomy, pouchitis, trace elements, docosahexaenoic acid.

Wstęp i cel

Pierwiastki śladowe stanowią dużą grupę pierwiastków chemicznych występujących w żywej materii w stężeniach poniżej 1000 ppm (< 0,1%). Grupa ta licząca ponad 60 pierwiastków obejmuje składniki chemiczne o bardzo zróżnicowanych właściwościach biochemicznych. Niektóre z nich (np. cynk, miedź, selen, mangan) stanowią marker stanu odżywienia organizmu. Zasoby ustrojowe pierwiastków zależą nie tylko od odpowiedniej podaży z dietą, ale także od ich prawidłowego wchłaniania i wydalania [1, 2]. W przebiegu chorób układu trawiennego niejednokrotnie dochodzi do patologicznych zmian morfologii i czynności przewodu pokarmowego, w wyniku których absorpcja pierwiastków może być upośledzona [1, 3]. Potencjalnym przykładem może być stan zapalny zbiornika jelitowego wytworzony w wyniku proktokolektomii odtwórczej.

Częstość występowania stanu zapalnego błony śluzowej zbiornika jelitowego może utrzymywać się na bardzo wysokim poziomie. Problem ten dotyczy nawet do 60% pacjentów poddanych proktokolektomii odtwórczej z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [4, 5]. Dlatego poszukuje się nowych metod łagodzenia stanu zapalnego zbiornika jelitowego. Coraz częściej podejmuje się próby suplementacji kwasami z rodziny n-3. Pozytywny wpływ podaży kwasu dokozaheksaenowego (ang.: docosahexaenoic acid; DHA) sugerowany jest m.in. w nieswoistych zapaleniach jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna) [6, 7, 8]. Działanie DHA jest wielokierunkowe, obejmuje m.in. wypieranie kwasu arachidonowego (ang.: arachidonic acid; AA) z błon komórkowych tkanek (ze zmniejszeniem produkcji cytokin prozapalnych) oraz inaktywowanie jądrowego czynnika transkrypcyjnego (ang.: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; NF-κB) i zahamowanie indukcji genów aktywujących stan zapalny. Działanie przeciwzapalne wykazują także pochodne DHA – rezolwiny serii D, protektyny oraz marezyny [9, 10, 11, 12].

W literaturze dostępnych jest bardzo niewiele danych dotyczących wpływu podaży kwasów tłuszczowych na zasoby ustrojowe pierwiastków śladowych u chorych ze zbiornikami jelitowymi. Mollard i wsp. w modelu zwierzęcym (prosięta) wykazali, że suplementacja AA i DHA (większa dawka spośród trzech badanych) doprowadziła do zmian ustrojowych zasobów cynku i wapnia, pozostając bez wpływu na ogólny stan odżywienia zwierząt (długość i masa ciała) [13]. Tym samym można oczekiwać, że nie tylko stan zapalny, ale również ewentualna podaż nienasyconych kwasów tłuszczowych może modyfikować ustrojowe zasoby pierwiastków śladowych.

Wyniki wcześniejszego badania własnego, przeprowadzonego na grupie szczurów ze stanem zapalnym zbiornika jelitowego, ale nie poddanych żadnej suplementacji potwierdziły, że zapalenie może prowadzić do powstawania selektywnych niedoborów mikroelementów [14]. W badaniu tym wykazano, że stężenie miedzi, kobaltu oraz selenu było statystycznie mniejsze w grupie

szczurów z nasilonym stanem zapalnym zbiornika niż w grupie z łagodną postacią zapalenia i w grupie kontrolnej, w której zabieg proktokolektomii odtwórczej nie był wykonany.

Celem pracy było określenie wpływu suplementacji DHA na zasoby ustrojowe pierwiastków śladowych u szczurów poddanych zabiegowi proktokolektomii odtwórczej z wyindukowanym stanem zapalnym.

Material i metody

Zabieg proktokolektomii odtwórczej z wytworzeniem zbiornika jelitowego wykonano u 24 szczurów rasy Wistar. Po pierwszej dobie głodówki (wyłączna podaż 8% roztworu glukozy), zwierzęta otrzymywały bezbłonnikową, półsyntetyczną dietę AIN-93, w ilości wzrastającej w ciągu 10 dni, odpowiednio od 5, 8, 10 i 12 g/d w kolejnych dobach, aż do 25 g/d. Przez kolejne 11 dni utrzymywano karmienie szczurów tą dietą w ilości do 25 g/d. Następnie wywołano stan zapalny zbiornika, w tym celu w ciągu kolejnych 7 dni wszystkim zwierzętom podawano paszę AIN-93 wzbogaconą w błonnik (w ilości wzrastającej, 1% w pierwszym dniu, 2% w drugim, aż do maksymalnie 4% zawartości).

W kolejnym etapie badania zwierzęta podzielono na 3 równoliczne podgrupy (po 8 szczurów w każdej – grupa kontrolna i dwie grupy suplementowane). Zwierzęta karmiono *ad libitum* okres 6 tygodni paszą półsyntetyczną AIN-93, która bez dodatków podawana była zwierzętom z grupy kontrolnej (K – grupa kontrolna). Natomiast szczury z grup badanych otrzymywały tę samą dietę zmodyfikowaną pod względem ilości dodawanego DHA (Laborest Italia SpA, Mediolan, Włochy):

- grupa WD (WD – wysoka dawka) – DHA w dawce 500 mg/szczura/dobę (dodatkowo witamina E w dawce 0,016 g/kg diety),
- grupa ND (ND – niska dawka) – DHA w dawce 250 mg/szczura/dobę (dodatkowo witamina E w dawce 0,011 g/kg diety).

Po zakończeniu zaplanowanego okresu karmienia zwierzęta uśmiercono, a następnie wykonano ich sekcję. W zabezpieczonych biopatach wątroby dokonano oceny ustrojowych zasobów pierwiastków śladowych.

Po oznaczeniu zawartości suchej masy pobranych biopatów wątroby, przeprowadzono ich mineralizację „na mokro” przy użyciu stężonego 65% kwasu (Supapur, Merck, Darmstadt, Niemcy). Zawartości pierwiastków śladowych w przygotowanych mineralizatach dokonano przy użyciu spektrometru mas z jonizacją w plazmie sprzężonej indukcyjnie (ang.: *inductively coupled plasma mass spectrometry*, ICP-MS; aparat: ELAN DRC, Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts, USA) [15]. ICP-MS jest techniką, w której wykorzystuje się pomiar intensywności strumienia jonów powstałych w plazmie. Wytworzone w sprzężonej indukcyjnie plazmie jony są następnie rozdzielane za pomocą analizatora mas ze względu na ich wartość stosunku masy do ładunku. Próbkę analizowaną są w postaci ciekłej za pomocą systemu wprowadzającego składającego się z rozpylacza i komory mgielnej.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej. Dla otrzymanych wyników podano mediany oraz zakresy wartości. W porównaniu wyników między grupami zastosowano test Kruskala-Wallisa. Hipotezy weryfikowano na poziomie istotności 0,05.

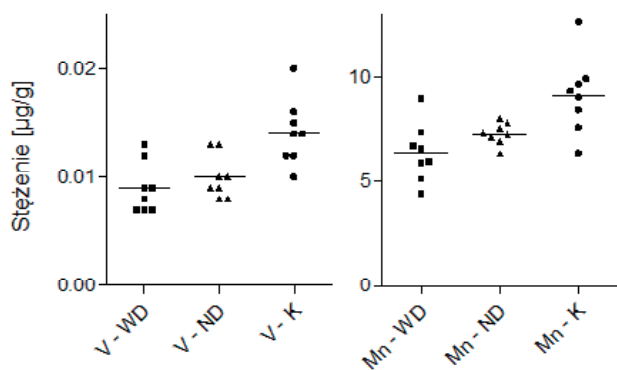
Na przeprowadzenie wszystkich powyżej opisanych badań uzyskano zgodę Lokalnej Komisji Bioetycznej nr 42/2006 z dn. 17.10.2006 r.

Wyniki

W Tabeli 1 przedstawiono charakterystykę stężeń badanych pierwiastków śladowych w wątrobach szczurów. Stężenie wanadu oraz manganu było istotnie mniejsze w grupie WD niż w grupie kontrolnej (rycina 1). Dla pozostałych badanych pierwiastków nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Tabela 1. Wątrobowe stężenia pierwiastków śladowych w analizowanych grupach
Table 1. Liver concentrations of trace elements in the study groups

Pierwiastek	Stężenie wątrobowe [$\mu\text{g/g}$] Mediana (Zakres)			Istotność statystyczna
	WD	ND	K	
Zn	90,15 (51,47 – 134,70)	91,37 (75,78 – 187,55)	69,02 (33,39 – 127,91)	n.s.
Cu	6,94 (5,89 – 10,65)	7,25 (5,16 – 10,30)	6,98 (3,02 – 14,32)	n.s.
Co	0,54 (0,37 – 0,78)	0,53 (0,48 – 0,63)	0,59 (0,49 – 0,63)	n.s.
V	0,008 (0,007 – 0,013)	0,009 (0,008 – 0,013)	0,014 (0,010 – 0,020)	WD vs K $p < 0,01$
Mn	6,29 (4,43 – 8,99)	7,29 (6,34 – 8,02)	9,02 (6,35 – 12,63)	WD vs K $p < 0,01$
Se	1,06 (0,74 – 1,30)	1,30 (0,29 – 1,64)	1,27 (1,22 – 1,68)	n.s.



Rycina 1. Wątrobowe stężenia wanadu i manganu w grupach w analizowanych grupach.

Figure 1. Liver concentrations of vanadium and manganese in the study groups.

Dyskusja

Coraz częściej w celu złagodzenia stanów zapalnych podejmuje się próby suplementacji kwasami z rodziny n-3 [6, 7, 8]. Przeciwwzapalne działanie tych kwasów jest wielokierunkowe. Podaż DHA powoduje wzrost jego stężenia w tkankach; w ten sposób DHA wypiera AA z błon komórkowych tkanek [6]. Dodatkowo, jego podaż znamienne obniża stężenie bardzo silnych cytokin prozapalnych (LTB₄, PGE₂), pochodnych kwasów rodziny n-6 [16]. Wykazano również, że DHA ma zdolność do inaktywowania jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B. Zaktywowany NF- κ B indukuje tran-

skrypcję genów aktywujących stan zapalny, odpowiedź immunologiczną lub proces apoptozy. Przeciwwzapalne działanie DHA polega na zahamowaniu jego aktywacji [9]. Co więcej, pochodne DHA wykazują także działanie przeciwwzapalne. Rezolwiny, protektyny i marezyny, powstające w procesie biosyntezy transkomórkowej, hamują wydzielanie cytokin prozapalnych oraz stymulują aktywność fagocytarną makrofagów, przyczyniając się do ustąpienia reakcji zapalnej [9, 10, 11, 12].

We wcześniejszym badaniu własnym wykazano, że występowanie nasilonego stanu zapalnego zbiornika jelitowego u szczurów poddanych zabiegowi proktokolektomii odtwórczej może prowadzić do powstawania selektywnych niedoborów pierwiastków śladowych. Wątrobowe stężenia miedzi, kobaltu i selenu były większe w grupie kontrolnej (bez zabiegu) i w grupie z łagodną postacią stanu zapalnego zbiornika jelitowego niż w grupie zwierząt z nasilonym stanem zapalny zbiornika jelitowego [14].

W obecnym badaniu stężenia manganu i wanadu w wątrobie były większe w kontrolnej niż w grupie WD. A interpretacja otrzymanych wyników jest niezwykle trudna. W światowej literaturze brak jest kompleksowych danych oceniających wpływ podaży substancji o działaniu przeciwwzapalnym (kwasy tłuszczowe rodziny n-3) na zasoby ustrojowe pierwiastków śladowych. Mollard i wsp. – w badaniu oceniającym wpływ podaży AA i DHA na metabolizm wapnia u prosiąt – wykazała, że wdrożona modyfikacja żywieniowa doprowadziła do zmian ustrojowych zasobów nie tylko wapnia, ale i cynku [13]. Po 15 dniach suplementacji odnotowano

większe stężenia wapnia (o 1,9%) oraz mniejsze stężenia cynku (o 8,6%) w popiele kości udowej prosiąt otrzymujących AA i DHA niż u zwierząt z grupy kontrolnej. Warto zauważyć, że opisywany efekt obserwowano tylko w przypadku największej dawki kwasów tłuszczowych (spośród 3 zastosowanych). Analizując powyższe wyniki należy jednak zwrócić uwagę, że zwierzęta karmiono mieszaniną kwasów z dwóch przeciwstawnych rodzin (n-6 i n-3), a oznaczeń zasobów pierwiastków śladowych dokonano w innym materiale niż w opisywanym badaniu własnym.

Podsumowując należy stwierdzić, że suplementacja DHA u szczurów poddanych zabiegowi proktokolektomii odtwórczej ze stanem zapalnym zbiornika jelitowego może wpływać na ustrojowe zasoby pierwiastków śladowych. Jednakże określenie potencjalnego mechanizmu odpowiedzialnego za powyższy fakt wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Sandström B. Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br J Nutr.* 2001;85:181–185.
2. Serra-Majem L., Pfrimer K., Doreste-Alonso J. *et al.* Dietary assessment methods for intakes of iron, calcium, selenium, zinc and iodine. *Br J Nutr.* 2009;102:38–55.
3. Berdanier C.D. Absorption and metabolism W: Advanced nutrition micronutrients. CRP Press, Nowy Jork, 2000.
4. Pardi D.S., Sandborn W.J. Systematic review: the management of pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1087–1096.
5. Kuisma J., Nuutinen H., Luukkonen P. *et al.* Long term metabolic consequences of ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:3110–3116.
6. Calder P.C. Polyunsaturated fatty acids, inflammatory processes and inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52:885–897.
7. Camuesco D., Comalada M., Concha A. *et al.* Intestinal anti-inflammatory activity of combined quercitrin and dietary olive oil supplemented with fish oil, rich in EPA and DHA (n-3) polyunsaturated fatty acids, in rats with DSS-induced colitis. *Clin Nutr.* 2006;25:466–476.
8. Trebble T.M., Arden N.K., Wootton S.A. *et al.* Fish oil and antioxidants alter the composition and function of circulating mononuclear cells in Crohn disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1137–1144.
9. Denys A., Hichami A., Khan N.A. n-3 PUFAs modulate T-cell activation via protein kinase C-alpha and -epsilon and the NF-kappaB signaling pathway. *J Lipid Res.* 2005;46:752–758.
10. Sun Y.P., Oh S.F., Uddin J. *et al.* Resolvin D1 and its aspirin-triggered. 17R epimer. Stereochemical assignments, anti-inflammatory properties, and enzymatic inactivation. *J Biol Chem.* 2007;282:9323–9334.
11. Clish C.B., O'Brien J.A., Gronert K. *et al.* Local and systemic delivery of a stable aspirin-triggered lipoxin prevents neutrophil recruitment in vivo. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96:8247–8252.
12. Marcheselli V.L., Hong S., Lukiw W.J. *et al.* Novel docosanoids inhibit brain ischemia-reperfusion-mediated leukocyte infiltration and pro-inflammatory gene expression. *J Biol Chem.* 2003;278:43807–43817.
13. Mollard R.C., Weiler H.A. Dietary arachidonic acid and docosahexaenoic acid elevate femur calcium and reduce zinc content in piglets. *Pediatr Res.* 2006;60:418–422.
14. Drzymała-Czyż S., Banasiewicz T., Walas S. *et al.* Trace elements and rat pouchitis. *Acta Biochim Pol.* 2012;59:599–601.
15. Olivares J.A. Inductively coupled plasma-mass spectrometry. *Methods Enzymol.* 1988;158:205–222.
16. Simopoulos A.P. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr.* 2002;21:495–505.

Adres do korespondencji:

Sławomira Drzymała-Czyż
I Katedra Pediatrii
Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych
ul. Szpitalna 27/33, 60–572 Poznań
tel.: 61 848 05 80, 61 848 33 62
e-mail: slawomiradrzymala@wp.pl

PAULINA KOMASIŃSKA¹, BARBARA DRECKA¹, MONIKA STARCZEWSKA²,
BOGNA MALENDOWICZ-MAJOR², HELENA SKRZYPEK², BARBARA STEINBORN²

DIAGNOSTYKA I SEMIOLOGIA PSYCHOGENNYCH NAPADÓW NIEPADACZKOWYCH U DZIECI I MŁODZIEŻY

DIAGNOSIS AND SEMIOLOGY OF PSYCHOGENIC NONEPILEPTIC SEIZURES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

¹ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurologii Wieku Rozwojowego
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. n. med. Barbara Steinborn, prof. UM

Streszczenie

Wstęp. Psychogenne napady niepadaczkowe (psychogenic nonepileptic seizures – PNES) to napadowe zmiany zachowania lub świadomości bez wykładników napadów padaczkowych w badaniu elektroencefalograficznym (EEG).

Cel. Celem pracy była ocena metod diagnostycznych i semiologii PNES u dzieci i młodzieży.

Material i metoda. W wyselekcjonowanej grupie znalazło się 401 pacjentów Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, którym przeprowadzono badania wideo-EEG z powodu okresowo pojawiających się napadowych zaburzeń zachowania lub świadomości w celu różnicowania ich z padaczką. Aby sprowokować napad zastosowano próbę placebo w postaci nasączonego wodą gazika przykładanego do przedramienia i sugestii, że będzie podany lek wyzwole wystąpienie stanu napadowego. Dodatkowo w przypadku gdy napad nie wystąpił przeprowadzono test trudnych pytań.

Wyniki. Z 401 badanych dodatkowo na próbę placebo lub test trudnych pytań odpowiedziało 195 (48,6%) chorych. U każdego z zakwalifikowanych pacjentów zarejestrowano jeden napad, który zaliczono do jednego z poniższych typów: rytmiczny (7,6%), hiperkinetyczno-hipermotoryczny (0,5%), złożony (3,0%), dialektyczny (5,6%), aura niepadaczkowa (67%) i mieszany (11,7%) [1, 5].

Wnioski. Dokładna ocena semiologii i klasyfikacja PNES może pomóc w lepszym różnicowaniu z napadami padaczkowymi oraz pozwoli na unikanie błędów diagnostycznych, które mogą mieć bardzo poważne skutki dla zdrowia i życia dzieci.

SŁOWA KLUCZOWE: padaczka, napady, psychogenne napady niepadaczkowe (PNES), wideo-EEG.

Summary

Introduction. Psychogenic non-epileptic seizures (PNES) are paroxysmal changes in behavior or consciousness without exponents of seizures in the electroencephalographic examination (EEG).

Aim. Aim of this study was to evaluate the diagnostic and PNES semiology in children and adolescents.

Material and method. In the group of 401 patients of the Department of Developmental Neurology at Poznan University of Medical Sciences, the video-EEG study was performed due to periodically appearing behavioral or consciousness changes and to differentiate them from epilepsy. To provoke the attack, a placebo in the form of water-soaked gauze was applied to the forearm, and the suggestion was made that the medicine will be given to trigger the occurrence of an attack. In addition, if the attack did not happen, the difficult questions test was performed.

Results. 195 (48.6%) out of 401 patients positively answered to placebo test or to difficult questions test. One seizure for each patient was recorded qualifying for one of the following types: rhythmic (7.6%), hiperkinetic-hipermotoric (0.5%), complex (3.0%), dialeptic (5.6%), non-epileptic aura (67%) and mixed (11.7%) [1, 5].

Conclusion. Accurate assessment and classification of PNES semiology can help in better differentiation of epileptic seizures and will allow to avoid diagnostic errors which can have very serious and grave consequences for the health and lives of children.

KEY WORDS: epilepsy, seizures, psychogenic nonepileptic seizures (PNES), video-EEG.

Wstęp

Psychogenne napady rzekomopadaczkowe (PNR) lub psychogenne napady niepadaczkowe (ang. PNES – psychogenic nonepileptic seizures) [1, 2] charakteryzują się napadowymi zmianami zachowania bądź zaburzeniami świadomości niezwiązanymi ze zmianami w zapisie elektroencefalograficznym (EEG) ani z wykładnikami

klinicznymi napadów padaczkowych. Napady te nie mają podłoża organicznego, natomiast występuje silna korelacja ze stanem psychoemocjonalnym pacjenta.

Rozpowszechnienie PNES jest oceniane na 2–33/100 000 [3]. Według danych polskich u 10 do 58% chorych na padaczkę mogą wystąpić również napady rzekomopadaczkowe [2]. Ustalenie prawidłowego rozpoznania w przypadku występowania PNES zajmuje średnio 7 lat

od wystąpienia pierwszych objawów choroby [4]. Spójna, jednolita klasyfikacja PNES byłaby cennym narzędziem diagnostycznym, ułatwiającym szybsze i pewniejsze postawienie klinicznego rozpoznania.

Seneviratne i wsp. [1] zaproponowali wyodrębnienie następujących typów napadów rzekomopadaczkowych u dorosłych:

1. Rytmiczne Napady Rzekomopadaczkowe, obejmowały zaburzenia ruchowe w postaci drżeń kończyn górnych, dolnych lub górnych i dolnych jednocześnie a także drżenia całego ciała, jak również ruchy gałek ocznych.
2. Hiperkinetyczno-Hipermotoryczne Napady Rzekomopadaczkowe, które charakteryzowały się gwałtownymi, dynamicznymi ruchami określonymi jako wyrzuty kończyn górnych i dolnych.
3. Złożone Ruchowe Napady Rzekomopadaczkowe, rozpoznawane były, gdy współistniały objawy z dwóch wyżej wymienionych grup np. drżenie, któremu towarzyszyły wyrzuty kończyn lub ruchy unoszenia miednicy, czy ruchy kończyn górnych i dolnych trudne do zaklasyfikowania do którejkolwiek z wymienionych grup.
4. Dialeptyczne Napady Rzekomopadaczkowe – diagnozowane u osób z chwilową utratą świadomości, w postaci omdlenia lub braku reakcji słownej na zadawane przez badającego pytania.
5. Aura Niepadaczkowa, najbardziej heterogenna grupa zaburzeń obejmująca dolegliwości podawane przez dzieci, a także ich zachowania emocjonalne i zgłaszane odczucia. Wśród najczęściej podawanych objawów były bóle i zawroty głowy.
6. Mieszane Napady Rzekomopadaczkowe charakteryzujące się występowaniem objawów z co najmniej dwóch wyżej przedstawionych typów.

Szabo i wsp. [5] opublikowali dane dotyczące populacji wieku rozwojowego, wykorzystując podział zaproponowany przez Seneviratne'a i wsp. [1].

Cel

Celem pracy była ocena przydatności systemu klasyfikacji PNES, opracowanego przez Seneviratne'a [1] i Szabo [5] dla dzieci i młodzieży, z zastosowaniem dodatkowego czynnika wyzwalającego napady, tj. placebo, który miałby ułatwiać różnicowanie napadów padaczkowych i rzekomopadaczkowych przy wykorzystaniu bazy wideo-elektroencefalograficznej.

Materiał i metody

Obserwacją zostali objęci pacjenci przyjmowani do Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego UM w Poznaniu celem diagnostyki różnicowej napadów padaczkowych i niepadaczkowych. Z grupy 401 dzieci (24% chłopcy, 76% dziewczynki, w wieku od 3–22 lat) poddanych badaniu wideo-EEG w okresie od grudnia 2008 do czerwca 2012 r., 195 dodatnio odpowiedziało na próbę placebo. Wyniki tych pacjentów zostały wyselekcjonowane i analizowane w niniejszym opracowaniu.

Przyjęto poniższe kryteria diagnostyczne PNES: (1) napad został zarejestrowany raz w czasie badania wideo-EEG, (2) EEG nie wykazywało odchylenia od normy poza dyskretnymi nieprawidłowościami w spoczynku bądź po próbie hiperwentylacji, (3) brak było alternatywnego neurologicznego podłoża występujących zaburzeń.

U pacjentów wykonano badanie wideo-EEG trwające średnio jedną godzinę z wykorzystaniem międzynarodowego systemu 10–20 i z użyciem elektrod grzybkowych. Zastosowano standardowe metody aktywacji: hiperwentylację, fotostymulację oraz w niektórych przypadkach deprywację snu z zastosowaniem metody prowokacji przy pomocy placebo oraz niekiedy z zastosowaniem testu trudnych pytań (w celu sprowokowania napadu psychogennego). Badania były przeprowadzone przy użyciu aparatury do badań EEG (firmy Elmiko i Grass) w Katedrze i Klinice Neurologii Wieku Rozwojowego. Świadomość i reaktywność pacjenta podczas napadów były oceniane przez licencjonowanych techników EEG i lekarzy neurologów. Niektórzy pacjenci pozostawali na leczeniu przeciwpadaczkowym z powodu rozpoznanej wcześniej padaczki.

Metoda prowokacji przy pomocy placebo była poprzedzona sugestią, że podawany lek zagranicznego pochodzenia zawsze wywołuje napad padaczkowy. Placebo w formie gazika nasączonego wodą do iniekcji było przykładane do przedramienia pacjenta. Niekiedy sugestia podania placebo wywoływała u niektórych pacjentów napady, zaś powtórne podanie placebo u innych powodowało ustąpienie napadu. W 7% przypadkach placebo nie poskutkowało, natomiast test trudnych pytań wywołał napad psychogeny niepadaczkowy (PNES).

Semiologia napadów była analizowana i poddana opracowaniu (baza danych programu Microsoft Excel). Posłużono się klasyfikacją zaproponowaną przez Seneviratne i wsp. [1], aby zakwalifikować napady do poszczególnych grup:

1. Rytmiczne Napady Rzekomopadaczkowe.
2. Hiperkinetyczno-Hipermotoryczne Napady Rzekomopadaczkowe.
3. Złożone Ruchowe Napady Rzekomopadaczkowe.
4. Dialeptyczne Napady Rzekomopadaczkowe.
5. Aura Niepadaczkowa.
6. Mieszane Napady Rzekomopadaczkowe.

Dodatkowo wyodrębniono następujące grupy pacjentów pod względem chorób towarzyszących:

1. Napady Rzekomopadaczkowe
2. Napady Rzekomopadaczkowe i Padaczkowe
3. Napady Rzekomopadaczkowe i Inne Choroby Współtowarzyszące
4. Napady Rzekomopadaczkowe, Napady Padaczkowe i Inne Choroby Współtowarzyszące.

Zgodę na wykorzystanie badań wideo-EEG i danych z dokumentacji medycznej w publikacji naukowej wyrazili rodzice wszystkich pacjentów przyjętych do Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego.

Wyniki

W badaniu poddano analizie dane 195 pacjentów z rozpoznaniem PNES. Średnia wieku w grupie badanej

wyniosła 14,2 lat w zakresie od 3–22 lat. Siedemdziesiąt dziewięć procent ($n = 154$) to chorzy płci żeńskiej. Większość badanych stanowili pacjenci, u których rozpoznano tylko jeden zespół neurologiczny w postaci PNES (80,5%). U 36 dzieci (18,5% badanych) napady o typie PNES współistniały ze zdiagnozowaną wcześniej padaczką lub innymi chorobami współtowarzyszącymi, przy czym u 13,3% badanych rozpoznano PNES i padaczkę, a u 5,2% PNES i inne choroby (Rycina 1). Najmniejszą grupę (1,0%) stanowili pacjenci z trzema rozpoznaniami: napady o typie PNES z towarzyszącą padaczką i innymi chorobami.

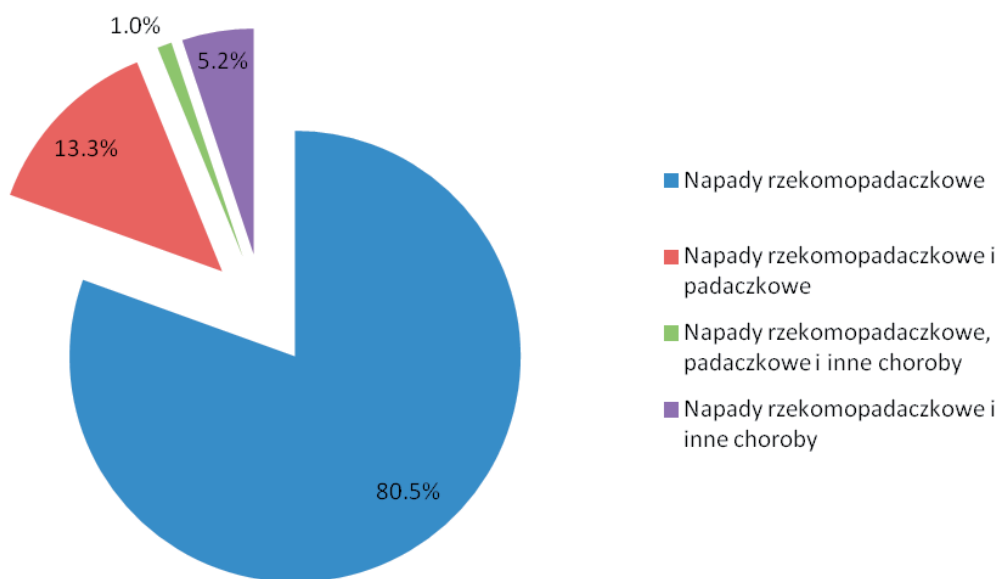
Wszystkie napady o typie PNES występujące po podaniu placebo zostały podzielone zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną przez Seneviratne i wsp. [1] na sześć typów opartych na manifestacji klinicznej. Spośród nich wyodrębniono 3 rodzaje napadów związanych z zaburzeniami ruchowymi, do których należą:

1. Rytmiczne napady rzekomo padaczkowe, które zdiagnozowano u 7,6% ($n = 15$) pacjentów. Ten typ zaburzenia obejmował chorych, u których po podaniu placebo występowały napady charakteryzujące się drżeniem kończyn, drżeniem całego ciała, ruchami gałek ocznych. Najczęstszą manifestację stanowiły drżenia kończyn górnych i dolnych, które wystąpiły u 7 z 15% badanych. Drżenia całego ciała dotyczyły 3 dzieci, ruchy gałek ocznych zaprezentowało 2 pacjentów. Najrzadziej obserwowano ruchy dotyczące tylko jednej kończyny. W dwóch przypadkach stwierdzono towarzyszącą objawom ruchowym duszność.
2. Hiperkinetyczno-hipermotoryczne napady PNES: wystąpiły u jednej chorej (tj. 0,5% badanych) u której doszło do dynamicznych wyrzutów kończyn górnych i dolnych.

3. Złożone ruchowe napady rzekomopadaczkowe obserwowano u 3,0% ($n = 6$) chorych. Tutaj zostały zakwalifikowane napady, w których współistniały co najmniej dwie postaci zaburzeń ruchowych, takie jak np. drżenia i wyrzuty kończyn górnych i dolnych czy wyrzuty kończyn górnych i dolnych skojarzone z unoszeniem miednicy i ruchami głowy. Dodatkowo wyróżniono grupę, w której wystąpiły trudne do oceny ruchy dotyczące jednocześnie obu kończyn górnych, dolnych i tułowia. U dzieci ze złożonym typem zaburzeń ruchowych rzadko spotykane były mioklonie. W tabeli nr 1 przedstawiono procentowy rozkład zaburzeń ruchowych podczas napadów PNES

Pozostałe trzy podgrupy zgodnie z podziałem wg Seneviratne i wsp. [1]. określono jako: 4) dialeptyczne napady rzekomopadaczkowe, 5) aura niepadaczkowa, 6) mieszane napady rzekomopadaczkowe. Zaburzenia te występowały w badanej grupie znacznie częściej, bo aż u 85,1%, w porównaniu do osób prezentujących zaburzenia ruchowe. Najpowszechniej prezentowane zostały objawy, które określono jako aura niepadaczkowa (u 67% obserwowanych). Typ ten rozpoznano u pacjentów zgłaszających po podaniu placebo dolegliwości i subiektywne odczucia bez uchwytnych, obiektywnych oznak widzialnych dla obserwatora. Pięćdziesiąt jeden (26,1%) dzieci skarżyło się na ból głowy występujący w różnych kombinacjach z objawami towarzyszącymi. Najczęściej bólowi głowy towarzyszyły zawroty głowy. Trzydziestu jeden badanych (15,9%) podawało ból głowy jako jedyny objaw. U 20 dzieci (10,2%) po podaniu placebo zaobserwowano również przeciwstawną reakcję w postaci zmniejszenia lub ustąpienia bólu głowy, który pojawił się wcześniej podczas badania wideo EEG.

Zaobserwowano zbliżoną częstość podawania przez chorych objawów w postaci duszności, drętwienia koń-



Rycina 1. Procentowy rozkład czterech podgrup pacjentów z PNES w zależności od występowania chorób towarzyszących.

Figure 1. Percentage of diseases in patients diagnosed with PNES.

czyn, złego samopoczucia, którym również towarzyszyły inne symptomy.

Siedmioro (3,5%) pacjentów zaprezentowało w czasie napadu zaburzenia emocjonalne w postaci płaczu, niepokoju, śmiechu na przemian z płaczem, przy czym najczęściej obserwowano płacz. Pacjenci zgłaszający objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności i ból brzucha stanowili najmniejszą grupę z rozpoznaniem aury niepadaczkowej.

Grupę badanych z krótkotrwałymi zaburzeniem świadomości, obejmującą omdlenia lub utratę kontaktu słownego w postaci braku udzielania odpowiedzi na pytania, określiliśmy zgodnie z Seneviratne i wsp. [1] jako typ dialeptyczny. Stanowił on 5,6% wszystkich typów napadów. U większości pacjentów nie stwierdzono towarzyszących zaburzeń ruchowych. Żaden z pacjentów nie zgłaszał dolegliwości, które wymieniono w opisie aury niepadaczkowej.

Pacjentów, u których w czasie napadu wystąpiły objawy z co najmniej dwóch przedstawionych powyżej typów, kwalifikowaliśmy do grupy zaburzeń mieszanych (11,7% wszystkich badanych). Zaobserwowaliśmy, że u chorych z tym rodzajem PNES najbardziej

powszechne jest współwystępowanie aury niepadaczkowej z typem rytmicznym (56% chorych).

Objawem dominującym w aurze niepadaczkowej był ból głowy, natomiast w typie rytmicznym – drżenie kończyn z przewagą kończyn górnych.

Siedmiu pacjentów nie udało się zakwalifikować do żadnego typu z powodu ujemnego wyniku próby z placebo lub nie podania placebo. Do sprowokowania napadu, użyliśmy testu trudnych pytań, który wyzwolił jeden z sześciu typów napadu psychogennej niepadaczkowej (PNES).

Porównując dwie najliczniejsze podgrupy tj. pacjentów z samymi napadami PNES (80,5% całej grupy) do grupy pacjentów z towarzyszącymi napadami padaczkowymi (13,3%), zaobserwowano, że w tzw. "czystych" PNES rzadziej zdarzają się napady ruchowe złożone i hiperkinetyczno-hipermotoryczne, w porównaniu do podgrupy napadów padaczkowych i PNES. W grupie PNES z kolei mniejszy udział ma aura niepadaczkowa i napady dialeptyczne. W dwóch pozostałych podgrupach, czyli podgrupie napadów PNES i współtowarzyszących innych chorób poza padaczką (10 osób) oraz podgrupie, w której obok napadów padaczkowych i PNES

Tabela 1. Zaburzenia ruchowe w PNES – rozkład procentowy w grupie badanych

Table 1. Motor dysfunctions in PNES –percentage in our cohort

	Typ rytmiczny n = 15 (7,6%)	Typ hiperkinetyczno-hipermotoryczny n = 1 (0,5%)	Typ złożony n = 6 (3,0%)
Drżenie kończyn górnych	1 (0,5%)	0	0
Drżenie kończyn górnych i dolnych	7 (3,5%)	0	1 (0,5%)
Drżenie kończyn dolnych	1 (0,5%)	0	1
Drżenie całego ciała	3 (1,5%)	0	0
Ruchy gałek ocznych	2 (1,0%)	0	0
Drżenia ustąpiły po ponownym podaniu placebo	2 (1,0%)		0
Towarzysząca duszność	2 (1,0%)	0	0
Gwałtowne wyrzuty kończyn górnych i dolnych	0	1 (0,5%)	2 (1,0%)
Unoszenie miednicy	0	0	1 (0,5%)
Ruchy głowy	0	0	1 (0,5%)
Mioklonie	0	0	1 (0,5%)
Ruchy kończyn i tułowia	0	0	1 (0,5%)
Średnia wieku	14,2	15	14,2

Tabela 2. Porównanie wyników pracy z badaniami na populacji dziecięcej Szabo i wsp., 2012 i populacji dorosłych Seneviratne i wsp., 2010

Table 2. Comparison between our results and results of Szabo *et al.*, 2012 and Seneviratne *et al.*, 2010

Porównanie	Nasze wyniki	Szabo i wsp., 2012	Seneviratne i wsp., 2010
Liczba pacjentów	195	27	61
Liczba PNES	195	275	330
Rytmiczne napady	7,6%	24%	46,7%
Hiperkinetyczno-hipermotoryczne napady	0,5%	0%	3,3%
Złożone napady ruchowe	3,0%	13%	10%
Napady dialeptyczne	5,6%	29%	11,2%
Aura niepadaczkowa	67,6%	28%	23,6%
Mieszane napady	11,7%	4%	5,2%
Emocje	10,7%	43%	Nie uwzględniono
Liczba kobiet	78,9%	78%	74%
Napady rzekomopadaczkowe + padaczkowe	13,3%	33%	13,1%

występują jeszcze inne choroby (2 osoby), wystąpiła wyraźna dominacja aury niepadaczkowej (odpowiednio 70% i 100%). Jednakże obie te podgrupy były mało liczne, co wpływa na powyższe wyniki.

Częstość poszczególnych typów napadów w zależności od płci badanych przedstawiono w tabeli nr 2.

Dyskusja

Spośród 401 dzieci, które zostały objęte badaniem wideo-EEG z podaniem placebo z powodu podejrzenia PNES, 195 odpowiedziało dodatnio, prezentując szeroki wachlarz objawów (47,9%). Siedemdziesiąt osiem i dziewięć dziesiątych procent (78,9%) pacjentów stanowiły dziewczęta. Podobna częstość została odnotowana w badaniach grupy pediatrycznej Szabo i wsp. [5] – (78%), jak i Lancmana i wsp. [6] – (74%). U 13,3% pacjentów napadom o typie PNES towarzyszyło rozpoznanie padaczki, dane te są zbliżone do badań Seneviratne i wsp. [1]. W ich obserwacjach padaczka i PNES zostały rozpoznane u 13,1% badanych [1]. Natomiast we wcześniej publikowanych badaniach na temat pacjentów w tej samej grupie wiekowej wskazano współistnienie tych dwóch zespołów chorobowych u 15–72% dzieci z PNES [7, 8, 9, 10, 11]. U 6,1% badanych pacjentów rozpoznano oprócz PNES inne choroby współistniejące.

Z psychiatrycznego punktu widzenia PNES jest heterogenną grupą zaburzeń związanych ze sferą psychiki. Jak zauważył Bowman [12] diagnoza PNES często koegzystuje z zaburzeniami nastroju, lękiem, zaburzeniami dysocjacyjnymi. Również w naszej grupie badani z rozpoznaniem PNES zgłaszali lub prezentowali po zastosowaniu placebo różne emocje z dominacją tych negatywnych. Dziesięć procent i siedem dziesiątych (10,7%) ze 195 pacjentów płakało lub zgłaszało złe samopoczucie. Jedno dziecko prezentowało śmiech i płacz na przemian. W innych badaniach retrospektywnych [5] wartość ta wyniosła 43%, jakkolwiek zawierały się w niej grymasy twarzy i wyraz strachu.

Semiologia PNES, w grupie zaburzeń ruchowych, różni się w zależności od wieku badanej populacji. Zgodnie z wynikami pracy Patel i wsp. [11] zaburzenia ruchowe podczas napadu rzekomopadaczkowego w grupie dzieci, szczególnie młodszych (< 13 roku życia), charakteryzują się subtelnością i są to głównie drżenia kończyn lub uogólnione całego ciała. W opozycji do nich są zachowania ruchowe u dzieci starszych – młodych dorosłych i dorosłych, które są dynamiczne, występują w postaci unoszenia miednicy i gwałtownych wyrzutów kończyn. Także w niniejszej pracy badanych dzieci (średnia wieku 14,2 lat) dominującym zaburzeniem były drżenia, a najrzadszymi ruchy unoszenia miednicy i wyrzuty kończyn. W grupie objętych badaniami częstość występowania drżenia wyniosła 7,6%, podczas gdy w badaniach Szabo i wsp. [5], wyniosła aż 25%. W przeprowadzonym badaniu z równą częstością obserwowano ruchy unoszenia miednicy i wyrzuty kończyn, które stanowiły po 1,0% badanych.

Aura niepadaczkowa stanowiła najczęstsze rozpoznanie wśród naszej grupy pacjentów (67,6%). W bada-

niach zarówno Seneviratne i wsp. [1], jak i Szabo i wsp. [5], grupa ta była mniej liczna (odpowiednio 23,6% i 28%). Wśród pacjentów z towarzyszącą padaczką, aż 17 zostało zakwalifikowanych do tej podgrupy, podczas gdy u Seneviratne i wsp. [1] nie znalazł się żaden taki przypadek. Bardzo często występowało złe samopoczucie, bóle głowy czy drętwienia kończyn, co może być związane z odmiennością reakcji na próbę placebo i silnym podłożem emocjonalnym, które stanowi podstawę PNES.

Częstość napadów dialeptycznych u dzieci jest opisywana jako wyższa niż u dorosłych, zwłaszcza w młodszej grupie wiekowej [1, 5]. Przeprowadzone badania nie potwierdziły tej zależności – stanowiły zaledwie 5,6% wszystkich napadów rzekomopadaczkowych, w porównaniu do 29% w badaniach Szabo i wsp. [5], czy też 11,2% u Seneviratne i wsp. [1].

Po zastosowaniu placebo, które wg niektórych autorów może zaburzać obraz objawów PNES [13], nie stwierdzono istotnych różnic między napadami podawanymi w wywiadzie, a prezentowanymi po stymulacji doustnym placebo. Taki przebieg napadów PNES potwierdzają badania opublikowane przez Kubik i wsp. [14], dotyczącej zastosowania prób placebo u dzieci. W powyższej pracy aż 2/3 pacjentów zareagowało na placebo napadem rzekomopadaczkowym o symptomatologii omdleń, zasłabnięć, bólów i zawrotów głowy, napadów bólów brzucha, zaburzeń widzenia, drgawek, zaburzeń czucia, dezorientacji i zaburzeń nastroju. W niniejszym badaniu na placebo odpowiedziało 49% pacjentów.

Analizując powyższe badania, jeśli objawy sklasyfikowane byłyby według Seneviratne i wsp. [1], to wskazywałyby to na dominację aury niepadaczkowej wśród dzieci poddanych placebo – 47,5% (nasze dane 67,6%), na drugim miejscu znalazłyby się dialeptyczne napady rzekomopadaczkowe (30% wg Kubik [14], 5,64% w naszym badaniu), zaś 7,5% stanowiły zaburzenia ruchowe (odpowiednio 11,28% w naszym badaniu). Zbieżność wyników (wyraźna dominacja aury niepadaczkowej), może wskazywać na specyfikę badania placebo, zwłaszcza że Kubik [14] podaje, iż w porównaniu do wywiadu, podczas badania z placebo rzadziej występowały omdlenia, częściej zaś zaburzenia zachowania i widzenia.

Średnia wieku pacjentów napadów ruchowych w porównaniu do aury niepadaczkowej, napadów dialeptycznych i mieszanych jest taka sama i wynosi 14,2 lat. Różnice wieku w podgrupach podzielonych wg chorobowości są minimalne. Grupa chorych z napadami hipermotoryczno-hiperkinetycznymi, była starsza od pozostałych. Najmłodszą grupę badanych stanowią pacjenci z rytmicznymi napadami rzekomopadaczkowymi w opozycji do wyników uzyskanych przez Szabo i wsp. [5], w których grupa z napadami dialeptycznymi jest najmłodsza. Rozkład procentowy obu płci wśród podgrup zaproponowanych przez Seneviratne i wsp. [1] pokazuje, że w niewielkim stopniu liczba chłopców jest większa w podgrupie aury niepadaczkowej i mieszanych napadach rzekomopadaczkowych, podczas gdy niewielka dominacja dziewcząt uwidacznia się w napadach dia-

leptycznych i hipermotoryczno-hiperkinetycznych napadach rzekomopadaczkowych. Rytmiczne napady rzekomopadaczkowe i złożone napady ruchowe wykazują największą zbieżność wśród obu płci.

Rozkład procentowy płci według podziału na podgrupy napadów rzekomopadaczkowych ze względu na choroby towarzyszące był podobny jak w innych grupach. Lecz płęć męska wykazuje tendencję do chorowania na napady padaczkowe wraz z rzekomopadaczkowymi, z kolei w grupie płci żeńskiej istnieje przewaga tzw. czystych napadów PNES.

Największą grupę wśród analizowanych pacjentów stanowiły dzieci z aurą niepadaczkową, co wymaga tym bardziej wzmożonej obserwacji tych chorych w czasie występowania takich objawów.

Częstość występowania poszczególnych podgrup napadów rzekomopadaczkowych może się różnić od wyników innych badań retrospektywnych, na których się opieraliśmy [1, 5]. Ograniczenia naszych badań wpływają z ich retrospektywnego charakteru, co mogło skutkować utratą części danych i powstaniem błędów statystycznych. Zaletą naszego badania jest duża kohorta pacjentów, każdy z nich prezentował jeden napad rzekomopadaczkowy. Niestety, to zarazem uniemożliwia porównanie kolejnych napadów tego samego pacjenta, co pozwoliłoby na weryfikację powtarzalności semiologii napadów po zastosowaniu placebo. Można domniemywać, że jeśli podział ten zostanie przyjęty i uznany przez klinicystów to przyczyni się do zwiększenia częstości rozpoznawania, PNES u dzieci, co pozwoli uniknąć powikłań, do których może dojść w trakcie błędnej diagnozy. Według Kammer [15] napad rzekomopadaczkowy może zostać zinterpretowany jako stan padaczkowy wymagający wysokich dawek dożylnych leków przeciwpadaczkowych i leczenia w oddziałach intensywnej opieki medycznej. W tej sytuacji może to implikować poważne zaburzenia stanu zdrowia dla dzieci i młodzieży.

Wnioski

1. Semiologia psychogennych napadów niepadaczkowych ma bogaty i złożony obraz kliniczny u dzieci i młodzieży
2. Zastosowanie prowokacji placebo, która jest metodą nieinwazyjną i nieszkodliwą dla pacjentów znacznie ułatwia diagnostykę PNES
3. Podział napadów rzekomopadaczkowych na sześć typów według manifestacji klinicznej zaproponowany przez Seneviratne i wsp. [1], a następnie zmodyfikowany w pracy Szabo [5] użyty również w niniejszej pracy jest uniwersalny i możliwy do zastosowania w różnych grupach wiekowych.

Piśmiennictwo

1. Seneviratne U., Reutens D., D'souza W. *et al.* Stereotypy of psychogenic nonepileptic seizure: insight from video-EEG monitoring. *Epilepsia*. 2010;51:1159–1168.
2. Jędrzejczak J. Psychogenne napady rzekomopadaczkowe. *Padaczka: Jędrzejczak J., Neurologia-podręcznik dla studentów. Kozubski Wojciech, Liberski Paweł, Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa; 2008. s. 599–618.*
3. Benbadis S.R., Hauser W.A. An estimate of prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*. 2000;9:280–281.
4. Reuber M., Fernandez G., Bauer J. *et al.* Diagnostic delay in psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*. 2002;58:493–495.
5. Szabo L., Siegler Z., Zubek L. *et al.* A detailed semiologic analysis of childhood psychogenic nonepileptic seizure. *Epilepsia*. 2012;53:565–570.
6. Lancman M., Asconape J., Golimstok A. Circling Seizures in a case of Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35:317–318.
7. Holmes G.L., Sackellares J.C., Mckiernan J. *et al.* Evaluation of childhood pseudoseizures using EEG telemetry and video tape monitoring. *J Pediatr*. 1980;97:554–558.
8. Kramer U., Carmant L., Riviello J.J. *et al.* Psychogenic seizures: video telemetry observations in 27 patients. *Pediatr Neurol*. 1995;12:39–41.
9. Irwin K., Edwards M., Robinson R. Psychogenic nonepileptic seizures: management and prognosis. *Arch Dis Child*. 2000;82:474–478.
10. Kotagal P., Costa M., Wyllie E. *et al.* Paroxysmal nonepileptic events in children and adolescents. *Pediatrics*. 2002;110:46.
11. Patel H., Scott E., Dunn D. *et al.* Nonepileptic Seizures in Children *Epilepsia*. 2007;48:2086–2092.
12. Bowman E.S. Nonepileptic seizures: psychiatric framework, treatment, and outcome. *Neurology*. 1999;53:84–88.
13. Walczak T.S., Williams D.T., Berten W. Utility and reliability of placebo infusions in evaluation of patients with seizures. *Neurology*. 1994;44:394–399.
14. Kubik A., Skowronek-Bała B., Zając A. *et al.* Znaczenie próby placebo dla diagnostyki napadów rzekomopadaczkowych u dzieci i młodzieży. *Przegl Lek*. 2004;61:1244–1252.
15. Kanner A. Is the neurologist's role over once the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures is made? No! *Epilepsy & Behavior*. 2008;12:1–2.

Adres do korespondencji:

Monika Starczewska
Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań
tel.: 61 869 12 55
e-mail: starczewska1@wp.pl

MONIKA STACHOWIAK-ANDRYSIAK¹, BOGUSŁAW STELCER², ADAM MIKSTACKI¹,
DARIUSZ KULIŃSKI¹, BARBARA TAMOWICZ¹

OCENA STANU PSYCHICZNEGO PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK (PNN) I ICH ADAPTACJI DO STRESU SPOWODOWANEGO CHOROBA

*ASSESSMENT OF MENTAL WELL-BEING OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD)
AND THEIR ADAPTATION TO STRESS CAUSED BY THE DISEASE*

¹ Klinika Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: dr n. med. Adam Mikstacki
² Zakład Psychologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: dr hab. Ewa Mojs

Streszczenie

Wstęp. Leczenie niewydolności nerek wymusza wiele zmian w stylu życia chorego. Dializoterapia oznacza nowy styl życia, poddaje próbie mechanizmy zaradcze.

Cel. Celem pracy było poznanie stanu psychicznego, poziomu akceptacji własnej choroby, poziomu poczucia koherencji u pacjenta dializowanego.

Material i metoda. Badaniem objęto 106 osób (48 mężczyzn, 58 kobiet), w pięciu ośrodkach leczenia niewydolności nerek w Poznaniu. Badania trwały od czerwca 2005 roku do grudnia 2006 roku. Zastosowano 3 narzędzia badawcze: Szpitalną Skalę Lęku i Depresji (HADS), Skalę Akceptacji Choroby (AIS), Kwestionariusz Orientacji Życiowej A. Antonovsky'ego (SOC-29). Do analizy wyników wykorzystano testy nieparametryczne: U Manna-Whitneya, Kruskala-Wallisa.

Wyniki. Wykształcenie różnicowało istotnie odpowiedzi w wymiarze poczucia sensowności, mierzonym Kwestionariuszem Orientacji Życiowej. Czynniki płci miały istotne znaczenie w wymiarze zrozumienia, mierzonym Kwestionariuszem Orientacji Życiowej. Obniżenie wartości średniej w grupie badanej Kwestionariuszem Orientacji Życiowej, może świadczyć o dewastującym wpływie przewlekłej choroby na ocenę własnych mechanizmów zaradczych i zdolność zmagania się z wyzwaniami życia. Natężenie lęku, niepokoju oraz napięcie psychiczne były większe niż depresji.

Wnioski. Pacjenci dializowani doznają niepokoju, napięcia psychicznego i lęku w większym nasileniu niż depresji. Poziom globalnego poczucia koherencji SOC jest zaniżony. Poziom akceptacji choroby jest średni.

SŁOWA KLUCZOWE: przewlekła niewydolność nerek, dializoterapia, stan psychiczny, adaptacja, poczucie koherencji.

Summary

Introduction. The treatment of renal failure requires multiple changes in the patient's lifestyle. Dialysis therapy means a new style of life and tests the patient's coping mechanisms.

Aim. The aim of the study was to investigate the mental status, degree of disease acceptance and level of coherence in dialysis patients – and to establish determinants of scheduled care of this group of patients.

Materials and method. The trial involved 106 patients (48 men and 58 women) in five centres providing kidney failure treatment. The trials lasted from June, 2005 until December, 2006. Three research tools were used: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Acceptance of Illness Scale (AIS), Antonovsky Life Orientation Questionnaire (SOC-29). Results were analyzed using non-parametric tests: Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis analysis.

Results. The answers regarding sense of meaningfulness measured in the Sense of Coherence Scale varied in statistically significant way depending on education level. Gender influenced significantly the aspect of understanding measured in the Sense of Coherence Scale. The decrease of mean value in the group studied with the Sense of Coherence Scale may suggest an adverse effect of the chronic disease on patients' self-assessment of their coping mechanisms and ability to face up to life's challenges. The intensity of anxiety, restlessness and mental stress were higher than in depression.

Conclusions. Dialysis patients experience restlessness, mental stress and anxiety which are more severe than in depression. The global level sense of coherence was lowered. The level of acceptance of illness was medium.

KEY WORDS: chronic kidney disease, dialysis treatment, mental well-being, adaptation, sense of coherence.

Wstęp

Przewlekła niewydolność nerek (PNN) jest zespołem chorobowym, rozwijającym się w następstwie postępu-

jącego niszczenia wszystkich struktur nerek i charakteryzuje się stopniowym narastaniem upośledzenia funkcji układu moczowego. W przypadkach zaawansowanej PNN, jedyną skuteczną metodą leczenia jest dializote-

rapia lub przeszczep nerki. Postępujący proces chorobowy prowadzi stopniowo do upośledzenia funkcji innych narządów i układów, w tym także Ośrodkowego Układu Nerwowego (OUN), i powoduje ograniczenie aktywności zawodowej i pozazawodowej. Istotnym obciążeniem psychicznym i fizycznym pacjentów z PNN jest konieczność leczenia hemodializami 2–3 razy tygodniowo (po 4–5 godzin). Stanowi to około 150 zabiegów w ciągu roku.

Leczenie niewydolności nerek wiąże się z koniecznością dokonania szeregu znaczących zmian w stylu życia chorego. Jedną z największych determinant nowej sytuacji jest konieczność uwzględnienia ryzyka znacznego skrócenia oczekiwanej długości życia. Podjęcie dializoterapii oznacza rozpoczęcie nowego trybu życia, poddającego próbie mechanizmy zaradcze oraz skłania do spojrzenia na siebie w odmienny sposób. Podczas trwania procesu leczenia, przechodząc przez jego kolejne fazy, chory zmienia wyobrażenie o sobie. Samoocena, wiara we własne siły zaradcze, poczucie wartości dynamicznie się zmieniają w tym czasie. Dochodzi do dekompensacji bio-psycho-społecznej. Celem pracy było poznanie stanu psychicznego, poziomu akceptacji własnej choroby, poziomu poczucia koherencji u pacjenta dializowanego.

Metodyka

Badaniem objęto łącznie 106 osób, leczonych w pięciu ośrodkach leczenia niewydolności nerek w Poznaniu: Szpital Wojewódzki w Poznaniu. Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii z Zespołem Leczenia Urazów Wielonarządowych i Leczenia Bólu oraz Stacją Dializ; Szpital MSWiA, Oddział Nefrologii ze Stacją Dializ; Poznański Ośrodek Specjalistyczno-Ambulatoryjny Dializ; NZOZ, Międzynarodowe Centrum Dializ; Pracownia Hemodializ AM. Badania prowadzono od czerwca 2005 roku do grudnia 2006 roku.

Zastosowano trzy narzędzia badawcze. Do oceny stanu psychicznego chorych posłużono się zmodyfikowaną wersją Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (*The Hospital Anxiety and Depression Scale* – HADS) [1]. Zastosowanie tego narzędzia badawczego pozwoliło dokonać pomiaru natężenia lęku i depresji wynikających z dokuczliwości objawów chorobowych. Skala została skonstruowana przez zespół badaczy Sigmund i Sanith, z założeniem stosowania jej do oceny stanu psychicznego chorych cierpiących z powodu schorzeń somatycznych. W wersji oryginalnej narzędzie składa się z dwóch skal, oceniających natężenie lęku i depresji w populacji niepsychiatrycznej chorych somatycznie. Wyższe wyniki uzyskane w poszczególnych podskalach świadczą o wysokim poziomie badanej cechy. Rozrzut wyników zawiera się w przedziale 0 – 21 dla skal lęku i depresji oraz 0 – 6 dla skali agresji (rozdrażnienia).

Kolejnym zastosowanym narzędziem badawczym jest Skala Akceptacji Choroby (*Acceptance of Illness Scale* – AIS) [2]. Jest to narzędzie badawcze skonstruowane przez Felton i zespół, celem oceny konsekwencji

złego stanu zdrowia. Kwestionariusz zawiera 8 pytań, penetrujących stopień trudności i ograniczeń związanych z chorobą, brak samowystarczalności, poczucie zależności od innych oraz obniżone poczucie własnej wartości. Twierdzenia ankiety wyrażają określone trudności i ograniczenia chorobowe. Suma wszystkich punktów zawiera się w przedziale 8 do 40, przy czym niski wynik oznacza brak akceptacji i przystosowania się do choroby, jak też silne poczucie dyskomfortu psychicznego. Wysoki wynik świadczy o czymś przeciwnym, mianowicie o akceptacji własnego stanu chorobowego i brakiem negatywnych emocji z tym stanem związanych.

Zasadniczym narzędziem był Kwestionariusz Orientacji Życiowej (*Sense of Coherence* – SOC-29) [3]. Opracowano go na podstawie założeń teoretycznych sformułowanych przez Antonovsky'ego, celem oceny nasilenia poczucia koherencji. Narzędzie składa się z trzech skal. Pierwsza bada natężenie zrozumiałości, będącej poznawczym aspektem sytuacji, w jakiej znalazła się osoba. Zrozumiałość jest zdolnością zrozumienia rzeczywistości zewnętrznej, jak i wewnętrznej, postrzegania napływających bodźców jako zrozumiałych, posiadających sens. Jest to konieczne dla prawidłowej oceny znaczenia zdarzeń, przewidywania i dobrej orientacji w sytuacjach społecznych.

Drugą ze skal kwestionariusza jest wymiar zaradności, który odzwierciedla poczucie dysponowania przez jednostkę zasobami do radzenia sobie z wymaganiami życia. Dostęp do zasobów oznacza dysponowanie tymi środkami, którymi zawiaduje jednostka, jak i tymi, które są w dyspozycji osób z nią związanych – przyjaciół, rodziny, organizacji społecznych. Osoba wykazująca się wysokim poczuciem zaradności, wobec trudnych sytuacji nie czuje się ofiarą zdarzeń, ani też nie ma poczucia niesprawiedliwości. Rozumiejąc, że życie codzienne niesie pozytywne, jak i niepomysłne doświadczenia, potrafi radzić sobie z nimi, nie uciekając w podsyćanie poczucia klęski i rozpacz. Wymiar ten oddaje komponentę motywacyjną.

Skala sensowności bada składową emocjonalną, która wyraża poczucie, że warto angażować się w życie, inwestować posiadaną energię w wyzwania, jakie ono niesie. Dla osób osiągających wysokie wyniki tej skali, życie z emocjonalnego punktu widzenia posiada sens, stąd warto angażować się w jego sprawy. Jest to ściśle związane z poczuciem wartości życia, przynajmniej pewnych jego obszarów, jako wartych zaangażowania się. Kiedy zdarzy się coś negatywnego, osoba z wysokim poczuciem sensowności podejmuje wyzwanie, jej obroną jest poszukiwanie sensu dziejących się zdarzeń. Poszukując sensu, podejmuje wszelkie wysiłki, aby się uporać z przeciwnościami.

Wysokie wyniki uzyskane w tym kwestionariuszu świadczą o nasileniu poczucia koherencji u osób badanych. Większa liczba punktów świadczy o ogólnie zwiększonych umiejętnościach zaradczych osób badanych. Zakres skali poczucia koherencji mieści się w obszarze od 29 do 203 punktów.

Antonovsky [3] w ramach koncepcji salutogenetycznej określa adaptację jako aktywne przeciwstawianie się entropii w środowisku, w którym obecność stresorów jest zjawiskiem nieuniknionym. Podkreśla wszechobecność stresu oraz mechanizmów przystosowawczych. Prawdopodobnie im wyższe poczucie koherencji i jego składowe u danego pacjenta, tym lepsza adaptacja do sytuacji choroby, nawet przewlekłej, radykalnie zmieniającej styl życia.

Chorzy leczeni ambulatoryjnie wypełniali kwestionariusze w domu, zwracając wypełnione ankiety podczas kolejnej dializy. Część czyniła to, przebywając na oddziale szpitalnym.

Do analizy statystycznej włączano tylko te ankiety, które w zakresie danej zmiennej były wypełnione w sposób jednoznacznie prawidłowy. Do analizy wyników wykorzystano testy nieparametryczne: U Manna-Whitneya oraz Kruskala-Wallisa z pakietu programu Statistica 7.0 PL.

Wyniki

W skład grupy weszło 48 mężczyzn i 58 kobiet. Wykształcenie w grupie badanej przedstawiało się następująco: wykształcenie podstawowe – 27 badanych; zawodowe – 35 badanych; wykształcenie średnie – 31 badanych; wyższe – 13 badanych.

Zależności wiekowe w badanej grupie przedstawiały się następująco: najmłodsza osoba badana miała ukończone 26 lat, najstarsza 76 lat. Średnia wieku dla grupy badanej wynosiła 53 lata i 9 miesięcy. Ze względu na kategorię wiekową grupę badawczą podzielono na trzy mniejsze podgrupy. Do pierwszej włączono osoby, które nie przekroczyły trzydziestego roku życia. Drugą stanowiły te, których wiek mieścił się w przedziale od 30 do 65 roku życia. W skład trzeciej grupy wchodziły osoby, które przekroczyły 65 rok życia.

Średni czas leczenia dla osób badanych wynosił 39 miesięcy. Najkrótszy czas leczenia wyniósł 1 miesiąc, najdłuższy – 22 lata.

Charakterystykę sposobu udzielania odpowiedzi przez osoby chore na pytania kwestionariuszy badawczych przedstawia Tabela 1.

Odrębnej analizie poddano reakcje mężczyzn i kobiet. Statystyki opisowe dla poszczególnych płci zawarto w Tabeli 2.

Wyniki dotyczące odpowiedzi chorych, pogrupowanych ze względu na poziom wykształcenia, zamieszczono w Tabeli 3. Zmienną niezależną, jaką był poziom wykształcenia, uszeregowano w cztery kategorie dotyczące tej cechy. Wykształcenie okazało się czynnikiem różnicującym odpowiedzi w wymiarze poczucia sensowności, mierzonym Kwestionariuszem Orientacji Życiowej.

Ani miejsce leczenia, ani jakość świadczonej opieki, nie okazały się czynnikami różnicującymi odczucia osób badanych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ze względu na wiek, lub czas podjęcia dializy.

Czynnik płci okazał się mieć znaczenie w wymiarze zrozumienia, mierzonym Kwestionariuszem Orientacji

Życiowej. Wyniki wskazują, że na ustalonym poziomie istotności $\alpha = 0,05$ grupa mężczyzn cechowała się istotnie większym zrozumieniem niż badane kobiety ($p = 0,01$).

Wartość średnia całej badanej populacji w Kwestionariuszu Orientacji Życiowej, wynosząca $x = 126,00$, jest niższa od norm podawanych przez autora narzędzia [3]. Nieznaczne obniżenie wartości średniej w grupie badanej, może świadczyć o dewastującym wpływie przewlekłej choroby na ocenę własnych mechanizmów zaradczych i zdolność zmagania się wyzwaniami życia.

Zaobserwowano istotną statystycznie zależność pomiędzy wzrostem poczucia sensowności a wykształceniem ($p = 0,02$). Osoby bardziej wykształcone cechowało przekonanie o sensie życia, i o tym, że warto podejmować wysiłki na rzecz pokonywania trudności i wyzwań.

Nasilenie lęku w badanej grupie było wyższe niż natężenie depresji, wartości średnie wynosiły odpowiednio $x = 8,36$ (0 min. – 21 maks.) i $x = 6,92$ (0 min. – 21 maks.) Niższe wyniki depresji korespondują z umiarkowaniem średnimi wartościami uzyskanymi w skali agresji, dla której wartość średnia wynosiła $x = 2,93$ (0 min. – 6

Tabela 1. Charakterystyka grupy badanej
Table 1. Characteristics of the study group

Cecha	N ważnych	Średnia	Mediana	SD
HADS				
Lęk	88	8,36	8	4,79
Depresja	88	6,92	7	4,45
Agresja	102	2,93	3	1,69
AIS	102	25,56	26	7,79
Zrozumienie	101	47	45	11,98
Zaradność	100	46	46	10,41
Sensowność	100	37,54	37,5	9,47
SOC	106	121,76	126	41,42
Wiek	106	53,88	54	15,76
< 30 rok życia	9			
31–65 rok życia	65			
> 65 rok życia	32			
Wykształcenie				
– podstawowe	27			
– zawodowe	35			
– średnie	31			
– wyższe	13			
Płeć				
Kobiety	48			
Mężczyźni	58			

Tabela 2. Sposób udzielania odpowiedzi przez kobiety i mężczyzn

Table 2. The way of answering in women and men

Cecha	Kobiety		Mężczyźni		poziom p
	Średnia	SD	Średnia	SD	
HADS					
Lęk	8,72	3,99	8,02	5,46	0,25
Depresja	7,33	3,49	6,53	5,22	0,20
Agresja	2,91	1,69	2,94	1,72	0,82
AIS	26,86	7,24	24,8	7,88	0,14
Zrozumienie	43,81	10,46	49,83	12,72	0,01*
Zaradność	45,12	10,45	47,63	10,11	0,19
Sensowność	37,17	9,62	37,77	9,49	0,81
SOC	123,52	32,11	120,37	48,32	0,43

Test U Manna – Whitneya dla $\alpha = 0,05$

maks.). Osoby poddawane dializom cieszyły się umiarkowanie dobrym zdrowiem psychicznym.

W badaniu nie stwierdzono zależności wynikających z czasu leczenia. Pod tym względem okres leczenia dializami okazał się nie mieć większego wpływu na kondycję psychiczną badanych. Podobnie nie stwierdzono zależności wynikających z wieku osób badanych. Pod tym względem, osoby młode, osoby w wieku dojrzałym, jak i te, wkraczające w starość, wykazywały podobne charakterystyki psychiczne.

Chorzy radzili sobie umiarkowanie dobrze z ograniczeniami wynikającymi z konieczności zmagania się z przewlekłą chorobą. Odpowiedzi uzyskane w kwestionariuszu AIS dowodzą przeciętnego dla populacji dializowanych nasilenia dokuczliwości choroby. Oznacza to umiarkowanie negatywnego jej wpływu na przekonanie o swej niezależności życiowej, samowystarczalności oraz poczucie wartości własnej.

Dyskusja

Z powodu niewielkiej ilości pozycji piśmiennictwa, wykorzystujących przedstawione narzędzia badawcze u chorych dializowanych, w dyskusji odniesiono się także do badań przeprowadzonych u pacjentów cierpiących na inne choroby przewlekłe, radykalnie zmieniające styl życia, przynoszące powikłania, których świadomość jest dla pacjentów źródłem stresu.

Kurowska i współpracownicy przeprowadzili badania pacjentów hemodializowanych. Poziom poczucia koherencji wyniósł 118, co oznacza trudność w przystosowaniu się do życia z chorobą przewlekłą [4]. Również w badaniu Kurowskiej i Świątkowskiej [5] u pacjentów z cukrzycą typu I obserwowano znacznie niższy poziom poczucia koherencji (117,99) niż wartości normatywne wskazane przez Antonovsky'ego (133–

Tabela 3. Sposób udzielania odpowiedzi ze względu na wykształcenie Kat 4

Table 3. The way of answering in view of the education Cat 4

Cecha	poziom p
HADS	
Lęk	0,35
Depresja	0,33
Agresja	0,36
AIS	0,80
Zrozumienie	0,54
Zaradność	0,38
Sensowność	0,02*
SOC	0,09

Test Kruskala – Wallisa dla $\alpha = 0,05$

Zmienne:

Kat 1 – wykształcenie podstawowe

Kat 2 – wykształcenie zawodowe

Kat 3 – wykształcenie średnie

Kat 4 – wykształcenie wyższe

160). Podobne obniżenie poziomu globalnego SOC zaobserwowano w badaniach własnych. Choroba przewlekła, procedury diagnostyczne i lecznicze, którym pacjenci są poddawani, wywołują ogromny stres i przeciążenie, blokujące umiejętności radzenia sobie z sytuacją trudną [5].

Juczyński przeprowadził badania wśród pacjentów z chorobami przewlekłymi, dotyczące poziomu akceptacji choroby skalą AIS [6]. Pacjenci dializowani uzyskali wartość średnią $25,35 \pm 6,03$. W badaniu Józefowskiej i Majdy u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc POChP wskaźnik akceptacji choroby w skali AIS wyniósł 20,6 i świadczył o średnim poziomie akceptacji choroby [7]. W badaniach własnych zaobserwowano podobne wartości wskaźnika akceptacji choroby.

W badaniach Sapilak i Steciwo 25–60% chorych hemodializowanych prezentuje objawy umiarkowanej lub ciężkiej depresji, a 15%–50% – objawy lęku [8]. Broda-Orlińska i współpracownicy przeprowadzili badania pacjentek z nietrzymaniem moczu [9]. Oceniali występowanie i nasilenie objawów lęku i depresji szpitalną skalą lęku i depresji HADS. U 44% kobiet zaobserwowano objawy depresji, a u 46,7% objawy lęku. W badaniach własnych stwierdzono większe natężenie lęku niż depresji.

Wyniki badań własnych w kontekście badań innych autorów pokazują, jak istotne znaczenie dla funkcjonowania człowieka z chorobą przewlekłą mają jego zasoby osobiste, m. in. poczucie koherencji. Akceptacja choroby umożliwia przystosowanie się do życia z chorobą – im większa będzie akceptacja, tym łatwiejsza i lepsza adaptacja oraz radzenie sobie z powikłaniami związanymi z chorobą. Autorzy przytoczonych badań wskazują na konieczność monitorowania stanu psychicznego pacjentów, podjęcia działań terapeutycznych umożliwiających lepsze adaptowanie się do sytuacji choroby i jej akceptację.

Wnioski

1. Pacjenci dializowani doznają niepokoju, napięcia psychicznego i lęku w większym nasileniu, niż depresji.
2. Poziom koherencji u pacjentów dializowanych jest niższy niż wartości normatywne wskazane przez Antonovsky'ego.
3. Poziom poczucia koherencji może obniżyć się w chorobie.
4. Poziom akceptacji własnej choroby jest u pacjentów dializowanych na poziomie średnim.
5. Poziom akceptacji własnej choroby ma znaczący wpływ na przystosowanie się do ograniczeń, jakie z niej wynikają.
6. Wsparcie chorych w procesie adaptacji do własnej choroby i ich dobrostan psychiczny są istotnymi celami terapeutycznymi.

Piśmiennictwo

1. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361–370.
2. Jurczyński Z. Narzędzia pomiaru w psychologii zdrowia. *Przeł Psychol.* 1999;4:43–57.
3. Antonovsky A. Rozwikłanie tajemnicy zdrowia. Fundacja IPN, Warszawa, 1995.
4. Kurowska K., Skrzypińska K., Głowacka M. Poczucie koherencji (SOC) a depresyjność jako wyznaczniki

- w utrzymaniu optymalnego stanu zdrowia u osób hemodializowanych. *Pielęgniarstwo XXI wieku.* 2010;1–2:30–31.
5. Kurowska K., Świątkowska T. Poczucie koherencji (SOC) a preferowane style radzenia sobie z chorobą u osób z rozpoznaniem cukrzycy typu I. *Nowiny Lekarskie.* 2009;78(3–4):191–196.
 6. Juczyński Z. Narzędzia pomiaru w promocji i psychologii zdrowia. Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego, Warszawa; 2001.
 7. Józefowska H., Majda A. Zasoby osobiste i wskaźniki kliniczne u pacjentów z POChP. *Onkologia Info.* 2010;VII(1):11–18.
 8. Sapilak I.B., Steciwo A. Depresja i zaburzenia lękowe występujące w trakcie leczenia nerkozastępczego – jak postępować z pacjentem (na podstawie 3-letnich badań własnych). *Polska Medycyna Rodzinna.* 2004;6:1345–1346.
 9. Broda-Orlińska J., Radziszewski P., Borkowski A. *Urologia Polska.* 2008;61(supl. 1).

Adres do korespondencji:

Monika Stachowiak-Andrysiak
Klinika Intensywnej Opieki Medycznej i Leczenia Bólu
Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Szpital Wojewódzki w Poznaniu
ul. Juraszów 7/19
tel.: 61 821 25 44
e-mail: monika201@vp.pl

OCENA ZNAJOMOŚCI ZAGADNIEŃ Z PIERWSZEJ POMOCY WŚRÓD STUDENTÓW UCZELNI UNIWERSYTECKICH MIASTA POZNAŃ

ASSESSMENT OF THE FIRST AID KNOWLEDGE AMONG POZNAŃ UNIVERSITY STUDENTS

¹ Zakład Ratownictwa i Medycyny Katastrof
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: dr n. med. Magdalena Witt
² Pracownia Ratownictwa Medycznego
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik: dr n. med. Ewa Chemperek

Streszczenie

Wstęp. Ustawa o Państwowym Ratownictwie Medycznym określa zalecany czas dojazdu Zespołu Ratownictwa Medycznego na miejsce zdarzenia, w rzeczywistości jednak na czas dotarcia do poszkodowanego niekorzystnie wpływa wiele czynników, takich jak odległość od miejsca zdarzenia czy aktualny ruch na drogach. W związku z powyższym w ostatnich latach duży nacisk kładzie się na edukację z zagadnień pierwszej pomocy potencjalnych świadków zdarzenia, czyli ogółu społeczeństwa, ze szczególnym uwzględnieniem ludzi młodych, którzy będąc pierwszymi na miejscu zdarzenia powinni podjąć np. resuscytację krążeniowo-oddechową, tak bardzo istotną w pierwszych minutach od zatrzymania krążenia.

Cel. Celem pracy jest ocena znajomości zagadnień pierwszej pomocy wśród studentów uczelni uniwersyteckich miasta Poznania oraz ustalenie czy są potrzebne zmiany w obecnym systemie edukacji z tego zakresu.

Material i metoda. W badaniu wzięło udział 393 studentów uczelni wyższych miasta Poznania. Badanie przeprowadzono w oparciu o kwestionariusz R. Podlewskiego w modyfikacji własnej, na który składały się dwie części: pierwsza badająca opinię respondentów na temat udzielania pierwszej pomocy w Polsce oraz druga – sprawdzająca wiedzę merytoryczną z tego zakresu.

Wyniki i wnioski. Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono, że poziom wiedzy z zakresu pierwszej pomocy wśród osób studiujących kierunku niemedyce jest niezadowalający, laicy często nie podejmują się udzielenia pierwszej pomocy z obawy o pogorszenie stanu osoby poszkodowanej. Ponadto istnieje potrzeba stworzenia komplementarnego systemu nauczania zagadnień z pierwszej pomocy gwarantującego odpowiednią jakość edukacji.

SŁOWA KLUCZOWE: pierwsza pomoc, studenci, resuscytacja krążeniowo-oddechowa, edukacja.

Summary

Introduction. The law of the Emergency Medical System recommends time of arrival for Emergency Medical Team to the scene. In fact, the time to reach the injured person depends on many factors such as distance from the scene and the current traffic on the roads. Therefore, in recent years, much emphasis is placed on potential witnesses first aid education with particular emphasis on young people, who can be the first on the scene and should take CPR, which is critical in the first few minutes of cardiac arrest.

Aim. Evaluation of knowledge about first aid among university students in the city of Poznań, and to establish, if changes to the current system of education in this area are needed.

Materials and method. The study involved 393 people and was based on a R. Podlewski questionnaire with own modification. It consisted of two parts: the first studies the opinion of respondents about people's practical knowledge of the emergency medical care in Poland and second – checks the pertinent knowledge in this field.

Results and conclusions. The level of knowledge of first aid among people studying non-medical direction is inadequate, laypeople often do not take the first aid because of fear of making something wrong. There is a need for create a complementary system of first aid education to guarantee the high quality of knowledge in this field.

KEY WORDS: first aid, students, cardiopulmonary resuscitation, education.

Wstęp

Pomoc przedszpitalna jest w naszym kraju domeną pogotowia ratunkowego oraz innych służb przybywających jako pierwsze na miejsce zdarzenia: straży pożarnej, WOPR-u, GOPR-u, w rzadkich przypadkach Policji. Przygodni świadkowie najczęściej nie podejmują żadnych działań, poza telefonicznym wezwaniem Zespołu Ratownictwa Medycznego (ZRM).

Zarówno Kodeks Karny, jak i Ustawa o Państwowym Ratownictwie Medycznym z 2006 r. oraz prawo o ruchu drogowym nakładają na każdego dorosłego obywatela naszego społeczeństwa obowiązek udzielenia pierwszej pomocy, w każdej sytuacji z wyjątkiem takich, w których może być zagrożone życie ratownika. Jest to w pełni uzasadnione i wynika z faktu, iż służby ratownicze rzadko kiedy mają szansę przybyć do poszkodowanego w czasie krótszym niż 3–5 min. czyli takim, kiedy ludzki mózg

jest jeszcze w stanie funkcjonować bez dopływu świeżo utlenowanej krwi. Ustawa o Państwowym Ratownictwie Medycznym określa wprawdzie zalecany czas przyjazdu ZRM na miejsce zdarzenia (którego mediana w skali każdego miesiąca nie może być większa niż 8 minut [1]), w rzeczywistości jednak na czas dotarcia do poszkodowanego niekorzystnie wpływa wiele czynników, takich jak odległość od miejsca zdarzenia czy aktualny ruch na drogach. W związku z powyższym w ostatnich latach duży nacisk kładzie się na edukację potencjalnych świadków zdarzenia, czyli ogółu społeczeństwa, ze szczególnym uwzględnieniem ludzi młodych – uczniów, studentów. W tym celu podejmowane są różne inicjatywy społeczne, jak chociażby szkolenia uczniów i nauczycieli prowadzone przez Wielką Orkiestrę Świątecznej Pomocy. Jest to szczególnie istotne w sytuacji nagłego zatrzymania krążenia, gdy zastosowanie algorytmu resuscytacji krążeniowo-oddechowej (RKO, ang. BLS – Basic Life Support) i użycie automatycznego defibrylatora zewnętrznego (ang. AED – Automated External Defibrillator) przez przygodne osoby ma duży wpływ na przeżycie chorego i pozytywne rokowanie neurologiczne [2]. Szybkie wdrożenie algorytmu RKO oraz zastosowanie AED przez świadków przed przybyciem ZRM może zwiększyć 30-dniowe przeżycie osób po NZK [3].

Cel

Celem pracy była ocena znajomości zagadnień z pierwszej pomocy wśród studentów kształcących się na uczelniach uniwersyteckich w Poznaniu oraz ustalenie czy są potrzebne zmiany w obecnym systemie edukacji z tego zakresu.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono na przełomie maja i czerwca 2010 roku wśród 393 osób studiujących na uczelniach wyższych w Poznaniu. Wśród respondentów znaleźli się studenci czterech uniwersyteckich uczelni wyższych miasta Poznania oraz Politechniki Poznańskiej: Uniwersytet Medyczny (UM) – 107 osób, Uniwersytet Ekonomiczny (UE) – 144, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza i Uniwersytet Przyrodniczy (UAM+UP) – 68 oraz Politechnika Poznańska (PP) – 74 osoby. W toku prowadzonych badań posłużono się kwestionariuszem R. Podlewskiego w modyfikacji własnej. Formularz został podzielony na dwie części. Pierwsza z nich zawierała pytania sprawdzające opinię studentów na temat wiedzy społeczeństwa z zakresu pierwszej pomocy oraz ocenę własnej znajomości tej tematyki (14 pytań – w tym 6 półotwartych). Natomiast część druga ankiety sprawdzała wiedzę respondentów z zagadnień pierwszej pomocy wg standardów Europejskiej Rady Resuscytacji 2010 (29 pytań).

Wyniki

Do badania przystąpiło 254 kobiet i 139 mężczyzn stanowiąc odpowiednio 64,6% i 35,4% grupy badanej.

Wśród badanych na większości uczelni dominują kobiety (61–82%), natomiast na Politechnice Poznańskiej więcej studentów jest płci męskiej (65%). Wiek ankietowanych plasował się w przedziale 19–26 lat, natomiast 1% badanych miało więcej niż 26 lat. Większość osób, które wypełniły ankietę na przełomie maja i czerwca 2010 roku kończyła III lub IV rok studiów, stanowiąc ponad 68% respondentów. Wśród badanych 39% osób przybyło do Poznania z małych miast i zdecydowana większość (57%) pochodzi z województwa wielkopolskiego, następnie z zachodnio-pomorskiego (10%), kujawsko-pomorskiego (6%) i pomorskiego (również 6%). Średnie i duże miasta przed podjęciem studiów w Poznaniu zamieszkiwało 14% ankietowanych (przewaga województwa kujawsko-pomorskiego (29%), następnie zachodnio-pomorskie (20%) oraz lubuskie (ponad 14%)). 18% respondentów mieszkało wcześniej na wsi – w tej grupie prawie 58% to osoby z Wielkopolski, 13% z województwa kujawsko-pomorskiego oraz niespełna 9% – zachodnio-pomorskiego.

W pierwszej części badania studenci ocenili przygotowanie społeczeństwa polskiego do podejmowania czynności ratowniczych. Zdecydowana większość respondentów (ok. 70% osób z każdej podgrupy) uważa, że Polacy raczej nie są dobrze przygotowani do udzielania pierwszej pomocy. Odpowiedź „zdecydowanie nie” wybrało ok. 20%, nie ma zdania na ten temat ok. 4% ankietowanych, a „raczej tak” wskazało niewiele osób (2–9%) (Rycina 1).

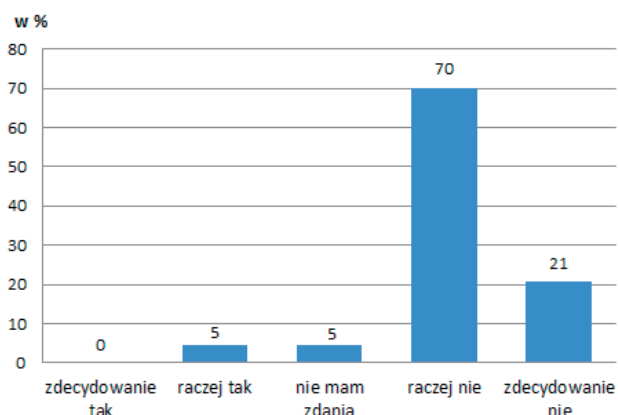
Natomiast samoocena posiadanej przez studentów wiedzy z zagadnień pierwszej pomocy korespondowała z typem uczelni. 68% studentów Uniwersytetu Medycznego oceniło stan swojej znajomości ww. zagadnień jako dobry lub bardzo dobry, a ponad 30% osób jako niewystarczający. Spośród respondentów z Uniwersytetu Ekonomicznego 19% oceniło swoją wiedzę na co najmniej dobrym poziomie, 69% uznało ją jako niewystarczającą, a 12% przyznało, że nie zna zagadnień z pierwszej pomocy. Z kolei osoby studiujące na Uniwersytecie Adama Mickiewicza, Uniwersytecie Przyrodniczym i Politechnice Poznańskiej udzieliły bardzo podobnych odpowiedzi: w większości przypadków oceniły, że mają niewystarczający stopień wiedzy (53–59%), edukację na dobrym poziomie zadeklarowało 32–36% studentów, a 9–11% określiło swoją wiedzę z zagadnień pierwszej pomocy jako znikomą. Odpowiedź świadcząca o bardzo dobrym stanie wiedzy wśród tych dwóch grup studentów nie pojawiła się w ogóle (Rycina 2).

Kolejnym analizowanym zagadnieniem było źródło wiedzy na temat pierwszej pomocy. Blisko 91% osób z Uniwersytetu Medycznego miało kontakt z zasadami udzielania pierwszej pomocy na studiach, drugim w kolejności najpowszechniejszym miejscem, gdzie zagadnienia z pierwszej pomocy były omawiane było liceum lub technikum (ponad 81%), natomiast w szkole podstawowej z zagadnieniami tego typu spotkała się jedynie niecała 1/3 respondentów. W przypadku pozostałych uczelni podstawą edukacji o pierwszej pomocy była szkoła ponadgimnazjalna (UE blisko 93%, UAM+UP 81%, PP 95%) oraz szkoła podstawowa dla

ok. 30–35% studentów niemedycznej grupy. Sumarycznie odsetek osób, które uzyskały informacje o pierwszej pomocy na studiach przedstawia się następująco: UE 7%, UAM+UP 44% oraz PP 19%. Pozostałe źródła wiedzy, na które wskazywali respondenci to kurs prawa jazdy, harcerstwo, kursy ratowników WOPR, kursy żeglarskie i motorowodne, a także kursy przygotowujące do podjęcia pracy w roli wychowawcy kolonijnego.

Następne pytanie dotyczyło chęci uczestnictwa w szkoleniach z pierwszej pomocy. Ponad 50% studentów zarówno z grupy UM, jak i z UAM+UP deklarowało, że wzięliby udział w kursie z pierwszej pomocy, aby odświeżyć swoją wiedzę; podobną deklarację złożyło blisko 47% ankietowanych z UE i 43% z PP. Około 1/3 osób z każdej uczelni chciałoby nauczyć się pomagać innym w stanach zagrożenia zdrowia i życia, natomiast 15% żaków z UM nie widzi potrzeby uczestnictwa w szkoleniu. Jednakże często chęć uczestnictwa w zajęciach z pierwszej pomocy była determinowana opłatą, którą należałoby uiścić organizatorowi szkolenia. Chęć udziału w kursie tylko pod warunkiem, że byłby bezpłatny zastrzegło 44% osób z UE, 39% z PP, 19% z UAM+UP, a niecałe 17% z UM.

Bardzo istotnym zagadnieniem jest kwestia przyczyn niedzielenia pomocy przez świadków zdarzenia. W opinii respondentów na pierwszym miejscu w rankingu przyczyn tego problemu jest nieumiejętność udzielania pomocy, następnie poleganie na innych osobach i obawa o stworzenie większego zagrożenia zdrowotnego dla poszkodowanego. Natomiast, gdyby respondenci znaleźli się w sytuacji, w której ofiara potrzebowałaby podjęcia przez nich samodzielnych działań ratowniczych to ankietowani z uczelni niemedycznych najbardziej obawialiby się, że uszkodzą poszkodowanemu kręgosłup szyjny lub trafią na osobę agresywną, nadużywającą alkoholu czy bezdomną. Jeśli respondenci z UM nie udzieliliby komuś pomocy, to najbardziej prawdopodobną przyczyną byłaby konieczność narażenia własnego życia, dopiero w następnej kolejności agresja poszkodowanego i możliwość uszkodzenia kręgosłupa w odcinku szyjnym.



Rycina 1. Czy uważasz, że społeczeństwo polskie jest dobrze przygotowane do udzielania pierwszej pomocy?

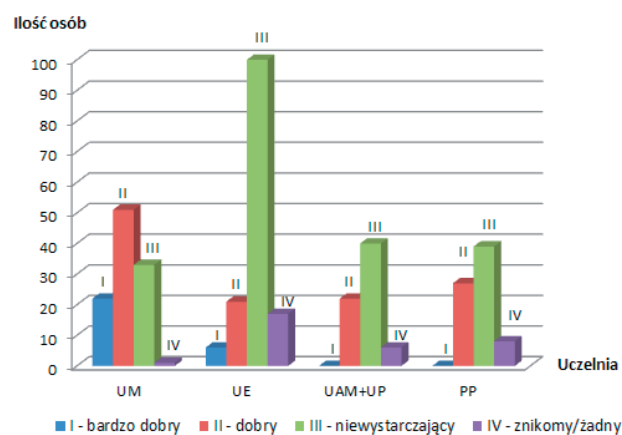
Figure 1. Do you think that Polish society is well prepared to provide first aid?

Analizując doświadczenia respondentów w zakresie udzielania pierwszej pomocy w przeszłości stwierdzono, że najczęściej podejmowali oni działania w przypadku krwawień, wymiotów, omdleń i oparzeń. Dużo rzadziej podejmowali oni czynności ratownicze u osób z drgawkami, w zadławieniach, złamaniach kończyn, urazach głowy i przy nagłym zatrzymaniu krążenia (NZK). Blisko 1/3 wszystkich studentów nigdy wcześniej nie pomagała osobom w wymienionych sytuacjach.

Drugą część kwestionariusza (badającą wiedzę merytoryczną respondentów) zapoczątkowało pytanie na temat bezpieczeństwa. Z punktu widzenia ratownika bardzo ważne jest odpowiednie podejście do miejsca zdarzenia, by zachować ostrożność i przewidzieć potencjalne zagrożenie. Pierwszą czynnością, na którą wskazali studenci z UM, gdyby znaleźli się na miejscu wypadku to zadbanie o bezpieczeństwo własne (77%), a większość osób z grupy UAM+UP (56%) oraz studenci z PP w 55% wezwaliby telefonicznie pomoc; podobnie postąpiłoby 49% osób z UE (Rycina 3).

Kolejne pytania, na które odpowiadali respondenci sprawdzały wiedzę z najważniejszych zagadnień pierwszej pomocy. W sytuacji, gdy napotkana osoba ma atak epilepsji pożądanym zachowaniem jest przytrzymanie głowy poszkodowanego, aby zminimalizować ryzyko obrażeń tej części ciała – w ten sposób zachowałoby się ponad 3/4 przebadanych studentów UM, 68% z grupy UAM+UP oraz mniej niż połowa z UE (49%) i PP (45%). W każdej analizowanej grupie drugą w kolejności najczęściej wybieraną, niestety nieprawidłową reakcją na tę sytuację było włożenie patyka między zęby osoby mającej drgawki (UM 12%, UE 38%, UAM+UP 24%, PP 47%) (Rycina 4).

Wiedza ankietowanych na temat postępowania w przypadku zranienia nożem z towarzyszącym silnym krwotokiem jest niemal identyczna – 58–69% osób zgodnie ze standardami przykryłoby ranę jałową gazą i zastosowało ucisk z bandażu bezpośrednio na ranę, 27–38% po nałożeniu opatrunku osłaniającego (bezuci-



Rycina 2. Na jakim poziomie ocenil(a)byś swoje umiejętności z zakresu udzielania pierwszej pomocy?

Figure 2. What is your ability to provide first aid in your opinion?

skowego) po prostu zaczęłoby aż krwawienie ustanie, a 2–3% z nich (UM, UE, UAM + UP) rozpoczęłoby zbyt wczesne RKO (studenci z PP nie wybrali tej opcji).

Kolejne pytanie dotyczyło ważnego zagadnienia jakim są wskazania do ewakuacji z pojazdu osoby rannej po wypadku. Najwięcej prawidłowych odpowiedzi wskazujących na potrzebę ewakuacji nieoddychającej osoby z pojazdu po wypadku, aby rozpocząć resuscytację zaznaczyli studenci UM (83%) i UAM + UP (80%), następnie PP – 77%, a studenci-ekonomiści zachowaliby się w ten sposób w 66% przypadków.

Natomiast właściwe postępowanie w sytuacji omdlenia zna ponad 80% studentów z każdej uczelni – najwyższy odsetek poprawnych odpowiedzi stwierdzono wśród osób studiujących na Politechnice – 89%. Podobnie wysoki odsetek prawidłowych odpowiedzi odnotowano w pytaniu dotyczącym oparzeń. Deklarowaną reakcją blisko 100% studentów na oblanie się gorącym napojem byłoby natychmiastowe schłodzenie oparzonej części ciała zimną wodą (PP – 99%, UM – 97%, UAM + UP – 97%, UE – 90%).

Kolejne pytania dotyczyły zagadnień resuscytacji krążeniowo-oddechowej. Ankietowane osoby przeważnie potrafiłyby prawidłowo ocenić oddech u osoby nieprzytomnej za pomocą trzech zmysłów – wzroku, słuchu i czucia – (96% z UM, 85% z PP, 81% z UAM + UP, 80% z UE). Jednocześnie 15–18% studentów uczelni nie związanych z medycyną starałoby się sprawdzić obecność oddechu z wykorzystaniem lusterka (tę niewłaściwą metodę wybrałoby jedynie 3% respondentów z UM). Wiedzę o liczbie oddechów jaką trzeba zaobserwować, by uznać wentylację za prawidłową posiada mniej niż 50% osób z grupy studentów uczelni niemedycznych. Niemniej 1/3 respondentów z UM również nie wskazała poprawnej odpowiedzi, 2–3 oddechów w ciągu 10 sekund. Natomiast właściwy stosunek uciśnięć do wentylacji 30:2 w resuscytacji krążeniowo-oddechowej podało

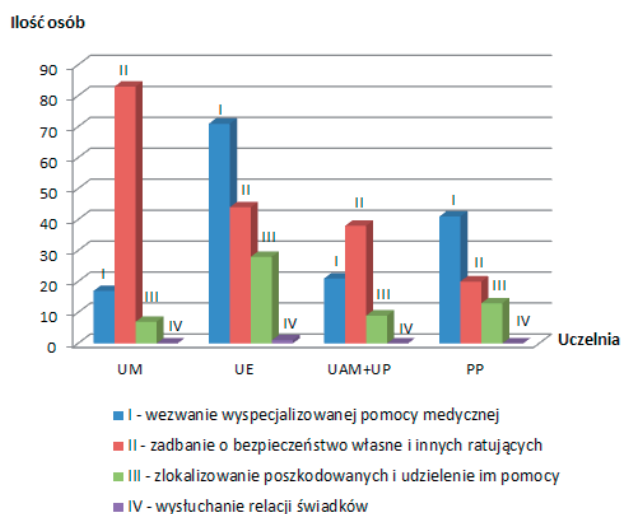
poprawnie 92% studentów z UM, w przypadku studentów pozostałych uczelni odsetek wynosi odpowiednio 46% (UE) oraz 57% (UAM + UP i PP) (Rycina 5).

Z kolei prawidłowa częstość uciskania klatki piersiowej była znana tylko 60% ankietowanych z UM. Na pozostałych uczelniach odsetek poprawnych odpowiedzi na to pytanie nie przekroczył 15% (UE – 7%, UAM + UP – 15%, PP – 9%). Studenci uczelni niemedycznych w większości byli błędnie przekonani, że wystarczy 60 ucisków na minutę, by resuscytacja była skuteczna (42–53%) (Rycina 6).

Pod względem deklarowanej umiejętności obsługi automatycznego defibrylatora zewnętrznego (AED), co znalazło swój wyraz w odpowiedzi na pytanie o znajomość AED, przoduje Uniwersytet Medyczny (75%), w następnej kolejności uplasowały się UAM + UP (12%) razem z Politechniką (11%), ostatnie miejsce przypadło respondentom studiującym na UE (4%).

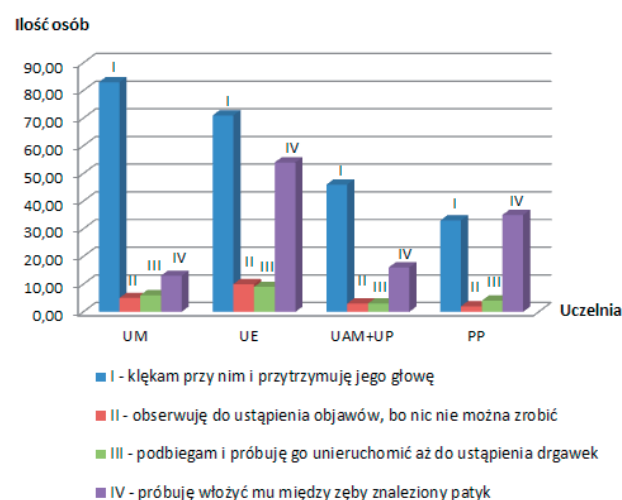
Przeanalizowano również związek pomiędzy samooceną studentów na temat posiadanej przez nich wiedzy z pierwszej pomocy, a odsetkiem prawidłowych odpowiedzi z drugiej części kwestionariusza. Studenci, którzy ocenili posiadane przez siebie umiejętności z pierwszej pomocy na poziomie bardzo dobrym udzielili średnio 82% poprawnych odpowiedzi, grupa deklarująca poziom dobry – 74%, niewystarczający – 63%, znikomy – 57%. Studenci Uniwersytetu Medycznego odpowiedzieli w 80% poprawnie na pytania sprawdzające znajomość zagadnień pierwszej pomocy. Osoby studiujące na uczelniach niemedycznych uzyskały wynik pomiędzy 61 a 66% prawidłowych zaznaczeń. Natomiast wśród ankietowanych z UM najwyższy odsetek dobrych odpowiedzi udzielił student ratownictwa medycznego (92%), kierunku lekarskiego (87%) oraz stomatologii (83%).

Najniższy odsetek prawidłowych odpowiedzi stwierdzono w przypadku pytań o zatrucia środkami żrącymi (wszystkie uczelnie poniżej 40% poprawnych odpowie-



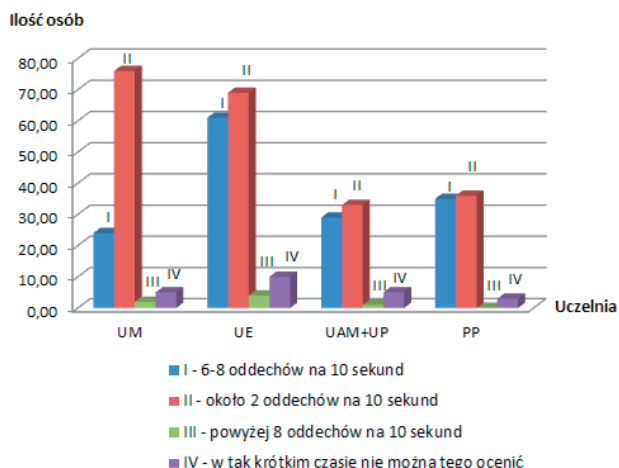
Rycina 3. Jaką czynność wykonał(a)byś jako pierwszą przybywając na miejsce wypadku?

Figure 3. What would be your first action after arrival to the accident scene?



Rycina 4. Jakie czynności wykonał(a)byś, by pomóc osobie z drgawkami?

Figure 4. What would you do to help a person with seizures?



Rycina 5. Ilu oddechów w ciągu 10 sekundowej oceny spodziewałbyś się u zdrowego dorosłego?

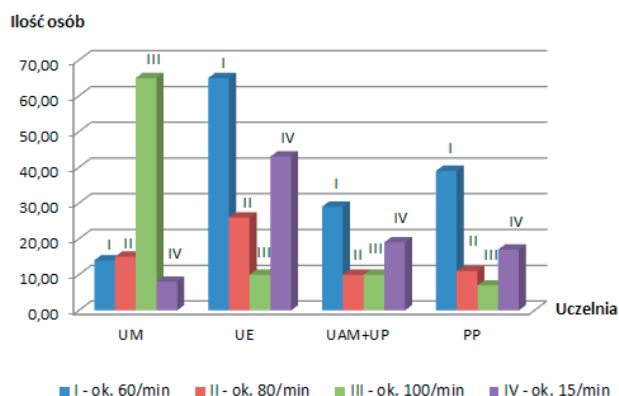
Figure 5. How many breaths would you expect in an healthy adult, within 10 seconds assessment?

dzi), hipotermii (UM – 55%, uczelnie niemedyczne – 41%), urazy głowy (wszystkie uczelnie poniżej 50%).

Omówienie wyników

W badaniu analizowano znajomość zagadnień z pierwszej pomocy wśród studentów uczelni poznańskich. Wykazało one, że osoby kształcące się poza uczelnią medyczną nie posiadają wystarczającego poziomu wiedzy na temat udzielania pierwszej pomocy. Edukacja z tych zagadnień, z którymi respondenci zetknęli się w szkole średniej, nie zapewniła odpowiedniego poziomu wiedzy lub została z biegiem czasu zapomniana. Brak wiedzy z pierwszej pomocy, zwłaszcza z resuscytacji krążeniowo-oddechowej i brak znajomości obsługi automatycznego defibrylatora zewnętrznego, skutkuje niepodjęciem przez przygodnych świadków zdarzenia czynności ratowniczych zgodnie z przyjętymi na świecie standardami. W efekcie zostają pominięte dwa niezmiernie ważne ogniwa łańcucha przeżycia (wczesna resuscytacja krążeniowo-oddechowa, wczesna defibrylacja), dzięki którym świadkowie zdarzenia mogą zwiększyć szanse na przeżycie poszkodowanego zanim specjalistyczna pomoc przejmie nad nim opiekę.

Przeprowadzone badanie wykazało, że w opinii blisko 90% studentów Polacy nie są przygotowani do udzielania pierwszej pomocy. Podobny wynik uzyskano w badaniu Wiśniewskiego i wsp., w którym respondentami byli nauczyciele – ok. 75% [4]. W obu badaniach identycznie ukształtowały się także trzy najczęstsze przyczyny nieudzielenia pomocy osobom w stanie zagrożenia zdrowia i życia – na pierwszym miejscu znalazły się nieumiejętność podejmowania czynności ratowniczych, następnie liczenie na innych świadków zdarzenia, a na ostatnim obawa przed stworzeniem większego zagrożenia dla poszkodowanego przez błędne zastosowanie technik ratowniczych.



Rycina 6. Jakie tempo uciskania klatki piersiowej należy utrzymać podczas resuscytacji?

Figure 6. What is the rate of chest compressions during CPR?

W przeprowadzonym badaniu czynności z zakresu pierwszej pomocy w różnych sytuacjach podejmowało w przeszłości niemal 70% ankietowanych. W odróżnieniu od studentów, w badaniu Wiśniewskiego i wsp. jedynie 22% zapytanych nauczycieli [4] przyznało, że udzielało wcześniej pierwszej pomocy; podobny wynik uzyskał R. Podlewski w badaniu społeczeństwa polskiego – ponad 88% osób nie udzielało nigdy pierwszej pomocy [5]. W tym samym badaniu wykazano, że ponad 50% ankietowanych potrafi właściwie sprawdzić obecność oddechu u dorosłego człowieka, a także ma wiedzę na temat prawidłowej częstości oddychania [5]. W porównaniu do badania ogółu społeczeństwa R. Podlewskiego, w którym co drugi ankietowany wskazał prawidłową procedurę sprawdzenia oddechu, ponad 80% poznańskich studentów kojarzy właściwą procedurę oceny oddechu, a poprawną liczbę oddechów u zdrowego dorosłego potrafi rozpoznać 2/3 respondentów uczelni medycznej, a mniej niż 50% z pozostałych grup.

Studenci uczelni niemedycznych nie posiadają wiedzy o tempie uciskania klatki piersiowej, które powinno wynosić ok. 100 uciśnień na minutę podczas RKO (poniżej 15% poprawnych odpowiedzi studentów PP, UE i UAM + UP). Prawidłowy stosunek uciśnień do wdechów ratowniczych 30:2 znany jest przede wszystkim respondentom z UM (powyżej 90%), a jedynie w ok. 53% pozostałym ankietowanym. W badaniu K. Adamczyk i wsp. [6] odsetek osób w społeczeństwie polskim, które posiadają tę wiedzę jest zbliżony do wyniku studentów nie kształcących się w kierunku medycznym – wyniósł on 52,5%. Natomiast w badaniu ogółu społeczeństwa uzyskano jeszcze niższy odsetek w porównaniu do pozostałych badań – jedynie 37% [7] respondentów potrafiło wskazać właściwy stosunek uciśnień do oddechów podczas RKO. Z kolei w badaniu M. Delevar i wsp., w którym wzięli udział pracownicy organizacji humanitarnych wykazano, że odsetek osób posiadających właściwą wiedzę na temat RKO wynosi jedynie 53% [8].

Wnioski

1. Wiedza na temat pierwszej pomocy wśród studentów spoza Uniwersytetu Medycznego jest niewystarczająca w opinii samych respondentów.
2. Osoby nie związane z uczelnią medyczną rzadziej podejmują działania ratownicze – zdecydowana większość obawia się, że przez swoją niewiedzę może pogorszyć stan poszkodowanego.
3. Głównym źródłem wiedzy o pierwszej pomocy osób studiujących kierunki niemedyce jest szkoła ponadgimnazjalna, dla studentów kierunków medycznych – studia na Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu
4. Studenci kierunków medycznych w większości posiadają wiedzę o prawidłowym stosunku uciśnięć do wentylacji w resuscytacji krążeniowo-oddechowej, natomiast w przypadku innych kierunków studiów jedynie co druga osoba potrafi wskazać poprawny algorytm resuscytacji krążeniowo-oddechowej.
5. Zdecydowana większość ankietowanych kształcących się na uczelniach niemedyce deklaruje, że nie zna obsługi automatycznego defibrylatora zewnętrznego w odróżnieniu od studentów Uniwersytetu Medycznego, którzy uznają, że posiadają wiedzę z tego zakresu.
6. Istnieje pilna potrzeba wprowadzenia komplementarnego systemu nauczania zagadnień pierwszej pomocy, opartego na międzynarodowych standardach, który zagwarantuje odpowiednią jakość edukacji oraz kształtowanie pozytywnych postaw niesienia pomocy począwszy od wczesnego etapu edukacji szkolnej.

Zakończenie

Ratownictwo medyczne często postrzegane jest przez społeczeństwo jako szereg skomplikowanych czynności, które wykonywać mogą tylko osoby wykształcone medycznie. To popularne przekonanie skutkuje szeroko rozpowszechnioną obawą świadków różnych wydarzeń przed podjęciem jakichkolwiek działań, by nie zaszkodzić poszkodowanemu. Brak wystarczającej wiedzy z pierwszej pomocy wśród studentów kształcących się na kierunkach niemedyce przemawia za koniecznością efektywnego nauczania laików, gdyż przypadkowi świadkowie zdarzenia, którzy zastosują algorytm resuscytacji krążeniowo-oddechowej i automatyczny defibrylator zewnętrzny przed przybyciem Zespołu Ratownictwa Medycznego mogą odegrać kluczową rolę w ratowaniu życia poszkodowanego, u którego doszło do nagłego zatrzymania krążenia.

Budowanie świadomości społeczeństwa o przydatności wiedzy z pierwszej pomocy można realizować poprzez wplatanie tych zagadnień w różne dziedziny życia. Zajęcia z pierwszej pomocy już teraz są przeprowadzane między innymi na kursach prawo jazdy, Wodnego Ochotniczego Pogotowia Ratunkowego, w zakła-

dach pracy oraz w organizacjach harcerskich, a powinny stanowić obowiązkowy element programu już edukacji wczesnoszkolnej. Istnieje potrzeba wprowadzenia komplementarnego systemu nauczania zagadnień z pierwszej pomocy, który zagwarantuje odpowiednią jakość edukacji oraz kształtowanie pozytywnych postaw niesienia pomocy, szczególnie wśród ludzi młodych.

Ponieważ przedstawione wyniki na temat znajomości zagadnień z pierwszej pomocy wśród studentów opierają się na analizie wiedzy teoretycznej ankietowanych, w celu sprawdzenia czy posiadane przez studentów informacje mają odzworowanie w praktyce, należy przeprowadzić badanie, w którym jednym z elementów będzie wykonanie przez respondenta w czasie rzeczywistym czynności z zakresu pierwszej pomocy. Nie bez znaczenia byłoby również stworzenie projektu edukacyjno-informacyjnego ukierunkowanego na zmianę świadomości społeczeństwa na temat udzielania pierwszej pomocy.

Piśmiennictwo

1. Ustawa z dnia 08.09.2006 o Państwowym Ratownictwie Medycznym (Dz.U.06.191.1410 z późn. zm.).
2. Stammel P., Collas D., Werer C. *et al.* Impact of initial intervention on long-term neurological recovery after cardiac arrest: data from the Luxembourg "North Pole" cohort. *Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb.* 2012;1:60–70.
3. Adielsson A., Hollenberg J., Karlsson T. *et al.* Increase in survival and bystander CPR in out-of-hospital shockable arrhythmia: bystander CPR and female gender are predictors of improved outcome. Experiences from Sweden in an 18-year perspective. *Heart.* 2011;97(17):1391–1396.
4. Wiśniewski J., Majewski W.D. Ocena poziomu wiedzy nauczycieli szkół ponadgimnazjalnych w zachodniopomorskim na temat pierwszej pomocy medycznej. *Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie.* 2007;53(2):114–123.
5. Podlewski R. Udzielanie pierwszej pomocy w społeczeństwie polskim – raport z badań W: Koniczny J., redaktor. *Systemy komunikacji, logistyka i dydaktyka w ratownictwie.* Materiały przedstawione podczas sesji naukowej VI Forum Ratownictwa w Inowrocławiu, Inowrocław. 2001; s. 275–297.
6. Adameczyk K., Lorencowicz R., Trawka H. Znajomość zasad udzielania pierwszej pomocy osobom poszkodowanym w wypadkach. *Zdr Pub.* 2003;113(3/4):337–340.
7. Apczyńska A., Cichańska M., Markowski A. *et al.* Znajomość zasad udzielania pierwszej pomocy wśród społeczeństwa W: Kusztelak A., redaktor. *Edukacja dla społeczeństwa: życia, nauki, pracy.* 2005, 103–111.
8. Delavar M.A., Gholami G., Ahmadi L., Moshtaghian R. Knowledge, attitude and practices of relief workers regarding first aid measures. *J Pak Med Assoc.* 2012;62(3):218–221.

Adres do korespondencji:

Zakład Ratownictwa i Medycyny Katastrof UM
ul. Dąbrowskiego 79
60-529 Poznań

MAREK DĄBROWSKI, AGATA DĄBROWSKA, MACIEJ SIP, MAGDALENA WITT

BADANIE WIEDZY W ZAKRESIE PODSTAWOWYCH ZAGADNIĘĆ RESUSCYTACJI U RATOWNIKÓW PSP, STUDENTÓW MEDYCYNY I LEKARZY STAŻYSTÓW

EVALUATION STUDY OF THE KNOWLEDGE OF BASIC LIFE SUPPORT OF STATE FIRE SERVICE FIREFIGHTERS, MEDICAL STUDENTS AND RESIDENT DOCTORS

Zakład Ratownictwa i Medycyny Katastrof
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
p.o. kierownika: dr n. med. Magdalena Witt

Streszczenie

Wstęp. Szkolenia z zakresu podstawowych czynności resuscytacyjnych prowadzone dla ogółu społeczeństwa oraz medycznego i niemedycznego personelu ratowniczego mają ogromne znaczenie w zwiększeniu przeżywalności osób, u których doszło do Nagłego Zatrzymania Krążenia.

Cel. Celem pracy jest wykazanie wiedzy osób objętych obowiązkiem posiadania umiejętności z zakresu podstawowych zagadnień resuscytacji krążeniowo-oddechowej wynikającym z toku nauczania na uczelni medycznej (studenci medycyny, lekarze stażyści), czy też programu szkolenia służb mundurowych w Polsce (zawodowi strażacy).

Material i metoda. Badaniem objęta została grupa 117 strażaków – ratowników PSP, 72 studentów IV roku Wydziału Lekarskiego UMP w Poznaniu i 82 lekarzy stażystów. Wykorzystując kwestionariusz jednokrotnego wyboru, sprawdzono ich wiedzę merytoryczną, a wyniki poddano analizie w oparciu o program Microsoft EXEL.

Wyniki. Największa liczba błędów popełnionych we wszystkich podgrupach badanych dotyczyła miejsca prowadzenia uciśnień klatki piersiowej u niemowlęcia podczas resuscytacji: lekarze 79,3%, strażacy 84,6%, studenci medycyny 76,4%. W analizowanej grupie 157 osób (58%) nie posiada odpowiedniej wiedzy na temat prowadzenia czynności resuscytacyjnych (dorosłego, dziecka, niemowlęcia), 91 ankietowanych (33,6%) nie zna prawidłowego stosunku uciśnień do oddechów podczas prowadzenia podstawowych zabiegów resuscytacyjnych u 7 letniego dziecka, a 122 osoby (45%) nie posiadają wiedzy, w jakim czasie podczas prowadzenia podstawowych czynności resuscytacyjnych oceniać tętno.

Wnioski. Wobec istotnych braków w prezentowanej wiedzy, stwierdzono, że istnieje potrzeba prowadzenia systematycznych szkoleń przypominających dla medyków i służb mundurowych w oparciu o obecnie obowiązujące standardy resuscytacji krążeniowo-oddechowej wg ILCOR.

SŁOWA KLUCZOWE: strażacy – ratownicy, pierwsza pomoc, resuscytacja, stażyści, studenci uniwersytetu medycznego, nagłe zatrzymanie krążenia, wytyczne RKO, ILCOR.

Summary

Introduction. Basic life support courses conducted for the general public and the medical and non-medical emergency services are of great importance in increasing the survival rate of those patients who had cardiac arrest.

Aim. The aim of this study is to demonstrate knowledge of those covered by the obligation to have the basic skills in cardiopulmonary resuscitation resulting from a course of education at medical school (medical students, interns), or uniformed services training program in Poland (professional firefighters).

Material and methods. The study group included 117 state fire services firefighters-rescuers, 72 fourth-year students of the Faculty of Medicine in Poznan and 82 doctors in training. Using a multiple choice questionnaire their technical knowledge was examined, and the results were analyzed based on Microsoft EXEL.

Results. The largest number of errors made across all examined subgroups concerned the place of chest compressions during CPR in an infant: 79.3% of doctors, 84.6% of firemen, 76.4% of medical students. In the evaluated group of 157 people 58% did not have adequate knowledge about how to conduct the resuscitation on adult, child, infant, 91 respondents (33.6%) did not know the correct ratio of compressions to breaths during a basic life support in 7 year old and 122 persons (45%) had no knowledge at what time during basic life support to evaluate the pulse.

Conclusions. In view of the significant gaps in the knowledge presented, it was found that there is a need for systematic reminding training for medics and the uniformed services, based on current standards of cardiopulmonary resuscitation by ILCOR.

KEY WORDS: firefighters – rescuers, first aid, resuscitation, resident doctors, medical students, sudden cardiac arrest, guidelines CPR, ILCOR.

Wstęp

W ostatnich latach daje się zauważyć szeroko zakrojone akcje propagujące obowiązek i wysoką skutecz-

ność resuscytacji krążeniowo – oddechowej podejmowanej przez świadków zdarzenia oraz medyczny i niemedyczny personel ratowniczy. Efektywność czynności przez nich wykonywanych ma ogromny

wpływ na przeżywalność poszkodowanych po epizodzie Nagłego Zatrzymania Krążenia (NZK). Wiedzę na temat standardów postępowania w ww. sytuacjach nabywana jest na licznych kursach i szkoleniach. Pod koniec lat 90-tych zeszłego wieku wdrożono w Polsce po raz pierwszy system szkoleń strażaków-ratowników w zakresie udzielania pierwszej pomocy, w oparciu o wytyczne Komendanta Głównego Państwowej Straży Pożarnej (PSP) do organizacji ratownictwa medycznego KSRG z 17 marca 1999 roku. Od tego okresu strażacy – ratownicy PSP i Ochotniczej Straży Pożarnej (OSP) oraz ratownicy podmiotów włączonych do systemu (GOPR, TOPR, WOPR itp.) realizują zadania z zakresu ratownictwa medycznego w oparciu o ujednolicony program dydaktyczny. W ramach tego programu, obok takich zagadnień jak taktyka i organizacja ratownictwa medycznego, pierwsza pomoc w urazach mechanicznych, termicznych i chemicznych, warunki ekstremalne w ratownictwie medycznym, psychologia akcji ratunkowej itd., na pierwszym miejscu znalazły się zagadnienia resuscytacji dorosłego, dziecka i niemowlęcia [1, 2, 3]. W tych samych latach studenci medycyny oraz lekarze stażyści uczyli się również podstawowych zagadnień i czynności związanych z udzielaniem pomocy poszkodowanemu w stanie bezpośredniego zagrożenia zdrowia czy życia. Zajęcia dla studentów wydziału lekarskiego z zakresu udzielania pierwszej pomocy są realizowane przez zakłady i katedry w różnych okresach studiów w zależności od uczelni. Ważne jest jednak to, że zagadnienia te są powtarzane i podzielone na poziomy kompetencji tj. podstawowe zabiegi resuscytacyjne i pierwszą pomoc, jak również zaawansowane zabiegi resuscytacyjne czy postępowanie w obrażeniach ciała. Lekarze stażyści, czyli potencjalne osoby, które mogą prowadzić czynności ratunkowe w zespołach wyjazdowych ratownictwa medycznego czy pracujący w przyszłości w Szpitalnych Oddziałach Ratunkowych (SOR) uczestniczą podczas odbywania stażu podyplomowego w zajęciach z zagadnień BLS (podstawowe czynności resuscytacyjne) oraz ALS i często EPLS (zaawansowane zabiegi resuscytacyjne dorosłych i dzieci). Z etyki zawodu wynika, że każdy lekarz, ale również student medycyny powinien znać i umieć wykorzystać w praktyce aktualne standardy udzielenia pomocy nie tylko wtedy, kiedy dyżuruje/odbywa zajęcia w ambulansie czy w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym, ale także w każdej tzw. przygodnej sytuacji [4].

Cel pracy

Celem pracy jest sprawdzenie stanu wiedzy z podstawowych zagadnień resuscytacji dorosłego, dziecka i niemowlęcia u strażaków, studentów medycyny i lekarzy stażystów oraz porównanie wyników uzyskanych badaniem tych 3 grup potencjalnych ratowników wywodzących się z różnych obszarów kompetencji a mających ogromne prawdopodobieństwo znalezienia się w sytuacji nagłego zatrzymania krążenia u chorego/poszkodowanego.

Material i metody

Badaniem objęto podgrupę 117 strażaków-ratowników PSP, 72 studentów IV roku Wydziału Lekarskiego UMP w Poznaniu i 82 lekarzy stażystów.

Badanie przeprowadzono na podstawie kwestionariusza jednokrotnego wyboru sprawdzającego wiedzę ankietowanych z podstawowych zagadnień resuscytacji krążeniowo-oddechowej u osób dorosłych, dzieci i niemowląt. Pytania obejmowały zasadnicze elementy standardu resuscytacyjnego zgodne z obowiązującymi w roku 2005 standardami nauczania kreowanymi przez międzynarodowe wytyczne *International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR) [5].

Analizę statystyczną przeprowadzono w oparciu o program Microsoft EXEL.

Wyniki

Wyniki z analizy dotyczyły oceny:

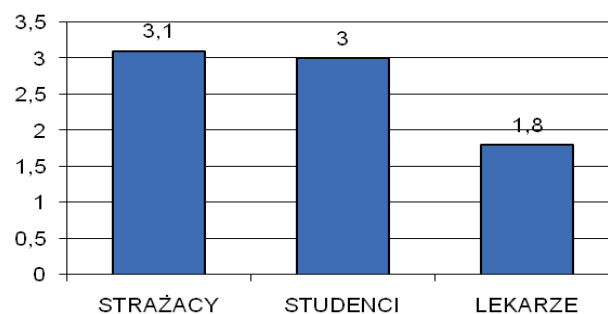
1. Stosunku oddechów do uciśnień podczas resuscytacji 7-letniego dziecka.
2. Czasu oceny obecności tętna u nieprzytomnego poszkodowanego.
3. Miejsca prowadzenia uciśnień u niemowlęcia.
4. Sekwencji etapów postępowania resuscytacyjnego.
5. Pierwszej kontroli tętna podczas resuscytacji dorosłego.

Wstępnym etapem badania było porównanie całościowe wyników uzyskanych przez analizowane podgrupy. Największy odsetek średniej liczby błędów popełniony został przez ratowników-strażaków, a najmniejszy przez lekarzy (Rycina 1).

Oceniono również odsetek badanych, którzy odpowiedzieli poprawnie na wszystkie pytania i tych, którzy nie odpowiedzieli poprawnie na żadne pytanie (Rycina 2 i 3).

Największy odsetek badanych, którzy nie odpowiedzieli poprawnie na żadne pytanie stanowili strażacy, minimalnie lepsi od nich byli studenci, a 2,5% lekarzy nie udzieliło żadnej poprawnej odpowiedzi.

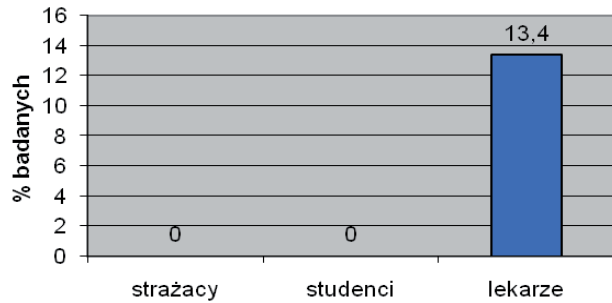
Kolejnym elementem badania była analiza odpowiedzi na poszczególne pytania. Na rycinie 4 przedstawiono odsetek błędów popełnionych przez ankietowanych w pytaniach o stosunek uciśnień do oddechów u 7-letniego dziecka, czasu oceny obecności tętna u nieprzytom-



Rycina 1. Średnia liczba błędów popełniona przez badane grupy.
Figure 1. Average number of mistakes in study groups.

nego poszkodowanego, miejsce prowadzenia uciśnień klatki piersiowej u niemowląt, sekwencję działań ratowniczych podczas Resuscytacji Krążeniowo Oddechowej (RKO) i kontrolę tętna w trakcie RKO. Najwięcej błędów wśród lekarzy pojawiło się w odpowiedzi na pytanie dotyczące miejsca uciskania klatki piersiowej podczas RKO u niemowlęcia.

Z kolei strażakom-ratownikom najczęściej trudności przysporzyło pytanie związane z określeniem prawidłowej sekwencji działań, a następnie pytanie dotyczące miejsca uciśnień klatki piersiowej u niemowlęcia (Rycina 5).



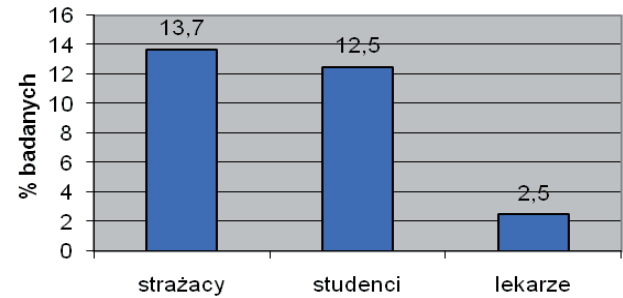
Rycina 2. Odsetek badanych, którzy odpowiedzieli poprawnie na wszystkie pytania.

Figure 2. Percentage of examined who answered correctly to all questions.

Natomiast studentom medycyny, podobnie jak lekarzom, problem sprawiało określenie prawidłowego miejsca uciśnień klatki piersiowej u niemowlęcia (Rycina 6).

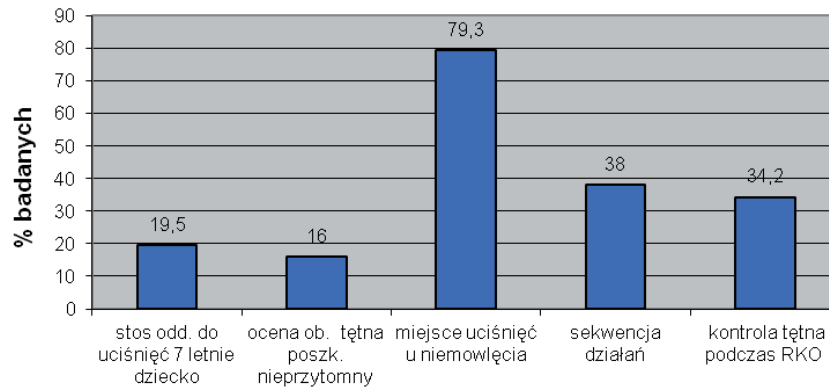
Na rycinie 7 przedstawiono zbiorcze porównanie procentowe liczby badanych, którzy popełnili błędy w analizowanych zagadnieniach.

Zbiorcze porównanie wyników uzyskanych przez ankietowanych podczas udzielania odpowiedzi na poszczególne pytania wskazuje na największe trudności w prawidłowym określeniu miejsca uciskania klatki piersiowej u niemowląt (Rycina 8). Wiedza ankieto-



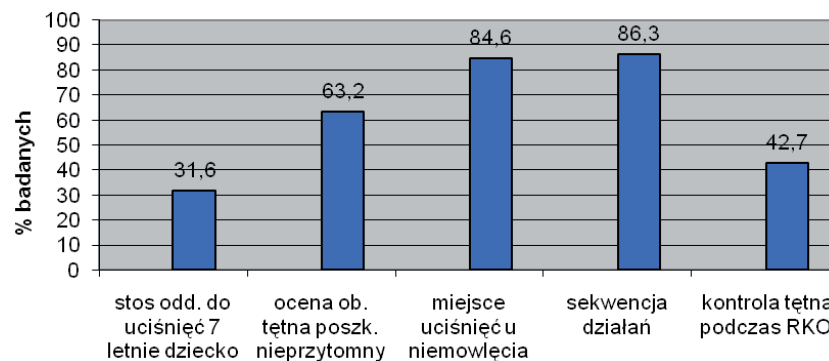
Rycina 3. Odsetek badanych, którzy nie odpowiedzieli poprawnie na żadne pytanie.

Figure 3. Percentage of examined who answered wrong to all questions.



Rycina 4. Odsetek lekarzy, którzy popełnili błędy w poszczególnych pytaniach.

Figure 4. Percentage of examined resident doctors who made mistakes answering questions.



Rycina 5. Odsetek strażaków, którzy popełnili błędy w poszczególnych pytaniach.

Figure 5. Percentage of examined firefighters who made mistakes answering ques-

wanych na temat poszczególnych czynności lub części algorytmu postępowania jest niewystarczająca. 86% strażaków miało problem z prawidłową odpowiedzią na pytanie dotyczące sekwencji działań podczas resuscytacji, natomiast najtrudniejszym pytaniem dla studentów medycyny okazało się pytanie związane z kontrolnym badaniem tętna podczas RKO (kiedy i czy w ogóle dokonywać tego pomiaru); na to pytanie błędnej odpowiedzi udzieliło 71% badanych. Z kolei lekarze stażyści najczęściej błędów popełnili (79% nieprawidłowych odpowiedzi) w pytaniu dotyczącym wyznaczenia miejsca uciśnięć klatki piersiowej podczas resuscytacji niemowląt.

Z dydaktycznego punktu widzenia istotnym jest, które zagadnienia sprawiły respondentom największą trudność, czyli zostały przez nich najslabiej opanowane.

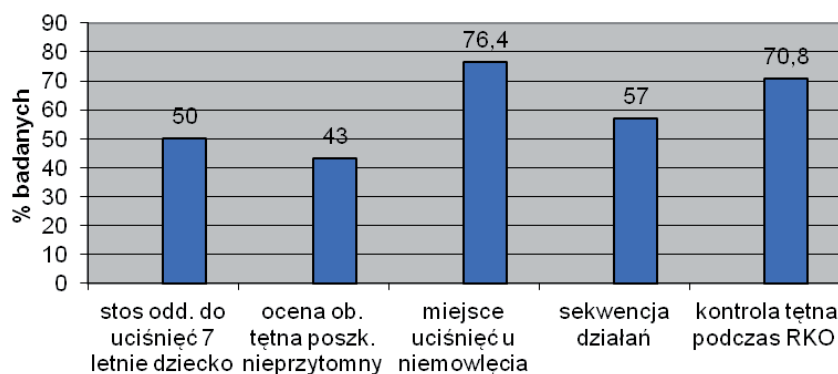
Na rycinie 8 pokazano, że najczęściej problemów (88,5% całej grupy badanej) badani mieli z odpowiedzią dotyczącą miejsca uciśnięć klatki piersiowej niemowlęcia.

Natomiast na rycinie 9 przedstawiono, iż pytanie określające stosunek oddechów do uciśnięć klatki piersiowej był dla całej grupy badanych najłatwiejszym zagadnieniem, na które 66,4% ankietowanych udzieliło poprawnej odpowiedzi.

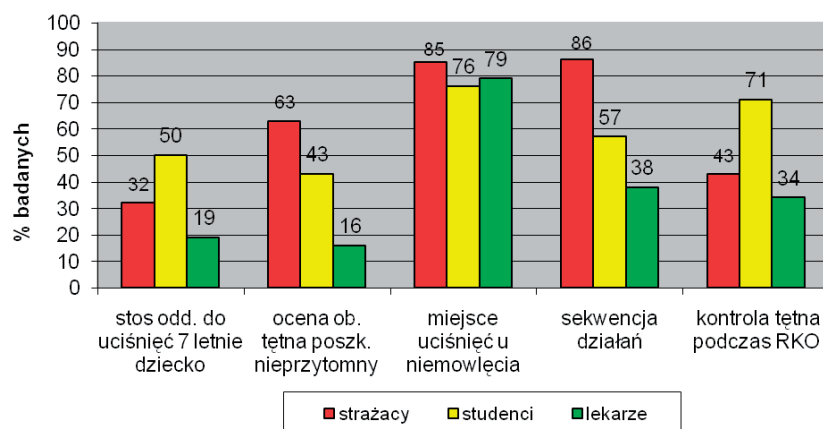
Z kolei rycina 10, na którym stosunek odpowiedzi prawidłowych (42%) do błędnie udzielonych (58%) we wszystkich pytaniach dla całej grupy ankietowanych, potwierdza, że aż 3/5 odpowiedzi na wszystkie pytania jest błędna.

Sumarycznie można stwierdzić, iż wśród całej grupy badanych 157 osób (58%) nie posiada odpowiedniej wiedzy na temat prowadzenia czynności resuscytacyjnych (dorosłego, dziecka, niemowlęcia), 91 ankietowanych (33,6%) nie zna prawidłowego stosunku uciśnięć do oddechów podczas prowadzenia podstawowych zabiegów resuscytacyjnych u 7-letniego dziecka, a 122 osoby (45%) nie posiadały wiedzy w jakim czasie podczas prowadzenia podstawowych czynności resuscytacyjnych oceniać tętno.

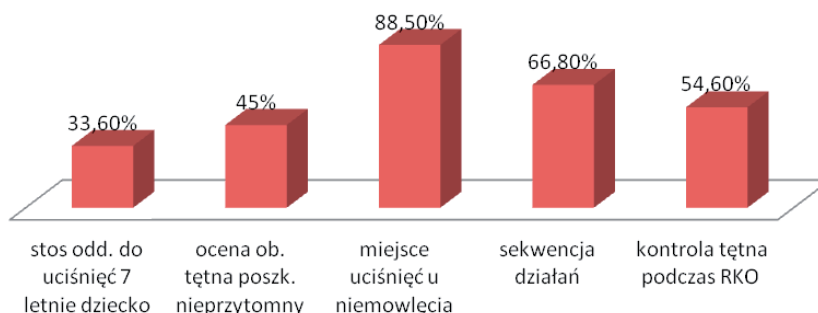
Gdyby naszym badaniem przyszło uciskać klatkę piersiową chorego/poszkodowanego z zatrzymaniem krążenia – 240 osób (88,5%) nie potrafiłoby wyznaczyć prawidłowego miejsca uciśnięć klatki piersiowej u niemowlęcia, 181 osób (66,8%) napotkałoby problem w kolejności wykonywania algorytmu postępowania podczas czynności resuscytacyjnych, a 148 osób (54,6%) nie miałyby pewności czy oraz w którym momencie należy podczas resuscytacji ponownie kontrolować tętno chorego.



Rycina 6. Odsetek studentów, którzy popełnili błędy w poszczególnych pytaniach.
Figure 6. Percentage of examined medical students who made mistakes answering questions.

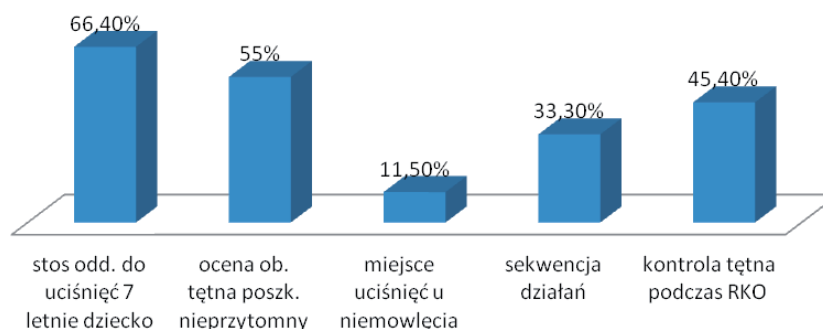


Rycina 7. Porównanie procentowe liczby badanych, którzy popełnili błędy w poszczególnych pytaniach.
Figure 7. Percentage of examined subjects who made mistakes answering questions.



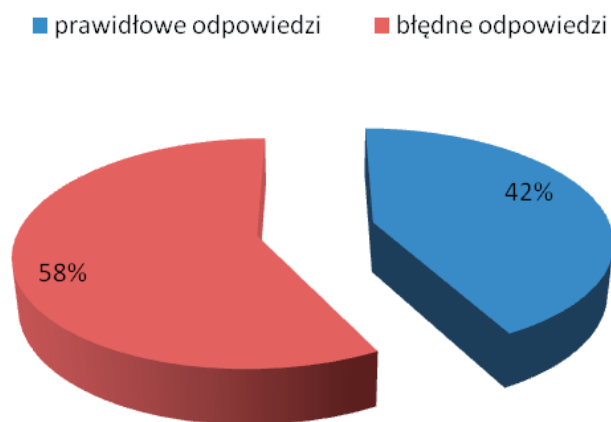
Rycina 8. Odsetek błędów badanej grupy w poszczególnych pytaniach.

Figure 8. Percentage of examined who made mistakes answering particular questions.



Rycina 9. Odsetek poprawnych odpowiedzi w poszczególnych pytaniach.

Figure 9. Percentage of correct answers for particular questions.



Rycina 10. Stosunek poprawności we wszystkich pytaniach, na które odpowiadali ankietowani.

Figure 10. Proportion of correct/incorrect answers in all examined groups.

Omówienie wyników

W badaniu analizowano znajomość zagadnień związanych z udzielaniem pierwszej pomocy podczas resuscytacji krążeniowo-oddechowej wśród 3 grup respondentów z różnych obszarów kompetencji ratowniczych (strażacy-ratownicy, studenci medycyny oraz lekarze stażyści). Jak się należało spodziewać, liczba błędów popełnionych przez strażaków była w porównaniu z lekarzami stażystami dużo większa. Na uwagę zwracają zbliżone wyniki pomiędzy strażakami-ratownikami

PSP, a studentami IV roku medycyny – w obu badanych podgrupach liczba popełnionych błędów była porównywalna i niestety, znaczna. Największy odsetek badanych, którzy nie odpowiedzieli poprawnie na żadne pytanie stanowili strażacy, minimalnie lepsi byli od nich studenci, natomiast wśród lekarzy 2,5% nie udzieliło żadnej poprawnej odpowiedzi. Z drugiej jednak strony, jedynie wśród lekarzy stażystów znalazły się osoby, które odpowiedziały poprawnie na wszystkie pytania, ale i tak stanowili oni tylko 13,4% badanej podgrupy.

W przeprowadzonym badaniu aż 157 osób (58%) nie posiadało odpowiedniej wiedzy na temat prowadzenia podstawowych czynności resuscytacyjnych. W badaniach studentów Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu przeprowadzonych przez I. Skitek 96% osób ankietowanych potrafiło prawidłowo ocenić oddech u osoby nieprzytomnej i rozpocząć RKO [6]. Z kolei w opisywanym badaniu tylko 64,6% osób odpowiedziało prawidłowo na pytanie dotyczące sekwencji czynności podczas resuscytacji, podczas, gdy 96% badanych studentów UMP (I. Skitek), określiło prawidłowy stosunek uciśnięć do wentylacji 30: 2 w resuscytacji krążeniowo-oddechowej [6].

W badaniu I. Skitek 53% ankietowanych, którzy nie są medykami podało prawidłowo stosunek oddechów do uciśnięć klatki piersiowej podczas RKO, podobny wynik 52,5% uzyskał K. Adamczyk i wsp., oceniając studentów kształcących się na kierunkach niemedyce [6, 7].

W przeprowadzonym badaniu strażacy-ratownicy, którzy formalnie medykami nie są, osiągnęli wynik poprawności w określeniu stosunku oddechów do uciś-

nić na poziomie 68,4%. Dla porównania – ogół społeczeństwa w badaniu A. Apczyńskiej i wsp., osiągnął poziom 37% w ocenie tego samego zagadnienia [8].

Wnioski

1. Największa liczba błędów popełnionych we wszystkich podgrupach badanych dotyczyła miejsca do prowadzenia uciśnięć klatki piersiowej u niemowlęcia podczas resuscytacji: lekarze 79,3%, strażacy 84,6%, studenci medycyny 76,4%
2. Spośród badanych grup największą liczbę błędów w pytaniu dotyczącym pierwszej kontroli tętna podczas RKO osoby dorosłej popełnili studenci medycyny – 71%, w porównaniu ze strażakami – 43% i lekarzami stażystami – 34%.
3. Strażacy popełnili najwięcej błędów w pytaniu dotyczącym sekwencji działań w trakcie RKO – 86%, natomiast studenci medycyny – 57%, a stażyści – 38%.
4. Podczas prowadzenia RKO u 7-letniego dziecka 50% studentów medycyny popełniło błąd w pytaniu dotyczącym stosunku oddechów do uciśnięć, strażacy ratownicy – 32% błędów, a lekarze stażyści – 19% błędnych odpowiedzi.
5. W pytaniu o czas oceny tętna u nieprzytomnej osoby poszkodowanej 63% strażaków udzieliło błędnej odpowiedzi, 43% studentów i 16% lekarzy stażystów.
6. Sumaryczna liczba popełnionych błędów wskazuje na niedostateczne opanowanie standardów resuscytacji przez strażaków – Państwowej Straży Pożarnej, studentów medycyny i lekarzy stażystów.
7. Istnieje potrzeba prowadzenia systematycznych szkoleń przypominających dla medycznego i niemedycznego personelu ratowniczego w oparciu o aktualizowane standardy.

Zakończenie i podsumowanie

Liczba nieprawidłowych odpowiedzi na pytania dotyczące absolutnie podstawowych elementów procedury resuscytacyjnej wskazuje na konieczność jej ciągłego przypominania i odnawiania. Z przeprowadzonego badania wynika, że w sytuacji udzielania pierwszej pomocy aż 60% osób objętych badaniem nie potrafiłaby jej udzielić. Dotyczy to zarówno medycznego, jak i niemedycznego personelu ratowniczego.

Obowiązek podjęcia podstawowych działań ratujących życie spoczywa na wszystkich dorosłych, a na personelu medycznym i szeroko pojętym ratowniczym w szczególności. Stąd konieczność usystematyzowanych, odnawianych z odpowiednią częstotliwością szkoleń w tym zakresie. Państwowa Straż Pożarna wprowadziła je jako obowiązkowe dla swych pracowników, mając system obligatoryjnego odnawiania co 3 lata uzyskanych przez ratowników PSP uprawnień ratowniczych [3]. Wydaje się w pełni uzasadnione wprowadzenie analogicznie określonego prawem systemu obowiązkowego

uaktualniania i przypominania wiadomości z resuscytacji również dla medyków.

Badana grupa strażaków–ratowników posiada mniejszą wiedzę na temat resuscytacji niż badana grupa medyków. Natomiast w porównaniu do osób bez wykształcenia medycznego, strażacy–ratownicy lepiej znają standardy RKO. Wynika z tego fakt, że szkolenie społeczeństwa w podobnym jak strażacy–ratownicy systemie, z obowiązkowym odnawianiem uprawnień mogłoby zwiększyć procent przeżywalności poszkodowanych z zatrzymaniem krążenia.

W obecnie obowiązujących Wytycznych Resuscytacji Krążeniowo-Oddechowej 2010 wspólnym priorytetem ILCOR jest wdrażanie wysokiej jakości uciśnięć klatki piersiowej bez wentylacji w myśl zasady „mocno, szybko i sprężyste”, w sytuacji braku sprzętu, umiejętności lub bezpieczeństwa [9]. Zmiana ta w szczególności sposób podkreśla konieczność nauczania prawidłowego uciskania klatki piersiowej podczas prowadzenia czynności resuscytacyjnych.

Choć oczywistym jest, że charakterystyka pracy, kompetencje, zakres obowiązków, czy też środowisko działań badanych w poszczególnych grupach jest zgoła odmienne; nie zwalnia to ich jednak z obowiązku znajomości na najwyższym poziomie obecnie obowiązujących na świecie standardów prowadzenia Resuscytacji Krążeniowo-Oddechowej.

Piśmiennictwo

1. Ustawa z dnia. 24 sierpnia. 1991 r. ochronie przeciwpożarowej (Dz. U. z 2002 r. Nr. 147, poz. 1229, z późn. zm.).
2. Ustawa z dnia. 24 sierpnia. 1991 r. o Państwowej Straży Pożarnej (Dz. U. z 2002 r. Nr. 147, poz. 1230 z późn. zm.).
3. Wytyczne w sprawie realizacji zadań z zakresu ratownictwa medycznego przez strażaków–ratowników Krajowego Systemu Ratowniczo-Gaśniczego. Warszawa, Komenda Główna PSP, Biuro Operacyjne; 1999.
4. Ustawa z dnia. 8 września. 2006 r. o Państwowym Ratownictwie Medycznym (Dz. U. z 2006 r. Nr. 191 poz. 1410).
5. [Internet] Dostępna na: www.erc.edu/index.php/guidelines_download_2005/en.
6. Skitek I. Ocena wiedzy z ratownictwa medycznego wśród studentów uczelni uniwersyteckich miasta Poznania. Praca magisterska UMP w Poznaniu, 2011; s. 17–44.
7. Adamczyk K., Lorencowicz R., Trawka H. Znajomość zasad udzielania pierwszej pomocy osobom poszkodowanym w wypadkach. Zdr Pub. 2003;113(3/4):337–340.
8. Apczyńska A., Cichańska M., Markowski A., Paciorek P., Pawlikowska-Cichy J. Znajomość zasad udzielania pierwszej pomocy wśród społeczeństwa W: Kusztelak A., redaktor. Edukacja dla społeczeństwa: życia, nauki, pracy. 2005; s. 103–11.
9. [Internet] Dostępna na: www.ilcor.org/en/home.

Adres do korespondencji:

Marek Dąbrowski
Zakład Ratownictwa i Medycyny Katastrof
Uniwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Dąbrowskiego 79
60-529 Poznań

MAGDALENA OWECKA, MARTA DYSZKIEWICZ-KONWIŃSKA, TOMASZ KULCZYK

ZASTOSOWANIE TOMOGRAFII KOMPUTEROWEJ Z PROMIENIEM STOŻKOWYM (CBCT) W STOMATOLOGII I LARYNGOLOGII

THE USE OF CONE BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY IN DENTISTRY AND EAR, NOSE AND THROAT MEDICINE

Pracownia Radiologii Stomatologicznej
Katedra Biomateriałów i Stomatologii Doświadczalnej
Zakład Biomateriałów i Stomatologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: dr hab. Beata Czarnecka, prof. UM

Streszczenie

Tomografia komputerowa z promieniem stożkowym (ang.: cone beam computed tomography, CBCT) jest coraz częściej stosowana w stomatologii i laryngologii. Wykorzystywana jest w wielu dziedzinach stomatologii: implantologii, stomatologii chirurgicznej, kariologii, ortodoncji, periodontologii oraz do obrazowania schorzeń stawu skroniowo-żuchwowego. Jedną z podstawowych zalet tomografii CBCT jest uwidocznienie badanych struktur w trzech wymiarach oraz możliwość rekonstrukcji przestrzennych. W pracy przedstawiono szczegółowo różne możliwości zastosowania CBCT w diagnostyce obrazowej w laryngologii i stomatologii.

SŁOWA KLUCZOWE: tomografia komputerowa z promieniem stożkowym, zdjęcia rentgenowskie, radiografia cyfrowa.

Summary

Cone beam computed tomography (CBCT) is widely used in dentistry and ear, nose and throat medicine (ENT). The application of CBCT has been particularly effective in various areas of clinical dentistry, including implantology, dental surgery, cariology, orthodontics, periodontology or temporomandibular joint disorders. The major advantage of CBCT is its capability to visualize examined structures in three dimensions, as well as to provide the examiner with three-dimension reconstructions of the areas of interest. In this paper, various ways of CBCT use in dentistry and ENT are presented and discussed in detail.

KEY WORDS: cone beam computed tomography, X-ray pictures, digital radiography.

Od wielu lat w stomatologii diagnostyka radiologiczna odgrywa bardzo ważną rolę. Cały czas obserwuje się jej dynamiczny rozwój. W obrazowaniu twarzoczaszki zastosowanie mają zdjęcia okołowierzchołkowe, skrzydłowo-zgryzowe, pantomograficzne oraz cefalometryczne wykonywane na kliszach. Należy dodać, że coraz częściej klasyczne zdjęcia rentgenowskie zostają zastąpione zdjęciami cyfrowymi, gdzie wynik badania otrzymuje się na ekranie komputera i można go poddać przekształceniu zmieniając kontrast lub powiększając dany obszar. Wadą opisanych zdjęć jest ich dwuwymiarowość. W przypadku wykonania konwencjonalnych zdjęć okołowierzchołkowych mamy do czynienia, między innymi, z nakładaniem się łuku jarzmowego w rejonie trzonowców, przez co interpretacja zmian patologicznych w tej okolicy jest utrudniona. Zdjęcia pantomograficzne, będące kilka lat temu podstawą w planowaniu leczenia stomatologicznego, nie odzwierciedlają rzeczywistych rozmiarów struktur anatomicznych, ponieważ otrzymany obraz jest powiększony.

Ze względu na to, że konwencjonalne zdjęcia rentgenowskie, jak i radiografia cyfrowa były niewystarczające, przede wszystkim w planowaniu implantów oraz leczeniu nieprawidłowości zębowych, takich jak zęby zatrzymane czy nadliczbowe, poszukiwano nowych metod obrazowania trójwymiarowego.

Wynalezienie tomografii komputerowej z promieniem stożkowym dało możliwość interpretacji otrzymanego obrazu na ekranie komputera nie tylko w trzech wymiarach, czołowym, strzałkowym i osiowym, ale także otrzymanie przekrojów transsektalnych i rekonstrukcji trójwymiarowych. Zaletą tomografii komputerowej z promieniem stożkowym (CBCT – Cone Beam Computed Tomography) jest również to, że zakres ocenianego obszaru może być dowolnie dobrany w zależności od wskazań, tak więc badany region obejmować może żuchwę po zatokę szczękową. Dzięki temu tomografia CBCT znajduje zastosowanie w laryngologii w ocenie zatok szczękowych.

Jak sama nazwa wskazuje, w tomografii komputerowej z promieniem stożkowym wiązka promieniowania X przyjmuje kształt stożka, a nie jak we wcześniej stosowanej tomografii spiralnej kształt wachlarza [1]. Inny jest także detektor promieniowania; w tomografii komputerowej z promieniem stożkowym – dwuwymiarowy, natomiast w tomografii spiralnej – liniowy [2]. Podczas badania zarówno lampa, jak i detektor promieniowania obracają się wokół głowy pacjenta o 360 stopni podczas jednego obrotu. Czas skanowania jest znacznie krótszy niż w przypadku tomografii spiralnej, dzięki czemu pacjent otrzymuje mniejszą dawkę promieniowania zgodnie z zasadą ALARA (*As Low As Reasonably*

Achievable). Mając na względzie zasadę ALARA, która mówi, że należy uzyskać jak największą ilość informacji diagnostycznych przy zastosowaniu maksymalnej redukcji dawki promieniowania rentgenowskiego, jak to rozsądne i osiągalne, tomografię CBCT należy zlecić u pacjenta, u którego wnosi ona cenne, nowe informacje diagnostyczne, których uzyskanie nie było możliwe dzięki tradycyjnej rentgenodiagnostyce. Standardy obrazowania wolumetrycznego (CBCT) zostały opisane przez Różyło-Kalinowską [3].

Dzięki krótkiemu czasowi skanowania zminimalizowane zostało ryzyko poruszenia się pacjenta podczas badania, dzięki czemu jakość otrzymanego obrazu jest zdecydowanie lepsza i pozwala na dokładną diagnozę.

Zaletą tomografii komputerowej z promieniem stożkowym jest możliwość oglądania danego obszaru w trzech płaszczyznach równocześnie. Udogodnieniem są linie referencyjne pozwalające na dokładną lokalizację ocenianego obszaru w obrębie twarzoczaszki. Oprogramowanie komputerowe pozwala nie tylko na ocenę trójwymiarową, wykonanie rekonstrukcji wybranego obszaru bez nakładania się struktur anatomicznych, ale również na dokonanie pomiarów zmian patologicznych, jak i grubości wyrostka zębodołowego przed planowanymi zabiegami implantologicznymi.

Oprócz implantologii tomografia CBCT znajduje zastosowanie w takich dziedzinach jak: periodontologia, chirurgia stomatologiczna, endodoncja, ortodoncja, kariologia oraz w obrazowaniu schorzeń stawu skroniowo-żuchwowego, a także w wizualizacji zatok szczękowych i jamy nosowej będących w polu zainteresowań laryngologów.

Dzięki możliwości pomiarów w trzech płaszczyznach w tomografii CBCT chirurdzy stomatologiczni mogą zaplanować rozmiar implantów oraz określić dokładną pozycję ich położenia w kości. Ważną cechą, którą można ocenić, przed planowanym wszczępieniem implantów, na podstawie tomografii komputerowej z promieniem stożkowym, jest gęstość kości i ocena rokowania stabilizacji wszczepu [4]. Próby określenia gęstości kości na podstawie zdjęć pantomograficznych ze względu na nakładanie się różnych przekrojów są bardzo trudne lub niemożliwe.

Tomografia CBCT pozwala także na dokładną lokalizację kanału zuchwy, w którym przebiega nerw zębodołowy dolny [5]. W przypadku dokonywania pomiarów na zdjęciu pantomograficznym istnieje ryzyko dobrania zbyt długiego implantu i uszkodzenia nerwu zębodołowego dolnego. Z podobną sytuacją spotykamy się w szczęce, gdzie przed zabiegiem implantacji należy wykonać precyzyjne pomiary w okolicy przedtrzonowców i trzonowców, których korzenie sąsiadują z zatoką szczękową. Brak dokładnych wymiarów skutkuje uszkodzeniem ściany zatoki szczękowej i umieszczeniem wierzchołka implantu w świetle zatoki.

Dzięki tomografii komputerowej z promieniem stożkowym możliwe jest określenie położenia korzeni sąsiadujących zębów tak, aby ich nie uszkodzić podczas zakładania implantu, szczególnie przydatne są tutaj

przekroje transsektalne, a więc uwidocznienie wymiaru przednio-tylnego, którego nie da się zobrazować na zdjęciu pantomograficznym.

Wykorzystanie tomografii CBCT zmniejsza ryzyko popełnienia błędu podczas określenia lokalizacji implantu oraz pozwala na precyzyjne umieszczenie wszczepu w kości. Dzięki tej nowoczesnej metodzie wizualizacji możliwe jest także umieszczenie implantu przed wszczępieniem na wirtualnym modelu. Lekarz może wówczas zobaczyć położenie kanału zuchwy, zatoki szczękowej czy też otworu bródkowego, ocenić grubość kości oraz wysokość wyrostka zębodołowego.

Dzięki tomografii komputerowej z promieniem stożkowym można precyzyjnie zaplanować zabieg odbudowy kości. Mając sposobność obejrzenia danego fragmentu twarzoczaszki w trzech wymiarach możliwe jest precyzyjne określenie miejsca augmentacji materiałem kościozastępczym. Po upływie określonego czasu tomografia CBCT pozwala na ocenę wyników przeprowadzonego leczenia.

W chirurgii stomatologicznej, w przypadku wtłoczenia wierzchołka korzenia trzonowca lub przedtrzonowa górnego w obręb zatoki szczękowej, przy pomocy tomografii CBCT można dokładnie określić lokalizację pozostawionego wewnątrz zatoki fragmentu zęba.

Kolejne zastosowanie znajduje tomografia CBCT w endodoncji. Jest ona przydatna do oceny zmian okołowierzchołkowych, położenia kanałów zębów oraz wykrywania kanałów dodatkowych, resorpcji zewnętrznej i wewnętrznej, a także do oceny dokładności wypełnienia kanałów korzeniowych [6, 7, 8, 9].

Ze względu na nakładanie się struktur anatomicznych, takich jak zatoka szczękowa, otwór bródkowy, łuk jarzmowy czy korzenie zębów precyzyjne zlokalizowanie oraz określenie wymiarów zmian okołowierzchołkowych na zdjęciach zębowych czy też pantomograficznych jest trudne. Istnieje możliwość niezauważenia zmian patologicznych wokół wierzchołka korzenia na klasycznych zdjęciach rentgenowskich. Dlatego też w uzasadnionych przypadkach można wykorzystać tomografię CBCT, która eliminuje nakładanie się łuku jarzmowego na wyrostek zębodołowy w okolicy górnych trzonowców, dzięki czemu nie istnieje tutaj możliwość przeoczenia zmian okołowierzchołkowych, możliwe jest zatem szybsze podjęcie leczenia endodontycznego [10].

Ze względu na to, najbardziej precyzyjnym badaniem, w razie wątpliwości diagnostycznych, jest tomografia komputerowa z promieniem stożkowym, czego dowodzą liczne badania naukowe.

Lofthang-Hansen i współpracownicy dzięki tomografii CBCT wykryli o 38% więcej zmian okołowierzchołkowych w porównaniu ze zdjęciami wewnątrzustnymi i zewnątrzustnymi [11]. Porównywano zdjęcia okołowierzchołkowe, pantomograficzne oraz tomografię komputerową z promieniem stożkowym wykazując przewagę w wykrywaniu zmian wokół wierzchołka korzenia przy pomocy tomografii CBCT [12,13]. Estrela wraz z współpracownikami przebadali 888 pacjentów z zainfekowanymi kanałami korzeniowymi i zauważyli,

iz częstość występowania patologicznych zmian wokół wierzchołka korzenia wynosi 17,6% dla zdjęć pantomograficznych, 35,3% dla zdjęć okołowierzchołkowych i 63,3% dla tomografii CBCT.

Na podstawie tomografii stożkowej Simon i współpracownicy wysnuli wniosek, że jest ona bardziej dokładna i użyteczna w różnicowaniu ziarniniaków i torbieli korzeniowych niż biopsja z badaniem histologicznym. Zdiagnozowanie określonej zmiany patologicznej na podstawie tomografii CBCT pozwoliło według autorów na podjęcie odpowiedniego leczenia [14].

Tomografia CBCT odgrywa ważną rolę przy planowanych zabiegach mikrochirurgicznych w okolicy wierzchołków korzeni pierwszych trzonowców w szczęce. Dzięki pomiarom odległości pomiędzy kością zbitą ograniczającą zatokę szczękową i wierzchołkiem korzenia podniebiennego oraz wizualizacji tych struktur, można określić czy zatoka szczękowa wpukła się między korzenie trzonowców [15].

W swoich badaniach Nakata i współpracownicy zauważyli, że w tomografii CBCT można uwidocznić zmiany okołowierzchołkowe wokół zębów leczonych lub nieleczonych endodontycznie, które były niewidoczne na zdjęciach okołowierzchołkowych. Przebadani pacjenci zgłaszali dolegliwości bólowe, natomiast w badaniu klinicznym ani na zdjęciach zębowych nie odnaleziono żadnych patologii [16].

Wawrzyn-Sobczak i Stokowska wykazały, iż w niektórych przypadkach, gojenie się zmian okołowierzchołkowych oraz proces odbudowy kości wyrostka zębodołowego niewidoczny na klasycznych zdjęciach rentgenowskich został zobrazowany w trzech płaszczyznach w tomografii komputerowej z promieniem stożkowym [17]. Autorki znalazły także w tomografii CBCT kanały dodatkowe, których odnalezienie pozwoliło na prawidłowe przeprowadzenie leczenia endodontycznego. Wawrzyn-Sobczak stwierdziła tak samo jak Nakata i współpracownicy, iż najlepsze do uwidocznienia kanałów zębów są przekroje osiowe w tomografii CBCT.

Kolejne zastosowanie znajduje tomografia komputerowa z promieniem stożkowym w periodontologii.

Walter i współpracownicy oraz niezależnie od nich Mol ze współpracownikami wykazali, że tomografia CBCT pozwala na lepszą wizualizację ubytków kostnych w przestrzeniach międzyzębowych oraz w okolicy furkacji, niż klasyczne zdjęcia rentgenowskie czy też użycie radiografii cyfrowej [18, 19].

Inne zdanie, na podstawie własnych badań, mieli Vandenberghe i współpracownicy, którzy uznali wyniki pomiarów poziomu kości lub też ubytków kostnych za porównywalne w radiografii cyfrowej i tomografii komputerowej z promieniem stożkowym [20]. W swoich badaniach wymienieni autorzy oceniali ciągłość i grubość blaszki zbitą zębodołu, ubytki kostne w przestrzeniach międzyzębowych oraz w okolicy furkacji, a także gęstość kości.

Na podstawie pomiarów ubytków kości na powierzchni językowej i policzkowej, które umożliwiła tomografia komputerowa z promieniem stożkowym Misch i współ-

pracownicy doszli do wniosku, że badanie to ma przewagę nad konwencjonalnymi zdjęciami radiologicznymi w diagnozowaniu chorób przyzębia [21].

Tomografii komputerowa CBCT może znajdować zastosowanie w wykrywaniu próchnicy w obrębie zębiny. Natomiast w wykrywaniu próchnicy w obrębie szkliwa ta metoda wizualizacji wydaje się być mało skuteczna.

W badaniach Haiter-Neto i współpracowników porównywano obecność zmian próchnicowych na powierzchniach stycznych przy użyciu tomografu komputerowego z promieniem stożkowym NewTom 3G używając trzech pól obrazowania 12, 9 i 6 cali oraz tomografu Accuitomo LCBCT, a także filmów wewnątrzustnych i radiografii cyfrowej. W badaniach tomografem NewTom 3G o polu obrazowania 12 i 9 cali wykazano niższą wrażliwość niż w badaniach tomografem Accuitomo. Obrazowanie zmian próchnicowych tomografem komputerowym Accuitomo nie wykazało większej wykrywalności ubytków próchnicowych niż w radiografii cyfrowej. Haiter-Neto i współpracownicy stwierdzili, że system NewTom 3G jest mniej dokładny do wykrywania próchnicy niż radiografia cyfrowa, zdjęcia wewnątrzustne i Accuitomo LCBCT [22].

Podobne wnioski wysnuł Tsuchida i współpracownicy, którzy stwierdzili, że wykrywanie zmian próchnicowych na powierzchniach stycznych przy użyciu tomografii komputerowej z promieniem stożkowym nie jest lepsze w porównaniu z filmami rentgenowskimi [23].

Tomografia CBCT znajduje także zastosowanie w ortodoncji w precyzyjnej lokalizacji zębów zatrzymanych, zwłaszcza górnych kłów, a także w identyfikacji zębów nadliczbowych będących przyczyną nieprawidłowego ustawienia zębów w łuku lub opóźnionego wyrzynania. Pozwala na określenie trzeciego wymiaru tj. głębokości, którego uzyskanie jest niemożliwe w przypadku zdjęcia rentgenowskiego.

Dzięki tomografii komputerowej z promieniem stożkowym można lepiej uwidocznić w kości zęby nadliczbowe i określić ich liczbę. Zdarza się, iż w okolicy górnych, centralnych siekaczy mogą wystąpić dwa mesiodensy, których wizualizacja oraz określenie dokładnego położenia na zdjęciu pantomograficznym jest niemożliwe [24].

Tomografia stożkowa według Gurgela i współautorów pozwala na lepszą diagnozę i szczegółowe zaplanowanie leczenia u pacjentów, u których występują zęby nadliczbowe [25, 26].

Według van Vlijmen i współautorów, którzy prześle- dzili 550 artykułów, tomografia CBCT ma lepsze zdolności diagnostyczne w ortodoncji pozwalając na ocenę zatrzymanych lub nadliczbowych zębów, rozszczepów warg i podniebienia oraz oceny skojarzonego leczenia chirurgiczno-ortodontycznego. W/w autorzy stwierdzili także, że tomografia komputerowa z promieniem stożkowym stwarza możliwość dokładniejszego zaplanowania leczenia i oceny wyników leczenia niż konwencjonalne metody rentgenowskie [27].

Ciekawe badania przeprowadził Alqerban ze współpracownikami, w których porównywał położenie zatrzy-

many kłów oraz resorpcję korzeni sąsiadujących zębów na zdjęciach pantomograficznych oraz w dwóch tomografiach komputerowych z promieniem stożkowym 3D Accu-tomo-XYZ Slice View Tomograph oraz Scanora. Wyniki tych badań sugerowały, że tomografia CBCT jest bardziej czułą metodą niż zdjęcia pantomograficzne zarówno dla określenia lokalizacji zatrzymanych kłów, jak i identyfikacji resorpcji korzeni sąsiadujących zębów [28].

Tomografia komputerowa z promieniem stożkowym zajmuje obecnie coraz szersze zastosowanie w diagnostyce schorzeń stawu skroniowo-żuchwowego, zwłaszcza ze względu na zdecydowanie niższe koszty niż tomografia rezonansu magnetycznego. Według Bargana i współpracowników ocena stawów skroniowo-żuchwowych na klasycznych zdjęciach rentgenowskich jest trudna poprzez nakładanie się sąsiadujących struktur oraz zniekształcenia, natomiast tomografia CBCT pozwala na dokładną ocenę zarówno struktur anatomicznych, jak i patologii [29].

Na podstawie przeprowadzonego badania tomografem komputerowym z promieniem stożkowym dos Anjos Pontual i współpracownicy wysnuli wniosek, że zaburzenia w obrębie stawu skroniowo-żuchwowego częściej występują u kobiet, a liczba nieprawidłowości wzrasta wraz z wiekiem. Większość zmian była zlokalizowana w obrębie wyrostka kłykciowego żuchwy. Autorzy nie znaleźli także korelacji pomiędzy zmianami degeneracyjnymi w stawie skroniowo-żuchwowym, a jego ruchomością [30].

Tomografia CBCT znajduje zastosowanie nie tylko w stomatologii, może być także badaniem wykorzystywanym przez laryngologów, szczególnie do oceny zatok szczękowych oraz jamy nosowej. W opisywanym badaniu można ocenić między innymi grubość błony śluzowej w obrębie zatok szczękowych, co jest bardzo przydatne u osób z przewlekłym zapaleniem zatok. Często przerost błony śluzowej wykrywa się przypadkowo u pacjentów, u których wskazaniem do badania był inny region twarzoczaszki. Ważną rolę odgrywa tomografia komputerowa w diagnozowaniu torbieli zastoynowych, polipów czy zmian nowotworowych. Należy tu oczywiście wspomnieć, iż w przypadku obecności polipów czy zmian rozrostowych przebiegających z destrukcją kości konieczne jest wykonanie biopsji. Tomografia komputerowa z promieniem stożkowym może być także zlecona w przypadku wtłoczenia fragmentu korzenia zęba, zwłaszcza przedtrzonowa lub trzonowca, w obręb zatoki szczękowej. Pozwala ona wówczas na lokalizację fragmentu korzenia oraz ocenę, czy nie doszło do powstania wysięku zapalnego.

W swoich badaniach tomografię CBCT wykorzystał Phothikhun i współpracownicy, aby ustalić związek pomiędzy utratą kości wyrostka zębodołowego, zmianami okołowierzchołkowymi, wypełnieniami wewnątrz kanału korzeniowego, a pogrubieniem ścian zatok szczękowych. Przebadano 150 pacjentów, stwierdzając u 42% badanych pogrubienie błony śluzowej zatok szczękowych, u 16,4% pacjentów uwidoczniło torbiele zastoynowe. Zaawansowany zanik kości wyrostka towarzy-

szyl pogrubieniu błony śluzowej zatok szczękowych. U pacjentów ze zmianami okołowierzchołkowymi oraz z wypełnionymi kanałami zębów nie zauważono korelacji z pogrubieniem błony śluzowej zatok szczękowych. Występowanie torbieli zastoynowych nie było powiązane z występowaniem zmian wokół wierzchołka korzenia zęba, ani z zanikiem kości wyrostka zębodołowego [31].

Rege i współpracownicy wykonali 1113 tomografii komputerowych z promieniem stożkowym w celu wykrycia nieprawidłowości w obrębie zatok szczękowych. Najczęściej uwidoczną patologią było pogrubienie zatok szczękowych (66%), torbiele zastoynowe wykryto u 10,1% pacjentów, zacinienie zatok u 7,8% badanych [32].

Tomografia komputerowa z promieniem stożkowym jest coraz częściej wykonywanym badaniem, zwłaszcza gdy przy pomocy konwencjonalnych metod radiologicznych nie jest możliwe uzyskanie pełnej diagnozy. Tomografia CBCT znajduje zastosowanie w chirurgii stomatologicznej, implantologii, periodontologii, kariologii, ortodoncji oraz w laryngologii.

Jej główną zaletą jest uzyskanie trzeciego wymiaru tj. głębokości oraz nienakładanie się sąsiadujących struktur anatomicznych na siebie. Wielu lekarzy wykorzystuje także w swojej praktyce możliwość rekonstrukcji trójwymiarowych, które dostarczają wielu dodatkowych informacji. Należy dodać, iż dzięki tomografii komputerowej z promieniem stożkowym możliwe jest wykrycie większej ilości zmian patologicznych w obrębie twarzoczaszki niż w przypadku konwencjonalnych zdjęć rentgenowskich czy radiografii cyfrowej.

Piśmiennictwo

1. Sukovic P. Cone beam computed tomography in craniofacial imaging. *Orthod Craniofacial Res.* 2003;1(supl.): 31–36.
2. Scarfe W.C., Farman A.G., Sukovic P. Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice. *J Can Dent Assoc.* 2006;72(1):75–80.
3. Różyło-Kalinowska I. Standardy Europejskiej Akademii Radiologii Stomatologicznej i Szczękowo-Twarzowej dotyczące obrazowania wolumetrycznego (CBCT). *Mag Stomat.* 2009;206:12–16.
4. Norton M.R., Gamble C. Bone classification: An objective scale of bone density using the computerized tomography scan. *Clin Oral Implants.* 2001;12:79–84.
5. Sung-Hun Y., Ji-Young P., Young-Kyung K. i wsp. Cone beam computed tomography measurement of the position of the inferior alveolar nerve canal in mandibular prognathism. *J Kor Oral Maxillofac Surg.* 2009;35(1):26–30.
6. Tyndall D. A., Rathore S. Cone beam CT diagnostic applications caries, periodontal bone assessment and endodontic applications. *Dent Clin N Am.* 2008;825–841.
7. Matherne R.P., Angelopoulos C., Kulild J.C. *et al.* Use of cone-beam computed tomography to identify root canal systems in vitro. *J Endod.* 2008;34:87–89.
8. Patel S., Dawood A., Wilson R. *et al.* The detection and management of root resorption lesions using intraoral radi-

- ography and cone-beam computed tomography – a in vivo investigation. *Int Endod J.* 2009;42:831–838.
9. Garcia de Paula-Silva F.W., Wu M.K., Leonardo M.R. i wsp: Accuracy of periapical radiography and cone-beam computed tomography scans in diagnosing apical periodontitis using histopathological findings as a gold standard. *J Endod.* 2009;35:1009–1012.
 10. Patel S., Dawood A., Pitt Ford T.,: The potential applications of cone-beam computed tomography in the management of endodontic problems, *Int Endod J.* 2007;40:818–830.
 11. Lofthang-Hansen S., Huuonen S., Grondahl K. *et al.* Limited cone-beam CT and intraoral radiography for the diagnosis of periapical pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103:114–119.
 12. Estrela C., Bueno M.R., Leles C.R. *et al.* Accuracy and cone-beam computed tomography and panoramic and periapical radiography for detection of apical periodontitis. *J Endod.* 2008;34:273–279.
 13. Low M.T., Dula K.D., Burgin W. i wsp: Comparison of periapical radiography and limited cone-beam computed tomography in posterior maxillary teeth referred for apical surgery. *J Endod.* 2008;34:557–562.
 14. Simon J.H., Enciso R., Malfaz J.M. i wsp: Differential diagnosis of large periapical lesions using cone-beam computed tomography measurements and biopsy. *J Endod.* 833–837.
 15. Rigolone M., Pasqualini D., Bianchi L. *et al.* Vestibular surgical access to the palatine root of the superior first molar: Low dose cone-beam CT analysis of the pathway and its anatomic variations. *J Endod.* 2003;29:773–775.
 16. Nakata K., Naitoh M., Izumi M. *et al.* Effectiveness of dental computed tomography in diagnostics imaging of periradicular lesion of each root of a multiradical tooth; a case report. *J Endod.* 2006;32:583–587.
 17. Wawrzyn-Sobczak K., Stokowska W. Ocena gojenia się zmian okołowierzchołkowych w przebiegu leczenia endodontycznego z użyciem radiografii cyfrowej i tomografii wolumetrycznej. *Mag Stomat.* 2012;5(239):62–73.
 18. Walter C., Kaner D., Berndt D.C. *et al.* Tree-dimensional imaging as a pre-operative tool in decision making for furcation surgery. *J Clin Periodontol.* 2009;36:250–257.
 19. Mol A., Balasundaram A. In vitro cone-beam computed tomography imaging of periodontal bone. *Dentomaxillofac Radiol.* 2008;37:319–324.
 20. Vanderberghe B., Jacobs R., Yang J. Diagnostic validity (or acuity) of 2D CCD versus 3D CBCT images for assessing periodontal breakdown. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104:339–401.
 21. Misch K.A., Yi E.S., Sarment D.P. Accuracy of cone-beam computed tomography for periodontal defect measurements. *J Periodontol.* 2006;77:1261–1266.
 22. Haiter-Neto F., Wenzel A., Gotfredsen E. Diagnostic accuracy of cone-beam computed tomography scans compared with intraoral image for detection of caries lesions. *Dentomaxillofac Radiol.* 2008;37:18–22.
 23. Tsuchida R., Araki K., Okano T. Evaluation of a limited cone-beam volumetric imaging system: comparison with a film radiography in detecting incipient proximal caries. *Oral Surg. Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104:412–416.
 24. Owecka M., Kulczyk T. Zastosowanie tomografii komputerowej z promieniem stożkowym (CBCT) w identyfikowaniu przyczyn nieprawidłowości zębowych. *Now Lek.* 2008;77(4):330–333.
 25. Gurgel C.V., Costa A.L., Kobayashi T.Y. *et al.* Cone-beam computed tomography for diagnosis and treatment planning of supernumerary teeth. *Gen Dent.* 2012;5–6(3):131–135.
 26. Nervina J.M. Cone-beam computed tomography use in orthodontics. *Aust Dent J.* 2012;3(57):95–102.
 27. van Vlijmen O.J., Kuijpers M.A., Berge S.J. *et al.* Evidence supporting the use of cone-beam computed tomography in orthodontics. *J Am Dent Assoc.* 2012. 3;143(3):241–252.
 28. Alqerban A., Jacobs R., Fieuws S. *et al.* Comparison of two cone beam computed tomographic systems versus panoramic imaging for localization of impacted maxillary canines and detection of root resorption. *Eur J Orthod.* 2011. 2;33(1):93–102.
 29. Bargan S., Merrill R., Tetradis S. Cone beam computed tomography imaging in the evaluation of the temporomandibular joint. *J Calif Dent Assoc.* 2010. 1;38(1):33–39.
 30. dos Anjos Pontual M.L., Freire J.S., Barbosa J.M. *et al.* Evaluation of bone changes in the temporomandibular joint using cone beam CT. *Dentomaxillofac Radiol.* 2012;41(1):24–29.
 31. Phothikhun S., Suphanantachat S., Chuenchompoot V. *et al.* Cone beam computed tomographic evidence of the association between periodontal bone loss and mucosal thickening of the maxillary sinus. *J Periodontol.* 2012;83(5):557–564.
 32. Rege I.C., Sousa T.O., Leles C.R. *et al.* Occurrence of maxillary sinus abnormalities detected by cone beam ct in asymptomatic patients. *BMC Oral Health.* 2012;12:30.

Adres do korespondencji:

dr n med. Magdalena Owecka
Pracownia Radiologii Stomatologicznej
Katedra Biomateriałów i Stomatologii Doświadczalnej
Zakład Biomateriałów i Stomatologii Doświadczalnej
ul. Bukowska 70
60-812 Poznań
e-mail: oweckam@ump.edu.pl

MARCIN RYBAKOWSKI¹, MAGDALENA WITT¹, KAROL JUSKOWIAK¹, TOMASZ MAŁKIEWICZ²,
MAREK BARANOWSKI³, RAFAŁ ŚLÓSAREK⁴

HIPERKALIEMIA JAKO BEZPOŚREDNI STAN ZAGROŻENIA ŻYCIA. WCZESNE POSTĘPOWANIE LECZNICZE W OPARCIU O WYTYCZNE EUROPEJSKIEJ I POLSKIEJ RADY RESUSCYTACJI 2010

*HYPERKALEMIA AS DIRECT LIFE-THREATENING DISORDER. EARLY MEDICAL TREATMENT
BASED ON 2010 EUROPEAN AND POLISH RESUSCITATION COUNCIL GUIDELINES*

¹ Zakład Ratownictwa i Medycyny Katastrof
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
p.o. Kierownika: dr n. med. Magdalena Witt

² Zakład Dydaktyki Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: dr hab. med. Zbigniew Żaba

³ Szpital Powiatowy im. dr Romana Grzeszczaka w Słupcy
Kierownik Pogotowia Ratunkowego w Słupcy: lek. med. Marek Baranowski

⁴ Falck Medycyna sp. z.o.o Region wielkopolski
Dyrektor Regionu: lek. med. Rafał Ślósarek

Streszczenie

Hiperkaliemia i inne zaburzenia elektrolitowe stanowią bezpośredni stan zagrożenia życia. Dynamika pojawienia się objawów zależy od stężenia jonów potasu w surowicy krwi chorego. Najczęściej spotykanymi, a zarazem najgroźniejszymi następstwami hiperkaliemii są zaburzenia rytmu serca. Ze względu na możliwość szybkiego wystąpienia powikłań, leczenie należy wdrożyć już w opiece przedszpitalnej. W artykule przedstawiono przyczyny, objawy oraz leczenie hiperkaliemii oparte na najnowszych wytycznych Europejskiej i Polskiej Rady Resuscytacji z 2010 roku. Postępowanie jest uzależnione od nasilenia hiperkaliemii i sprowadza się do ochrony mięśnia sercowego, wprowadzenia jonów potasu do komórek, a następnie usunięcie ich z organizmu z wykorzystaniem różnorodnych środków farmakologicznych oraz przy pomocy dializy.

SŁOWA KLUCZOWE: zaburzenia elektrolitowe, hiperkaliemia, nagle stany zagrożenia życia, leczenie i postępowanie ratownicze.

Summary

Hyperkalemia and other electrolyte disturbances are sudden life-threatening conditions. Dynamics of symptoms depends on the serum potassium levels. The most common effects of hyperkalemia, also most fatal are abnormal heart rhythms. The treatment must be implemented during pre-hospital care due to rapid onset of possible complications. In this article, causes, symptoms and treatment of hyperkalemia are shown, based on the 2010 European Resuscitation Council guidelines. The aggressiveness of therapy is directly related to the rapidity with which hyperkalemia has developed and it resolves to cardioprotection, increasing potassium uptake into cells and its excretion from the body using pharmacological means or emergency dialysis as well.

KEY WORDS: electrolyte disturbances, hyperkalemia, sudden life-threatening, treatment and emergency procedures.

Wstęp

Zaburzenia gospodarki jonowej stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia i życia pacjenta zarówno w sytuacjach działań przed szpitalnych, jak i wewnątrzszpitalnych. Najpoważniejszymi, zagrażającymi życiu chorego są w dużej liczbie przypadków zaburzenia gospodarki potasowej. Zaburzenia tego typu są szczególnie niebezpieczne ze względu na bezpośredni wpływ na funkcjonowanie mięśnia sercowego oraz układu naczyniowego. Zarówno wzrost (hiperkaliemia), jak i obniżenie (hipokaliemia) stężenia potasu w surowicy sprzyja powstaniu zaburzeń rytmu serca. Rzadziej ich przyczyną są zaburzenia poziomu jonów wapnia i magnezu. Celem artykułu jest przedstawienie najczęstszych

przyczyn, objawów zarówno przedmiotowych, jak i podmiotowych oraz leczenia zaburzeń gospodarki jonowej, w tym głównie hiperkaliemii zgodnych z zaleceniami Europejskiej i Polskiej Rady Resuscytacji.

Równowaga jonowa

Potas to jeden z kationów występujących w organizmie człowieka w największej ilości. Zewnątrzkomórkowe stężenie potasu jest lub powinno być utrzymywane ściśle pomiędzy 3,5–5,0 mmol/l. W warunkach fizjologicznych pomiędzy płynem wewnątrzkomórkowym, a zewnątrzkomórkowym występuje bardzo duża różnica stężeń. Dzięki występowaniu gradientu stężeń obu stronach błony komórkowej możliwe jest prawidł-

łowe funkcjonowanie komórek mięśniowych wliczając w to także mięsień sercowy. Płyn zewnątrzkomórkowy zawiera około 10% ustrojowego potasu, z czego jedynie 1% (15–25 mEq, czyli 3–5 mmol/l) znajduje się bezpośrednio w osoczu (płynie śródnaczyniowym).

Powszechnie wiadomo, że zmiany stężenia jonu potasowego mają istotne znaczenie zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, chorobą niedokrwioną mięśnia sercowego lub zawałem. Badania Welthona, He i Cutlera wykazały również korzystną rolę potasu w redukcji ryzyka wystąpienia udaru [1].

Hiperkaliemia jest jednym z najczęstszych zaburzeń równowagi elektrolitowej powiązanych z nagłym zatrzymaniem krążenia. Nie istnieje jedna uniwersalna definicja hiperkaliemii. W praktyce granica między normokaliemią, a hiperkaliemią jest płynna. Wytyczne dotyczące resuscytacji krążeniowo-oddechowej szeroko rozpowszechnione przez Polską i Europejską Radę Resuscytacji przyjęły w swoich opracowaniach za normę poziom potasu o wartości 5,5 mmol/l.

Występowanie hiperkaliemii

Trudno jednoznacznie określić odsetek pacjentów z hiperkaliemią w opiece przedszpitalnej głównie ze względu na brak urządzeń pomiarowych na wyposażeniu Zespołów Ratownictwa Medycznego. Szacuje się natomiast, iż u pacjentów hospitalizowanych hiperkaliemia występuje w 8–10% przypadków [2, 3]. Śmiertelność z powodu wzrostu poziomu potasu w organizmie, w zależności od źródeł, waha się w granicach 35–67%.

Przyczyny występowania hiperkaliemii

Na podstawie wielu doniesień naukowych możemy wyróżnić kilkanaście różnych przyczyn powstania tego zaburzenia jonowego [4]. Do najczęstszych zalicza się:

- leczenie inhibitorami konwertyazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*); w tej grupie pacjentów w ciągu roku od rozpoczęcia leczenia inhibitorami ACE hiperkaliemia rozwija się u około 10% z nich. Leki z wyżej wymienionej grupy prowadzą w 10–38% do powstania hiperkaliemii w grupie pacjentów hospitalizowanych. Zaznaczyć jednak należy, że dane te dotyczą głównie pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka np. cukrzycą, stosujących również inne preparaty farmakologiczne zwiększające poziom potasu czy chorujących na niewydolność nerek;
- leki z innych grup: diuretyki oszczędzające potas, Q-blokery, niesterydowe leki przeciwzapalne, digoksyna, sukcynylocholina;
- niewydolność nerek, która może powodować wzrost stężenia jonów potasu, gdy współczynnik filtracji kłębuszkowej spadnie poniżej 10ml/min lub gdy wydalanie moczu na dobę jest poniżej jednego litra. U tych pacjentów zła dieta (zbyt dużo pokarmów zawierających potas) jest dodatkową przyczyną hiperkaliemii;

- kwasicę metaboliczną, która bywa przyczyną hiperkaliemii, ponieważ powoduje wzrost uwalniania potasu z komórki, a jednocześnie zmniejsza wydalanie go przez nerki;
- zaburzenia gruczołów wydzielania wewnętrznego (choroba Addisona);
- rabdomioliza;
- masywne urazy oparzeniowe;
- masywne przetaczanie krwi (ilość krwi przetoczonej przekracza objętość krwi pacjenta) może powodować znaczny wzrost potasu szczególnie u osób we wstrząsie. W przechowywanej krwi pełnej stężenie potasu w osoczu wzrasta o ok. 1 mEq/l/dobę. U pacjentów we wstrząsie, przy braku prawidłowego wydalania potasu przez nerki, może dojść do gwałtownego i zagrażającego życiu wzrostu poziomu jonów potasu;
- hiperkaliemię rzekomą, która może być spowodowana błędem podczas pobierania krwi, powodującym pozorny wzrost stężenia jonów potasu w surowicy; hemoliza podczas nakłucia żyły lub uwolnienie potasu z mięśni położonych dystalnie do opaski uciskowej może fałszować wyniki, nawet w 20% próbek krwi z podwyższonym stężeniem potasu;
- zespół lizy guza;
- sepsę.

Podział hiperkaliemii:

W celu ustalenia sposobu leczenia wytyczne ERC przyjęły następujące wartości stężenia jonów potasu w surowicy dla kolejnych stadiów hiperkaliemii:

- hiperkaliemia łagodna – 5,5–5,9 mEq/l,
- hiperkaliemia umiarkowana – 6,0–6,4 mEq/l,
- hiperkaliemia ciężka – $\geq 6,5$ mEq/l.

Rozpoznanie hiperkaliemii:

Na wstępie zaznaczyć należy fakt występowania chorób współistniejących i współodpowiedzialnych za występowanie hiperkaliemii i jednocześnie mogących w istotny sposób zamazać jej objawy. W zależności od stężenia jonów potasu w surowicy krwi w wachlarzu objawów mogą znaleźć się:

- objawy ze strony Centralnego Układu Nerwowego – apatia, splątanie, parastezje, osłabienie odruchów głębokich;
- objawy ze strony układu mięśniowego – zmęczenie, zmniejszenie siły mięśniowej, nużliwość i skurcze mięśni, porażenie wiotkie;
- ze strony układu sercowo-naczyniowego – bradykardia, pobudzenia dodatkowe.

EKG

Może zaistnieć sytuacja, w której nie stwierdza się żadnych charakterystycznych objawów hiperkaliemii, bądź pojawiają się trudności w zebraniu wywiadu od pacjenta. Wówczas rozwiązaniem problemu może okazać się zapis elektrokardiograficzny. Zmiany w zapisie EKG

mogą być pierwszą manifestacją wzrostu poziomu jonów potasu w surowicy. Odchylenia te zależą zarówno od stężenia samych jonów, jak i od szybkości zachodzących zmian. U większości pacjentów zmiany te obserwuje się przy poziomie potasu powyżej 6,7 mmol/l [5]. Do zmian tych, które stopniowo ulegają nasileniu zalicza się:

- blok przedsionkowo-komorowy stopnia I;
- wysokie spiczaste załamki T (większe od załamków R w przynajmniej dwóch odprowadzeniach); warto wspomnieć, że zmiany te są uznawane za niepewne predyktory wystąpienia nagłej śmierci sercowej [6];
- brak lub spłaszczone załamki P;
- obniżenie lub stopniowe uniesienie odcinka ST;
- poszerzenie zespołów QRS powyżej 0,12 s;
- tachykardię komorową;
- bradykardię;
- blok P-K stopnia III.

Zmiany z zapisie EKG zależą oczywiście od stężenia potasu w surowicy. Do najczęstszych zmian zależnych od poziomu potasu uwarunkowanych jego stężeniem zalicza się:

przy poziomie stężenia jonów K⁺ 5,5–5,6 mmol/l:

- spiczaste załamki T,
- skrócenie odstępu QT,
- deniwelacje odcinka ST,

przy poziomie stężenia jonów K⁺ 6,5–8,0 mmol/l:

- wydłużenie odcinka PQ > 0,2 s (blok AV I°),
- obniżenie załamka P, a w dalszym etapie zanik załamków P,
- poszerzenie zespołów QRS > 0,12 s,

przy poziomie stężenia jonów K⁺ > 8,0 mmol/l:

- postępujące poszerzanie zespołu QRS,
- bloki odnogi pęczka Hisa,
- trzepotanie/migotanie komór,
- asystolia.

Źródło [7, 8, 9].

Leczenie

W zależności od stężenia jonów potasu w surowicy krwi można wyróżnić trzy zasadnicze sposoby leczenia hiperkaliemii [10]. Każdy z nich ma inny cel, lecz wspólnie tworzą spójny algorytm postępowania:

1. Ochrona mięśnia sercowego.
2. Relokacja jonów potasu do komórek.
3. Eliminacja jonów potasu z organizmu.

Leczenie pacjentów w stanie zagrożenia życia:

1. Przed zatrzymaniem krążenia.
 2. W trakcie zatrzymania krążenia.
- Ad. 1. Leczenie przed zatrzymaniem krążenia:
Należy przeprowadzić kompletne i szczegółowe badania np. wg schematu ABCDE oraz użyć narzędzi pozwalających na klasyfikację ciężkości stanu pacjenta, jak również pozwalających monitorować jego stan i oceniać efekty włączonego leczenia. np. skala EWS.
Badania pacjenta wg schematu ABCDE [11, 12]
- A drożność dróg oddechowych (ang. Airway)
Ocena, utrzymanie drożności lub udrożnienie dróg oddechowych
- B Układ oddechowy (ang. Breathing)
Ilość i jakość oddechów, osłuchanie i opukanie klatki piersiowej, pomiar saturacji, ocena położenia tchawicy oraz wypełnienia żył szyjnych
- C Układ krążenia (ang. Circulation)
Tętno centralne i obwodowe, ciśnienie tętnicze krwi, czas nawrotu włóscinkowego, osłuchanie tonów serca, monitorowanie rytmu serca, 12-odprowadzeniowe EKG, założenie kaniuli dożylniej i pobranie krwi na badania,
- D Ocena stanu centralnego układu nerwowego (ang. Disability)
Stan świadomości wg skali AVPU, siła i napięcie mięśniowe, źrenice, poziom glikemii.
- E Ekspozycja (ang. Exposure)
Badanie całościowe od głowy do stóp – w celu znalezienia: wysypek, blizn po operacjach, krwawień, śladów po wkluciacz, obrzęków oraz żyłaków
- Skala wczesnego ostrzeżenia EWS (Early Warning Score) / MEWS (Modified Early Warning Score) [13, 14] zamieszczona jest w tabeli 1.

Jeżeli istnieje taka możliwość, należy jak najszybciej wykonać EKG oraz pobrać krew do badań. Jeżeli nie ma możliwości szybkiego oznaczenia parametrów krytycznych (między innymi stężenia jonów potasu), a obserwuje się zmiany w EKG należy bezzwłocznie rozpocząć leczenie. Determinantem leczenia hiperkaliemii jest więc jej stopień nasilenia klinicznego.

Hiperkaliemia łagodna

Wskazane jest podawanie żywic jonowymiennych (Na- K) np. calcium resonium w dawce 15–30 gram

Tabela 1. Skala wczesnego ostrzeżenia EWS [13, 14]

Table 1. Early Warning Score [13, 14]

PARAMETRY	WYNIKI W PUNKTACH						
	3	2	1	0	1	2	3
Puls		< 40	41–50	51–90	91–110	111–130	> 131
Częstość oddechów	< 8		9–11	12–20		21–24	> 25
Temperatura	< 35,0		35,1–36,0	36,1–38	38,1–39,0	> 39,1	
Ciśnienie skurczowe	< 90	91–100	101–110	111–199		> 200	
Saturacja	< 91	92–93	94–95	> 96			
AVPU				Alert (A)	Voice (V)	Pain (P)	Unresponsive (U)
Diureza	< 10 ml/h	< 0,5 ml/kg/h		> 0,5 ml/kg/h			

lub sulfonianu polistyrenu w takiej samej dawce w 50-100ml 20% sorbitolu, podawanych doustnie lub doodbytniczo. Roztwór przygotowany doodbytniczo powinien pozostać w odbycie min. 30 min, a najlepiej 2 godziny. Początek działania zarówno przy podaniu drogą doustną, jak i doodbytniczą uzyskuje się po 1–3 godzinach, a maksymalny efekt po ok. 6 godzinach. Należy również znaleźć i leczyć przyczynę wzrostu stężenia jonów potasu w celu zapobiegnięcia kolejnym epizodom. Działanie to może polegać na modyfikacji diety lub leków stosowanych przez pacjenta.

Umiarkowana hiperkaliemia bez współistniejących zmian w zapisie EKG

W tym stadium hiperkaliemii należy dążyć do przesunięcia jonów potasu do komórek. Pomocne w uzyskaniu tego celu może się okazać podanie 10 jednostek krótko działającej insuliny w połączeniu z glukozą w dawce 25 gram. Przygotowany w ten sposób roztwór należy podać drogą dożylną w ciągu 15–30 minut. Jako początek działania określa się czas 15–30 minut po podaniu, natomiast efekt maksymalnego działania uzyskuje się w czasie 30–60 minut. Czas działania określa się na 3–4 godziny. W celu uniknięcia hiperglikemii należy kontrolować poziom glikemii w surowicy. W celu eliminacji potasu z organizmu należy zastosować żywice jonowymiennie. Zalecane jest także nawodnienie pacjenta i zastosowanie furosemidu w dawce 1 mg/kg masy ciała pacjenta. Jeżeli u pacjenta występuje oliguria powinno się rozważyć zastosowanie hemodializy lub dializy otrzewnowej z zaznaczeniem, że hemodializa jest skuteczniejsza w usuwaniu potasu w stosunku do dializy otrzewnowej.

Ciężka hiperkaliemia bez współistniejących zmian w EKG

W tej sytuacji należy użyć nie jednej, a kilku substancji przesuwających potas do komórki. Oprócz zastosowania insuliny z glukozą w dawkach opisanych powyżej oraz nawodnienia i użycia diuretyków pętlowych, zaleca się także nebulizację salbutamolem w dawce 5 mg. Leki z tej grupy czyli grupy B- agonistów zwiększają stężenie insuliny, a dodatkowo indukują bezpośredni efekt redystrybucji potasu poprzez pobudzenie receptorów B₂- adrenergicznych. Działania rozpoczyna się po 15–30 minutach, a efekt trwa ok. 2–3 godziny. Dodatkowo należy podać choremu wodorowęglan sodu, który w monoterapii jest mniej skuteczny niż w połączeniu z salbutamolem w nebulizacji i glukozą z insuliną podaną dożylnie [15, 16]. Dawka NaHCO₃ to 50mmol podane drogą dożylną w czasie 5 minut. Działanie rozpoczyna się w pierwszych minutach po podaniu, a czas działania pojedynczej dawki określa się na 15–30 minut. Czas trwania działania leku to 60–120 minut. W trakcie stosowanie NaHCO₃ należy kontrolować pH krwi w celu uniknięcia alkalozji. Przeciwwskazaniami do podania wodorowęglanu sodu są:

- hipernatremia,

- hipokalcemia,
- obrzęk płuc.

W celu eliminacji potasu z organizmu należy dodatkowo podać żywice jonowymiennie oraz rozważyć dializę.

Ciężka hiperkaliemia ze zmianami w EKG odzwierciedlającymi toksyczny wpływ potasu na mięsień sercowy

W tym przypadku należy działać szybko i rozpocząć leczenie nie czekając na wyniki badań laboratoryjnych. Podaje się 10 ml 10% chlorku wapnia w ciągu 2–5 min w celu ochrony mięśnia sercowego. Jony wapnia bezpośrednio antagonizują działanie potasu na błony komórkowe. Zmniejsza to toksyczność potasu na mięsień sercowy i obniża się ryzyko wystąpienia VT/VF. Początek działania chlorku wapnia występuje po 1–3 min po podaniu. Działanie to chroni mięsień sercowy, ale nie obniża poziomu jonów potasu w surowicy krwi. W razie nieustępowania zmian dawkę można powtórzyć po 5–10 minutach. Podczas stosowania chlorku wapnia należy przestrzegać środków ostrożności, do których zalicza się jednoczesne podawania z wodorowęglanem sodu do jednego dojścia dożylnego. Podczas podawania dochodzi do wytrącania się węglanu wapnia. Jeżeli istnieje taka możliwość, leki te powinno podawać się do dwóch osobnych wkłuc. Jeżeli nie udało się uzyskać dwóch dostępów dożylnych zalecane jest rozdzielanie chlorku wapnia i wodorowęglanu sodu bolusem soli fizjologicznej (20 ml).

Następnym etapem postępowania jest przesunięcie jonów potasu do komórek stosując kilka leków. Jednym z nich jest insulina (10 jednostek) z glukozą (25 gram) oraz salbutamol w nebulizacji (5 mg). Gdy u pacjenta występuje kwasica metaboliczna należy podać wodorowęglan sodu (50 mmol). Najlepiej stosować kilka metod dla przesunięcia jonów potasu do komórek, gdyż jest to bardziej skuteczne niż stosowanie jednej substancji.

Stosując żywice jonowymiennie należy usunąć potas z organizmu. Jednocześnie powinno się wykryć i leczyć przyczynę hiperkaliemii, aby zapobiec ponownym epizodom.

Konieczne jest przekazanie ww. pacjentów pod opiekę specjalisty, który pokieruje dalszym leczeniem. Jednocześnie zawsze u pacjentów z tak zaawansowaną hiperkaliemią należy rozważyć hemodializę. Dotyczy to szczególnie chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, ostrą niewydolnością nerek z oligurią, masywnym rozpadem tkanek lub u osób z hiperkaliemią oporną na inne metody leczenia.

Modyfikacja schematu zaawansowanych zabiegów resuscytacyjnych (ALS) u pacjentów w hiperkaliemii

W przypadku zatrzymania krążenia należy rozpocząć podstawowe zabiegi resuscytacyjne (BLS) i wezwać zespół resuscytacyjny. Następnie postępujemy zgodnie z uniwersalnym algorytmem Advanced Life Support.

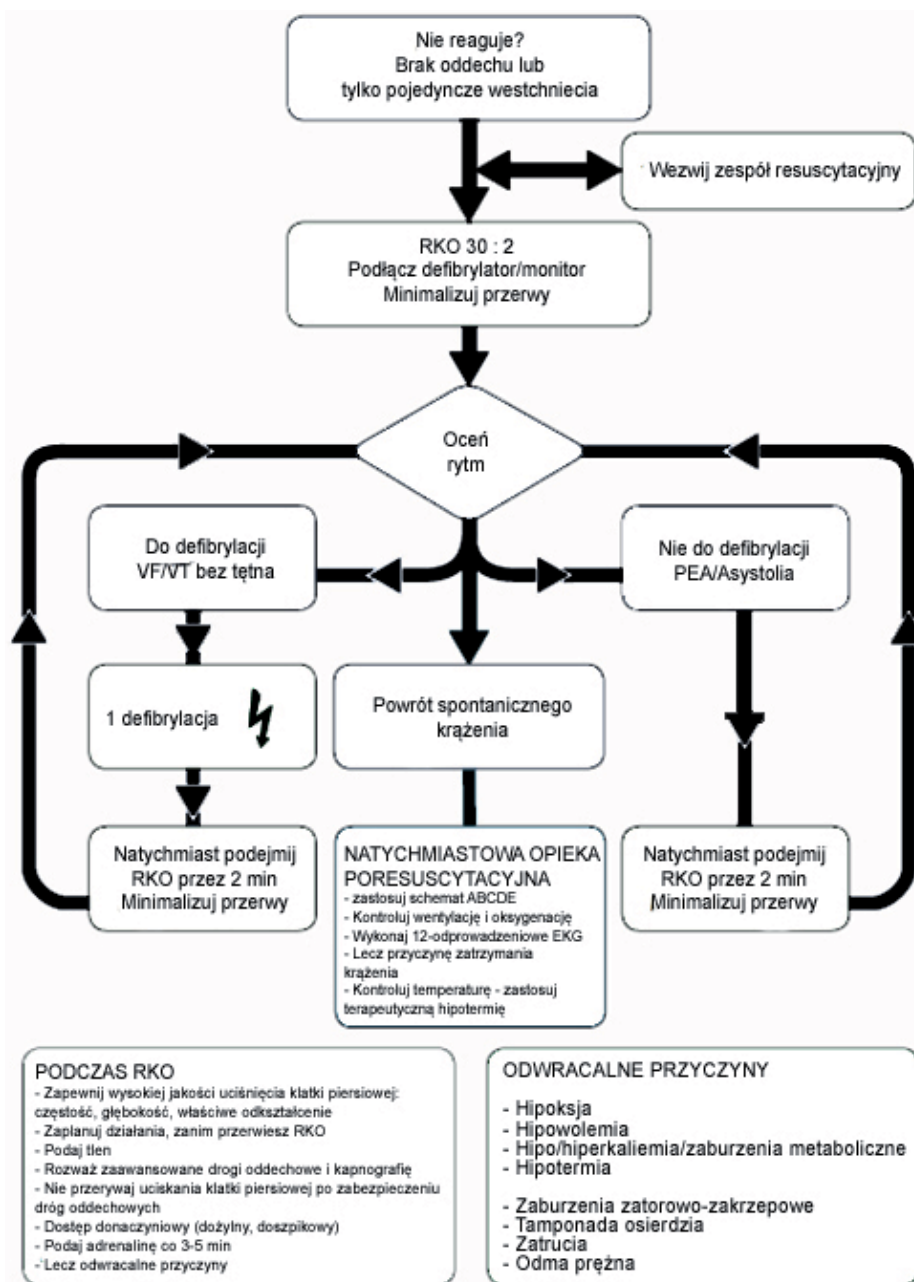
Na schemacie nr 1 przedstawiono algorytm zaawansowanych zabiegów resuscytacyjnych Europejskiej Rady Resuscytacji.

Jeżeli tylko istnieje taka możliwość należy bez zbędnej zwłoki wykonać badania laboratoryjne potwierdzające (o ile nie zostały wykonane wcześniej) istnienie hiperkalemii. W przypadku potwierdzonej hiperkalemii, która miała miejsce przed Nagłym Zatrzymaniem Krążenia lub gdy istnieją uzasadnione podejrzenia (wywiad, charakterystyczny zapis EKG) o niej świadczące, należy oprócz prowadzenia zaawansowanych zabiegów resuscytacyjnych wdrożyć odpowiednie leczenie. W takiej sytu-

acji obowiązuje algorytm jak dla ciężkiej hiperkalemii ze zmianami w EKG. Wszystkie leki należy podawać dożylnie w bolusach. Eliminuje się w ten sposób jedną z odwracalnych przyczyn zatrzymania krążenia.

Podsumowanie

Jedną z wielu przyczyny zaburzeń rytmu, które mogą prowadzić do zatrzymania krążenia są zaburzenia gospodarki elektrolitowej. Najgroźniejszym z nich jest hiperkalemia, która nie rozpoznana i nie leczona w krótkim czasie może spowodować pogorszenie sta-



Źródło: European Resuscitation Council

Rycina 1. Algorytm zaawansowanych zabiegów resuscytacyjnych ALS.
Figure 1. Advanced Life Support algorithm.

nu zdrowia pacjenta, ze zgonem włącznie. Dlatego też wczesne jej rozpoznanie na podstawie wywiadu, objawów klinicznych i badań dodatkowych (EKG, badania laboratoryjne) jest kluczem do wdrożenia odpowiedniego leczenia, co zapobiega pojawieniu się groźnych zaburzeń rytmu mogących doprowadzić do zatrzymania krążenia. Najnowsze Wytyczne Europejskiej Rady Resuscytacji z 2010 roku określają jak należy postępować z pacjentem w poszczególnych stadiach hiperkaliemii, aby zapobiec możliwym powikłaniom. Stopień zaawansowania leczenia zależy jest bezpośrednio od poziomu potasu w surowicy krwi i wdrożony powinien być na każdym etapie postępowania z chorym, począwszy od etapu przedszpitalnego a zakończywszy na oddziałach intensywnej terapii z pododdziałem dializoterapii.

Piśmiennictwo

1. Whelton P.K., He J., Cutler J.A. *et al.* Effects of oral potassium on blood pressure: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA*. 1997;277:1624–1632.
2. Mandal A.K. Hypokalemia and hyperkalemia. *Med Clin North Am*. 1997;81:611–639.
3. Acker C.G., Johnson J.P., Palevsky P.M. *et al.* Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med*. 1998;158:917–924.
4. Kokot F., Franek E. Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej. W: Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*, Kraków, 2006; s. 2179–2182.
5. Ahmed J., Weisberg L.S. Hyperkalemia in dialysis patients. *Semin Dial*. 2001;14:348–356.
6. Aslam S., Friedman E.A., Ifudu O. Electrocardiography is unreliable in detecting potentially lethal hyperkalemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:1639–42.
7. Sood M.M., Sood A.R., Richardson R. Chory z hiperkaliemią. Postępowanie w stanach nagłych oraz sytuacjach powszechnie spotykanych w opiece ambulatoryjnej. *Emergency Management and Commonly Encountered Outpatient Scenarios in Patients with Hyperkalemia*. *Mayo Clin Proc*. 2007, 82, 1553–61. *Med Dypł.* 2009, 18, 46–53.
8. Dubin D. Interpretacja EKG. (Mandecki T. red. – tłum.). Warszawa, PZWL. 2008.
9. Morris F., Brady W.J., Camm J., Wranicz J.K. (red. wyd. pol.). *ABC elektrokardiografii klinicznej*. Wrocław, Wydawnictwo Medyczne Górnicki; 2009.
10. Alfonzo A.V., Isles C., Geddes C., Deighan C. Potassium disorders – clinical spectrum and emergency management. *Resuscitation*. 2006;70:10–25.
11. Nolan J.P., Deakin C.D., Soarb J. *et al.* European Resuscitation Council. 2005. Section. 4: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2005;1(supl.):539–586.
12. Nolan J.P., Soarb J., Zidek D.A. *et al.* On behalf of the ERC Guidelines Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation. 2010, section. 1. Executive summary. *Resuscitation*. 81;2010:1219–1276.
13. Subbe C.P., Kruger M., Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *Quarterly Journal of Medicine*. 2001;94:521–526.
14. Goldhil D.R., McNarry A.F. Physiological abnormalities in early warning scores are related to mortality in adult inpatients. *Br J Anaesth*. 2004;92(6):882–884.
15. Ngugi N.N., McLigeyo S.O., Kayima J.K. Treatment of hyperkalaemia by altering the transcellular gradient in patients with renal failure: effect of various therapeutic approaches. *East Afr Med J*. 1997;74:503–509.
16. Allon M., Shanklin N. Effect of bicarbonate administration on plasma potassium in dialysis patients: interactions with insulin and albuterol. *Am J Kidney Dis*. 1996;28:508–14.

Adres do korespondencji:

Zakład Ratownictwa i Medycyny Katastrof
ul. Dąbrowskiego 79
60-529 Poznań
tel.: 61 854 68 54

ANGELIKA KARGULEWICZ, MARIAN GRZYMISŁAWSKI

NIEWYDOLNOŚĆ ZEWNĄTRZYDZIELNICZA TRZUSTKI Z TOWARZYSZĄCĄ NADMIERNĄ MASĄ CIAŁA ORAZ ZABURZENIAMI W GOSPODARCE WĘGLOWODANOWEJ

*EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY CONCOMITANT WITH EXCESSIVE BODY MASS
AND DISTURBANCES IN CARBOHYDRATE METABOLISM*

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Metabolicznych i Dietetyki
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. med. Marian Grzymisławski

Streszczenie

Obecnie istnieją pojedyncze doniesienia naukowe wskazujące na upośledzenie czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki u osób z nadmierną masą ciała. Proces patologiczny, który toczy się w obrębie trzustki wpływa na funkcjonowanie całego narządu ze względu na spójność funkcjonalną oraz anatomiczną części zewnątrz- oraz wewnątrzwydzielniczej. Zmniejszona produkcja enzymów trzustkowych prowadzi do upośledzenia procesu trawienia składników odżywczych i wystąpienia objawów klinicznych w postaci biegunki, dolegliwości bólowych w jamie brzusznej oraz utraty masy ciała. Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki często współistnieje z zaburzeniami w obrębie gospodarki węglowodanowej i występuje u 50% osób z cukrzycą typu I oraz 30 – 50% z cukrzycą typu II. Cukrzyca powoduje zmiany morfologiczne w trzustce w postaci atrofii. Badania wykazały, że pacjenci z cukrzycą charakteryzują się zmniejszoną masą trzustki w porównaniu do osób zdrowych w populacji. Funkcja zewnątrzwydzielnicza trzustki może być również upośledzona u osób z otyłością, u których stwierdza się niższe stężenie elastazy-1 w kale niż u osób z prawidłową masą ciała. Nadmierne obciążenie komórek trzustki trójglicerydami prowadzi do zaburzenia funkcji wewnątrzwydzielniczej, a pośrednio może wpływać również na jej funkcję zewnątrzwydzielniczą.

SŁOWA KLUCZOWE: niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki, otyłość, cukrzyca.

Summary

There is scientific evidence that subjects with excessive body weight present disturbances in pancreatic exocrine function. Pathological process can affect pancreatic endocrine as well as exocrine function due to its anatomical and functional integrity. Diminished output of pancreatic enzymes may lead to maldigestion of nutrients and therefore to clinical manifestations such as diarrhoea, abdominal pain and weight loss. Exocrine pancreatic insufficiency often coexists with disturbances in carbohydrate metabolism and occurs in 50% of patients with diabetes mellitus type I and in 30–50% of patients with diabetes mellitus type II. Disturbances in carbohydrate metabolism may cause pancreatic changes in form of atrophy. Studies revealed that patients with diabetes mellitus exhibit a lower weight of the pancreas in comparison to healthy controls. Pancreatic exocrine function may be also impaired in patients with obesity. Subjects with excessive body mass display lower content of fecal elastase-1 than normal-weight controls. Triglycerides accumulate in the pancreas causing endocrine pancreatic disturbances and indirectly can affect exocrine pancreatic function.

KEY WORDS: exocrine pancreatic insufficiency, obesity, diabetes mellitus.

Obecnie istnieją pojedyncze doniesienia naukowe wskazujące na upośledzenie czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki u osób z nadmierną masą ciała. Zwraca się również uwagę na zależność anatomiczną oraz funkcjonalną części zewnątrz- oraz wewnątrzwydzielniczej trzustki. Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki została udokumentowana u osób z zaburzeniami w gospodarce węglowodanowej.

Diagnostyka niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki

W diagnostyce niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki zastosowanie znajdują badania czynnościowe pośrednie i bezpośrednie [1, 2]. Złotym standardem

jest test sekretynowo-pankreozyminowy. Badanie polega na analizie objętości soku trzustkowego oraz zawartości wodorowęglanów po stymulacji narządu sekretyną i cholecysto-pankreozyminą. Powyższa metoda jest kosztowna oraz inwazyjna, dlatego zastosowanie znajdują metody pośrednie, wśród nich oznaczanie elastazy-1 w kale [1, 2]. Elastaza-1 (E1) nazywana również pankreatopeptydazą jest glikoproteiną o właściwościach enzymatycznych, odporną na rozkład przez florę bakteryjną. Pomiar stężenia E1 w kale jest metodą odznaczającą się wysoką czułością (93–100% w przypadku niewydolności trzustki o średnim nasileniu oraz 96 – 100% w przypadku ciężkiej niewydolności trzustki) oraz wysoką specyficzością (93–98%) [2–4]. Wartością prawidłową jest stężenie E1 w g kały > 200 µg. Ilość elastazy w gra-

nicach 100–200 µg/g kału świadczy o lekkiej i średnio-ciężkiej niewydolności trzustki, z kolei < 100 µg/g kału o ciężkiej niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki [1, 2]. Nieinwazyjnym testem do oceny czynności trzustki jest również test na trawienie skrobi. Dotychczas nie został zastosowany w diagnostyce czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki u osób otyłych.

Zależność funkcjonalna zewnątrz- oraz wewnątrzwydzielniczej części trzustki

Proces patologiczny, który toczy się w obrębie trzustki wpływa na funkcjonowanie całego narządu ze względu na spójność funkcjonalną oraz anatomiczną części zewnątrz- oraz wewnątrzwydzielniczej [5]. Do zmian, które mogą wystąpić w obrębie trzustki zalicza się: włóknienie, stłuszczenie, hiperplazję nabłonkową oraz depozycję protein w obrębie narządu. Powyższe zmiany są naturalną konsekwencją procesów starzenia i upośledzają zarówno funkcję zewnątrz-, jak i wewnątrzwydzielniczą trzustki. Zmniejszona produkcja enzymów trzustkowych prowadzi do upośledzenia procesu trawienia składników odżywczych i wystąpienia objawów klinicznych w postaci biegunki, dolegliwości bólowych w jamie brzusznej oraz utraty masy ciała. Najczęstszą przyczyną niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki jest przewlekłe zapalenie trzustki, zwłóknienie torbielowate, zespół Swachmana-Diamonda, choroba trzewna oraz nieswoiste zapalenia jelit [6]. Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki często współistnieje z zaburzeniami w obrębie gospodarki węglowodanowej. Schorzenia, które mogą prowadzić do rozwoju cukrzycy to ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, zabiegi operacyjne trzustki, hemochromatoza, zwłóknienie torbielowate oraz choroba trzewna. Powyższe stany patologiczne są przyczyną ok. 0,5–1,15% przypadków cukrzycy [3]. Niewydolność zewnątrzwydzielnicza występuje u ok. 52,4% (18–100%) osób z cukrzycą. W doniesieniach naukowych podkreśla się, iż niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki dotyczy 50% osób z cukrzycą typu I oraz 30–50% z cukrzycą typu II [4]. W innym badaniu wykazano, że nawet 43–80% osób z cukrzycą typu II cierpi na zewnątrzwydzielniczą niewydolność trzustki [3]. Cukrzyca powoduje zmiany morfologiczne w trzustce w postaci atrofii oraz wpływa na masę narządu. Badania wykazały, że pacjenci z cukrzycą charakteryzują się zmniejszoną masą trzustki w porównaniu do osób zdrowych w populacji [4]. Mniejsza masa trzustki u pacjentów z cukrzycą jest spowodowana involucją miększu zewnątrzwydzielniczego trzustki [3]. W młodzieńczej postaci cukrzycy stwierdza się atrofię narządu, spadek infiltracji kwasów tłuszczowych, zwłóknienie oraz utratę komórek acynarnych [3]. Powyższe zmiany częściej występują u pacjentów z cukrzycą typu I, natomiast u osób z cukrzycą typu II odwrotnie korelują ze stężeniem C-peptydu [3]. Ponadto, przewlekły stan zapalny w obrębie trzustki stwierdzono u 11,2% pacjentów z zaburzeniami w gospodarce węglowodanowej oraz tylko u 5,3% zdrowych ochotników [7]. Biegunka tłuszcz-

czowa, jako wskaźnik zaburzeń w trawieniu składników odżywczych została rozpoznana u 60% osób z cukrzycą [8]. U tych pacjentów występowanie biegunki tłuszczowej odwrotnie korelowało ze stężeniem elastazy-1 w kale. Wraz z wydłużeniem czasu trwania zaburzeń w gospodarce węglowodanowej dochodzi do pogorszenia funkcji trzustki. Stwierdza się postępującą atrofię oraz zmniejszoną produkcję trzustkowych enzymów trawiennych [2].

Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki w zaburzeniach gospodarki węglowodanowej

Większość pacjentów z cukrzycą nie odczuwa specyficznych objawów klinicznych związanych z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki. Uwalnianie enzymów trzustkowych stwierdza się jednak na zmniejszonym poziomie, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami w gospodarce węglowodanowej o długim okresie trwania [2]. W swoim badaniu Rathmann nie wykazał, iż stężenie elastazy-1 w kale zmniejsza się wraz z czasem trwania cukrzycy [9]. Jednakże pacjenci z niewyrównaną oraz nieprawidłowo leczoną cukrzycą wykazują statystycznie niższe stężenie elastazy-1 w kale niż pacjenci z prawidłowo kontrolowaną cukrzycą oraz wyrównanym, prawidłowym stężeniem glukozy w surowicy krwi [2]. Powyższa zależność jest częściej obserwowana u pacjentów ze współistniejącą nadmierną masą ciała w postaci otyłości.

Istnieje wiele hipotez tłumaczących udział cukrzycy w zaburzeniach funkcji trzustki. Jedną z teorii jest rola insuliny jako czynnika troficznego dla zewnątrzwydzielniczej części trzustki [4]. Wskazuje się, że insulina zwiększa produkcję enzymów trawiennych przez trzustkę. Badanie przeprowadzone przez Adlera wykazało, że podaż glukozy, a jednocześnie wzrost stężenia insuliny w surowicy krwi powoduje wzrost produkcji amylazy u szczurów bez zaburzeń w gospodarce węglowodanowej [10]. Należy zaznaczyć, że stężenie lipazy oraz chymotrypsynogenu było niższe niż w grupie kontrolnej. U szczurów z cukrzycą, pomimo wysokiego stężenia glukozy, aczkolwiek niskiego stężenia insuliny zaobserwowano zmniejszoną produkcję amylazy, co wskazuje na domniemaną rolę insuliny w procesie syntezy białka oraz uwalniania zymogenu. Inna hipoteza dotyczy wpływu cukrzycy na zmiany w zakresie produkcji innych hormonów wysp trzustkowych [4]. Niektórzy autorzy kojarzą podwyższone stężenie glukagonu oraz somatostatyny z dysfunkcją zewnątrzwydzielniczą trzustki. Badacze wskazują również, że niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki u osób z cukrzycą może być spowodowana angiopatią, która przyczynia się do zmian w obrębie tętnic, włóknienia oraz atrofii narządu [3]. Inną przyczyną niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki może być problem autoimmunizacji. Kobayashi wykazał, że 39% pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu I prezentuje przeciwciała skierowane przeciw trzustkowej cytokeratynie [11]. Powyższe przeciwciała występowały tylko u 0,9% osób z cukrzycą typu

II. Uważa się również, że nadekspresja TGF-Q 1 może powodować zapalenie trzustki w modelu zwierzęcym, a w dalszej konsekwencji rozwój cukrzycy [3]. Ponadto, przyczyn zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki upatruje się również w cukrzycowej neuropatii, która powoduje zaburzenie funkcji osi jelitowo-trzustkowej oraz zmiany w uwalnianiu peptydów żołądkowo-jelitowych.

Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki u osób z nadmierną masą ciała

W badaniu przeprowadzonym przez Teichmanna i współautorów wykazano, iż u kobiet otyłych ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) stwierdza się zmniejszone stężenie EI w kale w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała [12]. Obniżone stężenie EI w kale było niezależne od zaburzeń w gospodarce węglowodanowej, schorzeń trzustki oraz pęcherzyka żółciowego. Wcześniejsze wyniki badań wskazują na istnienie korelacji pomiędzy wartością wskaźnika masy ciała BMI, a stężeniem EI w kale [13]. Mechanizm odpowiedzialny za powyższą zależność nie jest do końca wyjaśniony i wymaga przeprowadzenia dalszych badań klinicznych. U osób z cukrzycą wykazujących nadmierną masę ciała ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) stwierdza się również zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki [2]. W badaniu przeprowadzonym przez Hahn'a i współautorów stwierdzono stężenie EI w kale $< 200 \text{ }\mu\text{g/g}$ u 11 pacjentów z cukrzycą oraz nadmierną masą ciała, natomiast przy braku obecności nadwagi i otyłości tylko 4 pacjentów diabetologicznych wykazywało stężenie EI $< 200 \text{ }\mu\text{g/g}$ kału [2]. Jednocześnie w pracy podkreśla się brak zależności pomiędzy zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki, a nadmierną masą ciała, jeśli jednocześnie nie współwystępuje cukrzyca [2].

W doniesieniach naukowych podkreśla się także, iż otyłość jest czynnikiem prognostycznym w określeniu stopnia ciężkości ostrego zapalenia trzustki [14, 15]. Wskazuje się, iż powikłania OZT (ostre zapalenie trzustki) są znacznie cięższe u pacjentów z otyłością, aniżeli u osób prezentujących prawidłową masę ciała [14, 15]. U pacjentów z większą ilością tkanki tłuszczowej częściej stwierdza się ciężką postać OZT aniżeli postaci o umiarkowanym oraz lekkim nasileniu [15]. Otyłość jest związana z przewlekłym stanem zapalnym, w którym dochodzi do zwiększonego uwalniania cząsteczek prozapalnych, takich jak MCP-1 (ang. monocyte chemoattractant protein-1), czynnik TNF- α (ang. tumor necrosis factor- α), HGF (ang. hepatocyte growth factor), PAI-1 (ang. plasminogen activator inhibitor-1), interleukiny 6 i 8 oraz obniżonej syntezy adiponektyny [15, 16]. Tkanka tłuszczowa oraz obszary jej martwicy stanowią istotne źródło mediatorów prozapalnych przyczyniając się do rozwoju systemowej odpowiedzi zapalnej w modelu OZT. W badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na otyłych myszach, osobniki z nadmierną masą ciała i jednocześnie większą ekspresją TNF- α wykazują wyższy wskaźnik śmiertelności z powodu

OZT niż zwierzęta z grupy kontrolnej [15]. Nadmierna masa ciała jest związana także z nadmierną produkcją reaktywnych form tlenu (ROS, ang. reactive oxygen species), które z kolei powodują uszkodzenie tkanek, w tym komórek trzustki. Ponadto u osób z OZT, zwiększony stres oksydacyjny spowodowany nadmierną masą ciała jest spotęgowany niedoborem glutationu oraz nasiloną peroksydacją lipidów. Niedobór glutationu u osobników otyłych przyczynia się do zmniejszenia potencjału antyoksydacyjnego i bardziej nasilonego uszkodzenia narządu w przebiegu zapalenia trzustki [15]. Osobniki z nadmierną masą ciała wykazują również zwiększone stężenie izoprostanów, które przyczyniają się do pogorszenia funkcji trzustki. Izoprostany powstają w wyniku wolnorodnikowej peroksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz mają zdolność aktywacji receptorów tromboksanowych, biorąc udział w patofizjologii OZT [15]. W przebiegu zapalenia trzustki dochodzi do powstania ognisk martwiczych, w tym nekrozy tkanki tłuszczowej, która jest źródłem prozapalnych cytokin, takich jak TNF- α , jednocześnie ekspresja przeciwzapalnej interleukiny 10 ulega zmniejszeniu [15]. W badaniu przeprowadzonym przez Pereda wykazano, iż u osobników otyłych nekroza tkanki tłuszczowej spowodowana procesem zapalnym w trzustce jest bardziej nasilona w porównaniu do osobników z prawidłową masą ciała. Powyższy fakt pozwala na stwierdzenie, że jednostki z nadmierną masą ciała, z powodu większej ilości tkanki tłuszczowej, wykazują większy stopień uszkodzenia funkcji trzustki. Kluczową rolę w martwicy tkanki tłuszczowej w przebiegu zapalenia trzustki u osób otyłych odgrywa lipaza trzustkowa. Enzym ten wykazuje duże powinowactwo do białej tkanki tłuszczowej, jednocześnie nasilając stopień jej nekrozy. Ponadto wysokie stężenie trójglicerydów u osobników otyłych przyczynia się do większego uszkodzenia funkcji trzustki w przebiegu procesu zapalnego [15].

Akumulacja tkanki tłuszczowej w tkankach innych niż podskórna tkanka tłuszczowa (ang. SAT; subcutaneous adipose tissue) jest związana z rozwojem insulinooporności oraz odgrywa istotną rolę w patofizjologii cukrzycy typu 2 [16]. Dotychczasowe wyniki badań potwierdziły tendencję u osób otyłych do magazynowania tłuszczu w tkankach ekotopowych, takich jak mięśnie oraz wątroba. Obecnie zwraca się uwagę na związaną z otyłością akumulację tkanki tłuszczowej także w obrębie trzustki [16, 17]. Najnowsze techniki obrazowania wskazują na zależność pomiędzy tkanką tłuszczową w trzustce, a wskaźnikiem BMI oraz wiekiem [18]. W badaniu z udziałem 138 osób otyłych ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) pochodzenia hiszpańskiego oraz afroameerykańskiego w wieku 13–25 lat wykazano, że poziom tłuszczu trzustkowego korelował dodatnio z zawartością tkanki tłuszczowej trzewnej, stopniem stłuszczenia wątroby oraz stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi [16]. Wysokie stężenie wolnych kwasów tłuszczowych może wpływać na wystąpienie efektu lipotoksyczności i w dalszej perspektywie oddziaływać na upośledzenie funkcji trzustki. Ponadto stwierdza się

większy stopień kumulacji tłuszczu w obrębie trzustki w populacji otyłych mężczyzn niż kobiet [19]. W doniesieniach naukowych podkreśla się również współwystępowanie stłuszczenia trzustki oraz wątroby w populacji osób otyłych, dostarczając dowodów na wspólną etiologię powyższych zjawisk [20]. Badanie przeprowadzone na grupie 50 osób otyłych w wieku 10–16 lat nie potwierdza powyższej zależności, wskazując na odmienną patofizjologię stłuszczenia trzustki oraz wątroby [17]. Obecność tkanki tłuszczowej w trzustce jest związana ze zmniejszoną insulinowrażliwością oraz niższą sekrecją insuliny mierzoną z wykorzystaniem testu obciążenia glukozą oraz wskaźnikiem HOMA-IR [16]. W badaniu przeprowadzonym na populacji otyłej młodzieży wykazano, że zawartość tłuszczu w trzustce > 5% masy narządu istotnie statystycznie koreluje z występowaniem zespołu metabolicznego (wg klasyfikacji International Diabetes Federation consensus for children and adolescents). Zależność pomiędzy występowaniem zespołu metabolicznego i stłuszczenia trzustki, podobnie jak wpływ stłuszczenia trzustki na jej zewnątrzwydzielniczą funkcję wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

Występowanie stłuszczenia trzustki może być spowodowane ograniczeniem zdolności podskórnej tkanki tłuszczowej do magazynowania nadmiernych ilości lipidów. Nadmiar kwasów tłuszczowych jest metabolizowany do trójglicerydów i następnie akumulowany w tkankach ekotopowych, w tym również w trzustce [21]. Prawdopodobny jest również udział makrofagów w stymulowaniu procesu włóknienia tkanki tłuszczowej, jednocześnie zmniejszając jej zdolność do magazynowania. Zarówno w modelu zwierzęcym, jak i ludzkim nadmierna masa ciała powoduje przyrost pozakomórkowej macierzy w adipocytach [22, 23]. Nadmierne obciążenie komórek trzustki trójglicerydami prowadzi do zaburzenia funkcji wewnątrzwydzielniczej, a pośrednio może wpływać również na jej funkcję zewnątrzwydzielniczą [21, 24]. Nie jest do końca poznany mechanizm tak zwanego zjawiska przebudowy tkanki tłuszczowej (ang. adipose tissue remodeling), aczkolwiek podkreśla się w nim udział apoptozy adipocytów, hipoksji oraz przewlekłego procesu zapalnego. Powyższe czynniki prawdopodobnie wpływają na wzrost syntezy macierzy pozakomórkowej w tkance tłuszczowej u osób z nadmierną masą ciała [21].

Podsumowanie

W świetle dotychczasowych badań ocena zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki u osób otyłych wydaje się być podejściem zasadnym. Do chwili obecnej zewnątrzwydzielniczą funkcję trzustki u osób otyłych badano tylko z wykorzystaniem oznaczania ilości elastazy-1 w kale oraz testu sekretynowo-pankreozyminowego. Wskazuje się na potrzebę rozszerzenia profilu badań zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki u osób otyłych bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz u osób otyłych

z zaburzeniami w gospodarce węglowodanowej w celu optymalizacji terapii osób z nadmierną masą ciała.

Piśmiennictwo

1. Mikołajewska A., Jasińska., Paradowski L. Oznaczenie elastazy trzustkowej w kale w diagnostyce czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki. *Gastroenterol Pol.* 2002;9(3):225–229.
2. Nunes A.C., Pontes J.M., Rosa A. *et al.* Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(12):2672–2675.
3. Hardt P.D., Krauss A., Bretz L. *et al.* Pancreatic exocrine function in patients with type I and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2000;37:105–110.
4. Hardt P.D., Ewald N. Exocrine pancreatic insufficiency in Diabetes Mellitus: A complication of diabetic neuropathy or a different type of diabetes? *Exp Diabetes Res.* 2011.
5. Czako L., Hegyi P., Rakonczay Z. *et al.* Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance. *Pancreatol.* 2009;9(4):351–359.
6. Herzig K.H., Purhonen A.K., Rasanen K.M. *et al.* Fecal pancreatic elastase-1 levels in older individuals without known gastrointestinal disease or diabetes mellitus. *Geriatrics.* 2011;11(4):1–5.
7. Blumenthal H.T., Probst J.G., Berns A.W. Interrelationship of diabetes mellitus and pancreatitis. *Arch Surg.* 1963;87:844–850.
8. Hardt P.D., Hausenchild A., Jaeger C. *et al.* High prevalence of steatorrhea in 101 diabetic patients likely to suffer from exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase. 1 concentrations a prospective multicenter study. *Dig Dis Sci.* 2003;48(9):1688–1692.
9. Rathmann W., Haastert B., Icks A. *et al.* Low faecal elastase. 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36:1056–1061.
10. Adler G., Kern H.F. Regulation of Exocrine Pancreatic Secretory Process by Insulin In Vivo. *Horm Metab Res.* 1975;7(4):290–296.
11. Kobayashi T., Naknishi K., Kajio H. *et al.* Pancreatic cytotokeratin: an antigen of pancreatic exocrine cell autoantibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetol.* 1990;33(6):363–370.
12. Teichmann J., Riemann J.F., Lange U. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in women with obesity syndrome: Assessment by pancreatic fecal elastase. 1. *Gastroenterol.* 2011.
13. Hahn J.U., Kerner W., Maisonneuve P. *et al.* Low fecal elastase. 1 levels do not indicate exocrine pancreatic insufficiency in type-1 diabetes mellitus. *Pancreas.* 2008;36:274–178.
14. Martinez J., Johnson C.D., Sanchez-Paya J. *et al.* Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatol.* 2006;6:206–209.
15. Pereda J., Perez S., Escobar J. *et al.* Obese rats exhibit high levels of fat necrosis and isoprostanines in taurocholate-induced acute pancreatitis. *PLoS one.* 2012;7:9.
16. Le K.A., Ventura E.E., Fisher J.Q. *et al.* Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers. *Diabetes care.* 2011;34:485–490.

17. Maggio A.B., Mueller P., Wacker J. *et al.* Increased pancreatic fat fraction is present in obese adolescents with metabolic syndrome. *JPGN*. 2012;54:720–726.
18. Lingvay I., Esser V., Jaime L. *et al.* Noninvasive quantification of pancreatic fat in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4070–4076.
19. Saisho Y., Butler A.E., Meier J.J. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat*. 2007;20:933–942.
20. Lee J.S., Kim S.H., Jun D.W. *et al.* Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol*. 2009;15:1869–1875.
21. Suganami T., Tanaka M., Ogawa Y. Adipose tissue inflammation and ectopic lipid accumulation. *Endocr J.*, 2012.
22. Khan T., Muise E.S., Iyengar P. *et al.* Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen IV. *Mol Cell Biol*. 2009;29:1575–1591.
23. Liu J., Divoux A., Sun J. *et al.* Deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nat med*. 2009;15(8):940–945.
24. Solinas G., Karin M. JNK1 and IKK β : molecular links between obesity and metabolic dysfunction. *FASEB J*. 2010;24(8):2596–2611.

Adres do korespondencji:

Angelika Kargulewicz
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Metabolicznych i Dietetyki
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
e-mail: angelikak610@gmail.com

NIEDOBORY ENERGII I SKŁADNIKÓW ODŻYWCZYCH U PACJENTÓW Z CHOROBYMI ZAPALNYMI TRZUSTKI

ENERGY AND NUTRIENTS DEFICIENCIES IN PATIENTS WITH PANCREATITIS

Klinika i Katedra Chorób Wewnętrznych, Metabolicznych i Dietetyki
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. Marian Grzymisławski

Streszczenie

Choroby zapalne trzustki opisywane są w literaturze od około 200 lat. Częstość występowania w populacji ogólnej kształtuje się na poziomie 20–30 osób na 100 000 mieszkańców dla ostrego i 6–7 przypadków na 100 000 mieszkańców dla przewlekłego zapalenia trzustki. Postępujący proces zapalny powoduje stopniowy zanik mięszu trzustki i jego włóknienie, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju niewydolności endo- i egzokrynnej narządu i skutkuje zaburzeniami trawienia i wchłaniania, rozwojem cukrzycy i stanów niedoborowych. Kliniczną manifestacją zaburzeń trawienia i wchłaniania u pacjentów z chorobami zapalnymi trzustki jest biegunka tłuszczowa, utrata masy ciała, ból towarzyszący posiłkom oraz niedobór ważnych składników odżywczych takich jak: witaminy (A, D, E, K, B12) i minerały (żelazo, wapń, magnez, cynk, selen). Terapia żywieniowa jest nieodłącznym elementem postępowania w leczeniu chorób zapalnych trzustki. Właściwie zbilansowana dieta pokrywa zapotrzebowanie pacjenta na energię i składniki odżywcze, uwzględnia podaż antyoksydantów oraz odpowiednią podaż enzymów trzustkowych.

SŁOWA KLUCZOWE: zapalenie trzustki, PZT, niedobory składników odżywczych, niedożywienie, antyoksydanty.

Summary

Pancreatitis is the most common problem associated with the pancreas. The incidence rate for pancreatitis in Europe was 20–30 cases per 100 000 patients a year for acute and 6–24 cases per 100 000 patient a year for chronic pancreatitis. Progressive pancreatitis inflammation leads to the endo- and exocrine insufficiency and results in impaired digestion and absorption, diabetes and malnutrition. The clinical manifestations of disorders of digestion and absorption in patients with pancreatic inflammation is steatorrhea, weight loss, pain associated with meals and a deficiency of important nutrients such as vitamins (A, D, E, K, B12) and minerals (iron, calcium, magnesium, zinc, selenium). Proper nourishment is the one of the basic elements in treatment of patients suffering from acute and chronic pancreatitis.

KEY WORDS: pancreatitis, nutrients deficiency, malnutrition, antioxidants.

Wstęp

Choroby zapalne trzustki opisywane są w literaturze od około 200 lat. Pierwszy zdiagnozowany przypadek choroby pochodzi z XVIII wieku. Od tego czasu liczba przypadków stopniowo wzrasta, a częstość występowania w populacji ogólnej kształtuje się na poziomie 20–30 osób na 100 000 mieszkańców dla ostrego i 6–7 przypadków na 100 000 mieszkańców dla przewlekłego zapalenia trzustki [1]. Zarówno ostre jak i przewlekłe zapalenie trzustki rozwija się przy współdziałaniu wielu czynników: toksycznych, genetycznych, środowiskowych i immunologicznych, jednak ciągle najczęstszą przyczyną zapalenia trzustki jest nadmierne spożycie alkoholu (70–90%) [2]. Postępujący proces zapalny powoduje stopniowy zanik mięszu trzustki i jego włóknienie, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju niewydolności endo- i egzokrynnej narządu i powoduje zaburzenia trawienia i wchłaniania, rozwój cukrzycy i stanów niedoborowych. Mimo że czynność trzustki w ciągu ostatnich 40 lat była szczegółowo badana, nadal wiele aspektów związanych z sekrecją i adaptacją narządu w chorobach zapalnych nie jest w pełni poznane. W sytuacji pełnego zdrowia

gruczoł trzustki wydziela około 2 litry soku trzustkowego na dobę, zawierającego białka enzymatyczne w ilości większej, niż potrzebne jest dla strawienia pożywienia. Zaburzenia trawienia i wchłaniania składników odżywczych u pacjentów z PZT pojawiają się dopiero wówczas, kiedy uszkodzeniu ulegnie 90% komórek trzustkowych. Istnieje kilka hipotez wyjaśniających utratę funkcji enzymatycznej w świetle jelita u osób chorujących na zapalenie trzustki. Deficyt produkcji wodorowęglanu obniżający pH w dwunastnicy powoduje wytrącanie się kwasów żółciowych, co zmniejsza aktywność lipazy. Przerost bakteryjny przyczynia się do wystąpienia lub przedłużenia czasu trwania biegunki i wpływa na wzrost przepuszczalności ściany jelit [3]. Zaburzenia składu soku trzustkowego uniemożliwiają dobre trawienie tłuszczu. Ponadto przyczyną złego wchłaniania u osób z PZT może być przyspieszone opróżnianie żołądka i obniżony czas pasażu jelitowego. Kliniczną manifestacją zaburzeń trawienia i wchłaniania u pacjentów z chorobami zapalnymi trzustki jest biegunka tłuszczowa, utrata masy ciała, ból towarzyszący posiłkom oraz niedobór ważnych składników odżywczych takich jak: witaminy (A, D, E, K, B12) i minerały (żelazo, wapń, magnez, cynk, selen) [4].

Niedobory żywieniowe w PZT

Niedożywienie

Pomiędzy rozwojem PZT a odżywianiem możemy zaobserwować zależność tzw. „błędnego koła”. Niedobory żywieniowe są jednym z czynników etiologicznych zapalenia trzustki (głównie alkoholowego) oraz nasilają przebieg choroby [5]. Z drugiej strony towarzyszący przewlekłemu zapaleniu trzustki dyskomfort lub ból podczas spożywania posiłków (u 60–90% pacjentów) oraz utrata apetytu przekładają się na utratę tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała i rozwój niedożywienia. Jak wskazują badania, problem niedożywienia w przebiegu chorób zapalnych trzustki jest powszechny. Jego oznaki pojawiają się zwykle dość późno a ich konsekwencje mogą być niebezpieczne dla chorego. Złe odżywienie hospitalizowanych pacjentów z PZT zwiększa ryzyko rozwoju powikłań infekcyjnych, niewydolności oddechowej, zatrzymania akcji serca, zaburzenia rytmu serca i utrudnia gojenie się ran, co w konsekwencji prowadzi do dłuższego czasu hospitalizacji [6]. Oprócz rozwijającej się niechęci do spożywania pokarmów, głównym czynnikiem powodującym niedożywienie u chorych jest wzrost podstawowej przemiany materii (BMR). W wyniku postępującego zapalenia i martwicy narządu oraz innych czynników jak palenie tytoniu czy spożywanie alkoholu, BMR wzrasta o 10–15% i prowadzi do utraty około 50 g masy ciała na dzień, co w skali trzech miesięcy przekłada się na spadek 4–5 kg masy ciała. Ponadto wraz z biegunką pacjent traci znaczny procent przyjętych z pożywieniem kalorii i składników odżywczych, w tym białek. Niedobór białka może być odpowiedzialny za rozwój patologicznych zmian w trzustce, zmniejszenie produkcji enzymów i białek odpornościowych oraz obniżenie stężenia wodorowęglanów [7].

Niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i witaminy B12

Stwierdzano u 25–45% pacjentów z PZT zespół złego wchłaniania powoduje niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz witaminy B12. Nie ma wielu doniesień naukowych badających rozpowszechnienie niedoborów witamin rozpuszczalnych w tłuszczach u pacjentów z PZT. Badanie przeprowadzone przez Sikensa i wsp. wykazało, że zmniejszony poziom witamin E, K i D obserwowano odpowiednio u 7%, 57% i 46% pacjentów z PZT stosujących leczenie enzymami trzustkowymi. W podgrupie pacjentów z niewydolnością egzokrynną, którzy nie suplementowali wyciągów enzymów niedobory te były znacznie wyższe (20% – witaminy E, 60% – witaminy K, 80% – witaminy D). W badaniu nie zaobserwowano natomiast odstępstw w stężeniu witaminy A w osoczu [8]. Badania przedstawione przez Kalvaria i wsp. wskazują, że niedobór witaminy E zauważalny jest nawet u 75% pacjentów i częściej występuje u chorych, u których nie wprowadzono terapii enzymami trzustkowymi [9]. Pomimo zmniejszonego stężenia

odnotowanego w badaniach laboratoryjnych, kliniczna manifestacja niedoborów witamin A, D, E, K występuje dość rzadko. Sytuację taką wyjaśnia fakt, iż wchłanianie tych witamin w większym stopniu zależy od żółci niż od soku trzustkowego. Ponadto w PZT w porównaniu do innych chorób prowadzących do zespołu złego wchłaniania, nie występuje uszkodzenie ścian jelit. Stąd też, w obecności żółci, przy nieograniczonej powierzchni chłonnej jelit odpowiednia podaż witamin wraz z pożywieniem pozwala na wchłanianie witamin A, D, E, K w ilości wystarczającej, aby zapobiec klinicznym objawom niedoboru, nawet u pacjentów, u których występuje biegunka tłuszczowa [7]. Jeśli u pacjentów pojawiają się objawy niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, najczęściej dotyczą one witaminy D. Z powodu zaburzonego wchłaniania witaminy D i zmniejszonej podaży wapnia, u pacjentów z PZT może wystąpić zmniejszona gęstość mineralna kości (BMD), powodująca osteopenię i osteoporozę. Badania Dujsikova i wsp. wskazują, że zmniejszone BMD występowało u 39% pacjentów, z których 26% miało osteopenię, a 5% osteoporozę [10].

Chorzy na przewlekłe zapalenie trzustki wykazują zwiększone ryzyko niedoboru witaminy B12. W wyniku niedożywienia towarzyszącego chorobie, trzustka wytwarza zmniejszoną ilość enzymów odpowiedzialnych za wchłanianie witaminy B12. Transport kobalaminy z żołądka do jelita cienkiego uzależniony jest od haptokoryny (R –białko) i czynnika wewnętrznego (IF). Jak wskazują badania brak degradacji haptokoryny w przebiegu choroby może uniemożliwić wiązanie witaminy B12 do czynnika wewnętrznego. Ponadto, zaburzone wydzielanie trzustkowe może wpływać na wiązanie witaminy B12 do czynnika wewnętrznego, poprzez zmianę pH żołądka i żółci oraz struktury samego czynnika wewnętrznego. Żadna z powyższych hipotez nie jest jednak w pełni udowodniona [11]. Jak wskazują badania, problem niedoborów witaminy B12 dotyczy około 30% pacjentów z zapaleniem trzustki [12]. Złe wchłanianie B12 jest zazwyczaj łagodne, a jego poziom nie wydaje się być zależny od stopnia niewydolności trzustki, zwapnienia trzustki lub tolerancji glukozy [7, 13]. Niedobór witaminy B12 u chorych na PZT może powodować uszkodzenia neurologiczne, niedokrwistość, zwiększone ryzyko zawału serca i udaru mózgu, bolesne mrowienie i drętwienie rąk i nóg, zmęczenie, zawroty głowy oraz problemy z koncentracją, jednak kliniczne doświadczenia pokazują, że objawy te występują rzadko.

Niedobory cynku, magnezu i kwasu foliowego

U pacjentów z chorobami zapalnymi trzustki obserwuje się ponadto niedobory cynku i kwasu foliowego [14, 15]. Badania przeprowadzone przez Dutta i wsp. wykazały 50% zmniejszenie wchłaniania cynku oraz 2- do 4-krotny wzrost wydalania cynku z moczem u pacjentów z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki w porównaniu do grupy kontrolnej. Obserwacje te wskazują na znaczące zmiany w metabolizmie cynku u cho-

rych z zaawansowaną przewlekłą chorobą trzustki. Zaburzenia wchłaniania cynku u pacjentów z PZT są podobne jak w przypadku choroby trzewnej, jednak mechanizm wchłaniania cynku w PZT pozostaje dość niejasny [16]. Co ciekawe, u pacjentów otrzymujących wyciągi enzymów trzustkowych straty cynku egzogenne równoważone są przez zmniejszenie wydzielania cynku endogenne. Kliniczne manifestacje niedoboru pojawiają się więc głównie u tych chorych, którzy nieregularnie zażywają enzymy trzustkowe, wykazują zmniejszoną podaż cynku z pożywieniem lub nie zaprzestali spożywania alkoholu. Czynniki, które modulują wchłanianie jelitowe cynku u chorych na PZT to: podaż cynku, czynniki dietetyczne, metalotioneina, ligand wiążący cynk oraz czynniki wewnątrz światła jelita. Pozajelitowa podaż cynku osłabia jego absorpcję zmniejszając przechodzenie z błony śluzowej jelita do układu krążenia. Wchłanianie cynku z jelit mogą obniżać czynniki żywieniowe np.: zwiększona konsumpcja kawy i alkoholu oraz spożycie posiłku zawierającego duże ilości wapnia, fosforu i miedzi. Odwrotnie – znaczna podaż kwasu askorbinoowego i cytrynowego zwiększają biodostępność tego pierwiastka. Zgodnie z badaniami Russell i wsp., zaburzone wchłanianie cynku oraz kwasu foliowego przez enterocyty, ich zmniejszony transport i przepływ do przestrzeni międzykomórkowej u pacjentów z chorobami trzustki spowodowane jest obniżeniem pH wewnątrz światła jelita cienkiego [15]. Ostatnio pojawiają się także doniesienia, że niski poziom cynku w surowicy pacjentów z PZT może być wynikiem zmian w białkach metalotioneiny, jednak mechanizm ten wymaga dalszych badań [17]. W przypadku kwasu foliowego czynnikiem utrudniającym jego biodostępność są błędy dietetyczne (duża ilość kawy w diecie, za mała podaż produktów bogatych w witaminę C) oraz fakt, iż preparaty trzustkowe tworzą z nim nierozpuszczalne kompleksy utrudniające wchłanianie [16]. Zmniejszony poziom kwasu foliowego odpowiedzialnego za remetylację homocysteiny do metioniny występuje u około 5% pacjentów i prowadzi do występowania hiperhomocysteinemii u pacjentów z PZT [13]. Wykazano, że u pacjentów z niskim poziomem kwasu foliowego i metioniny występuje wysoki poziom homocysteiny. Jak dotąd nie wyjaśniono czy wysokie stężenie homocysteiny w osoczu chorych na PZT wpływa na uszkodzenie naczyń w trzustce, czy jest tylko markerem choroby. Dane epidemiologiczne wskazują także na zależność niedoboru folianów i rozwoju raka trzustki [18]. Uważa się, że nieprawidłowa metylacja DNA może być głównym mechanizmem rozwoju raka trzustki. Dokładna rola kwasu foliowego w metylacji DNA wydaje się złożona i podlega dalszym badaniom [19].

Pacjenci z PZT rozwijają także niedobory magnezu spowodowane zaburzeniami wchłaniania (przyspieszony pasaż jelitowy, biegunka, długotrwałe stosowanie płynów pozajelitowych nie zawierających magnezu), cukrzycą, przewlekłym alkoholizmem lub rozwojem martwicy narządu. Hipomagnezemia na ogół występuje wraz z hipokalcemią. Niedobory wapnia u osób z chronicznym zapaleniem trzustki nie są jednak tak częste

jak w przypadku ostrego zapalenia trzustki [20, 21]. Mimo to, pacjentom zaleca się suplementację 250–300 mg magnezu i 500 mg wapnia na dobę w celu uniknięcia ryzyka niedoborów. Zestawienie najczęściej spotykanych niedoborów składników odżywczych u pacjentów z zapaleniem trzustki przedstawia tabela 1.

Terapia żywieniowa u pacjentów z zapaleniem trzustki

Niedobory witamin i minerałów u pacjentów z PZT pojawiają się nie tylko na skutek procesu chorobowego, ale także w wyniku zaniedbań dietetycznych. W 2004 roku Bhardwaj i wsp. przeprowadzili badanie oceniające spożycie mikroskładników u pacjentów z PZT. Na podstawie analizy 24-h wywiadu żywieniowego okazało się, że podaż kalorii, witaminy E, ryboflawiny, choliny, magnezu, manganu, miedzi i siarki była znacznie niższa w grupie chorych niż w grupie kontrolnej oraz nie pokrywała zalecanego dobowego spożycia (RDA). Spożycie selenu i witaminy C mieściło się w granicach RDA, ale i tak było znacząco niższe niż w grupie kontrolnej. Tylko podaż β -karotenu nie budziła zastrzeżeń [22]. Obserwacje te wskazują więc, że nieodłącznym elementem postępowania w przypadku chorób zapalnych trzustki jest terapia żywieniowa. Prawidłowe odżywianie odgrywa ważną rolę na każdym etapie choroby. Właściwie prowadzone gwarantuje utrzymanie prawidłowej masy ciała, jest elementem pomocnym w wyrównywaniu niedoborów składników pokarmowych, zmniejsza dolegliwości bólowe oraz reguluje równowagę oksydacyjno-antyoksydacyjną. Niezbędnym warunkiem prowadzenia optymalnego wsparcia żywieniowego jest dokładna ocena stanu odżywienia. Głównymi jej komponentami są badania antropometryczne i biochemiczne oraz wywiad żywieniowy. Oceniając zmiany masy ciała pacjenta w czasie (zwłaszcza niezamierzoną utratę w okresie ostatniego roku), należy wystrzegać się porównywania aktualnej masy ciała pacjenta do wagi należnej. Może to bowiem prowadzić do fałszywego założenia, że pacjent jest dobrze odżywiony (nawet jeśli utracił w sposób niezamierzony 10% masy ciała w ciągu ostatnich 3 miesięcy) lub zawyżyć stopień niedożywienia (pacjent z niską prawidłową masą ciała przed wystąpieniem choroby). Szczegółowo prowadzony dzienniczek dietetyczny zawierający trzydniowy zapis spożywanych dań i przekąsek wraz z adnotacjami o ich tolerancji jest cennym narzędziem oceny zmian w stanie odżywienia. Regularna ocena stanu odżywienia pacjenta na różnych etapach choroby pomaga ustalić odpowiedni poziom koniecznego wsparcia żywieniowego oraz zidentyfikować pacjentów, którzy wymagają szybkiej interwencji żywieniowej. Z uwagi na duże zróżnicowanie przebiegu choroby w zależności od okresu i występujących zaburzeń metabolicznych, postępowanie dietetyczne powinno być dostosowane indywidualnie do każdego pacjenta.

Leczenie żywieniowe w okresie ostrych napadów bólowych powinno brać pod uwagę znaczny spadek łaknienia u chorych, przekładający się na utratę masy ciała

Tabela 1. Niedobory składników odżywczych obserwowane w PZT (szczególnie alkoholowym)
 Table 1. Nutrient deficiency in patients with pancreatitis (especially alcoholic one)

NIEDOBÓR	SKUTEK	MECHANIZM
Energia	utrata tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała	<ul style="list-style-type: none"> - ↑BMR - ból podczas spożywania posiłków, - utrata apetytu
Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach (A,D,E,K)	zmniejszenie potencjału oksydacyjnego, osteoporoza, osteomalacja, zaburzenia widzenia, zaburzenia krzepliwości krwi,	<ul style="list-style-type: none"> - zaburzenia funkcji egzokrynnej, - zaburzenia trawienia i wchłaniania, - zwiększone zużycie z powodu nadużywania alkoholu
Witamina B12	neuropatia, anemia, hiperhomocysteinemia, mrowienie i drętwienie rąk i nóg, zmęczenie, zawroty głowy, utrata tchu, problemy z koncentracją	<ul style="list-style-type: none"> - nadmierne spożycie alkoholu - zmniejszone wiązanie z haptokoryną i czynnikiem wewnętrznym (IF)
Wapń	obniżona gęstość mineralna kości, osteopenia, osteoporoza	<ul style="list-style-type: none"> - biegunka - niedobór wit. D - nadmierne spożycie alkoholu
Cynk	zaburzenia immunologiczne, zaburzenia smaku i węchu, enteropathica acrodermatitis, ropnie, złe gojenie się ran, niewyraźne widzenie w nocy, światłowstręt, zapalenie języka	<ul style="list-style-type: none"> - błędy dietetyczne (nadkonsumpcja kawy, alkoholu) - zmniejszenie pH w świetle jelit - zmiana struktury metalotioneiny
Magnez	obniżenie siły mięśniowej,	<ul style="list-style-type: none"> - przyspieszony pasaż jelitowy, - biegunka, - długotrwałe stosowanie płynów pozajelitowych niezawierających magnezu - cukrzyca - alkoholizm - rozwój martwicy trzustki
Kwas foliowy	hiperhomocysteinemia,	<ul style="list-style-type: none"> - tworzenie nierozpuszczalnych kompleksów z preparatami enzymów trzustkowych - błędy dietetyczne (duża ilość kawy w diecie, za mała podaż produktów bogatych w wit. C

i zwiększenie już istniejących niedoborów. W sytuacji tej zaleca się dożylną wyrównanie gospodarki wodno-elektrolitowej i doustną podaż enzymów trzustkowych. Brak pozytywnej reakcji i ustąpienia bólu w ciągu 2–3 dni od takiego leczenia jest wskazaniem do rozpoczęcia żywienia parenteralnego. Czas jego trwania uzależniony jest od indywidualnej reakcji pacjenta i jego stanu klinicznego, jednak należy pamiętać, iż zbyt długie żywienie pozajelitowe zwiększa ryzyko występowania powikłań bakteryjnych w obrębie trzustki. W momencie ustąpienia dolegliwości bólowych pacjent stopniowo przechodzi na żywienie dojelitowe [23]. Z uwagi na zaburzenia metaboliczne i niedożywienie chorych, dieta dla pacjentów w przewlekłym zapaleniu trzustki powinna być wysokokaloryczna, wysokobiałkowa i ubogobłonnikowa. Pacjent może spożywać prawie wszystkie lekkostrawne pokarmy. Całkowitej eliminacji podlega konsumpcja alkoholu, produktów z dużą zawartością tłuszczu, warzyw wzdymających oraz produktów gruboziarnistych. Jak pokazało badanie przeprowadzone przez Sudhir'a i wsp. dieta z dużą zawartością błonnika wiąże się ze zmniejszonym działaniem doustnej terapii enzymami trzustkowymi, a co za tym idzie: wzrostem masy stolca i częstości występowania biegunki tłuszczowej oraz zwiększoną częstością dyskomfortu po spoży-

tym posiłku [24]. Zabronione jest także smażenie jako metoda przyrządzania posiłków. Dobowa podaż kalorii powinna kształtować się na poziomie 2500–3000 kcal i być rozłożona na 5–6 posiłków w ciągu dnia. Około 30% całodziennego zapotrzebowania energetycznego powinny pokrywać białka (60–120g). Zawartość tłuszczów w diecie jest zależna od stopnia upośledzenia czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki i substytucji enzymami trzustkowym, jednak nie powinna przekraczać 60–80 g/dobę (20% CRP). W sytuacji braku skutecznej suplementacji i występowania zwiększonego wydalania tłuszczów w stolcu > 20 g/dobę, należy zmienić strukturę spożywania tłuszczów. Szczególnie zalecane są średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (MCT), które są znacznie łatwiej trawione i wchłaniane w przewodzie pokarmowym. Ich podaż powoduje obniżenie bilansu energetycznego, który wyrównuje się przez zwiększony udział węglowodanów w CRP. Węglowodany stanowią uzupełnienie dobowego zapotrzebowania energetycznego, a ich ilość w diecie wynosi ok. 50% (300–400 g). W celu uniknięcia powikłań należy rozważyć suplementację witamin i minerałów (głównie antyoksydacyjnych), nawet jeśli pacjent nie prezentuje jawnych objawów ich niedoborów [2]. Ważny aspekt stanowi także odpowiednia podaż enzymów trzustkowych.

Antyoksydanty w leczeniu PZT

W ostatnich latach wiele badań koncentrowało się na ocenie wpływu antyoksydantów na skuteczność leczenia pacjentów chorych na PZT. Powszechnie wiadomo, że niski poziom przeciwutleniaczy, takich jak witamina C, E, β -karoten, selen, L-metionina zmniejsza potencjał antyoksydacyjny organizmu, co prowadzi do nagromadzenia wolnych rodników tlenowych i w konsekwencji do uszkodzenia trzustki. Stres oksydacyjny stymuluje komórki gwieździste, co powoduje włóknienie narządu i może być odpowiedzialne za wytwarzanie i rozwój bólu. Ponadto zaburzenie równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej ułatwia powstawanie zwapnień w trzustce oraz predysponuje do rozwoju powikłań, takich jak cukrzyca i rak trzustki [25, 26, 27]. Niskie stężenie witaminy C i E w organizmie wynikające z niedostatecznej podaży tych składników z pożywieniem lub nadmiernym wykorzystaniem (nadużywanie alkoholu, palenie tytoniu) stanowi czynnik etiologiczny PZT. Natomiast procesy patologiczne w trzustce, zaburzenia trawienia i wchłaniania składników odżywczych oraz zmniejszenie doustnego przyjmowania antyoksydantów w wyniku utraty apetytu i bólu towarzyszącemu posiłkom, doprowadzają do jeszcze głębszego niedoboru przeciwutleniaczy [22]. Liczne publikacje wskazują, że w osoczu krwi pacjentów cierpiących na chroniczne zapalenie trzustki obserwuje się deficytowe stężenia witaminy A, C i E, selenu, β -karotenu, ksantyny i likopenu, które wyrównuje odpowiednio prowadzona suplementacja lub leczenie żywieniowe. Dotychczasowe badania dotyczące stosowania antyoksydantów w PZT wskazują na pozytywne płynące z ich wykorzystania – głównie hamowania rozwoju choroby oraz zmniejszenie występowania jej powikłań (Tabela 2). W pracy opublikowanej przez Bhardwaja i wsp. w 2009 wskazano, że podaż codziennie przez 6 miesięcy przeciwutleniaczy w dawce: selen – 600 μ g/d, kwas askorbinowy – 0,54 g, β -karoten – 9000 IU, α -tokoferol – 270 IU, metionina – 2 g zmniejszyło częstość oraz nasilenie bólu brzucha u chorych z PZT [28]. Podobne badania przeprowadzono w wielu innych ośrodkach, w tym także w Polsce. Według Jarosza i wsp. wspomaganie standardowego leczenia chorych z PZT terapią przeciwutleniaczami (kwas askorbinowy – 400 mg/dobę, witamina E – 300 mg/ dobę przez okres 6 miesięcy) prowadzi do ustąpienia lub zmniejszenia nasilenia bólu brzucha, zmniejszenia odsetka pacjentów z epizodami OZT oraz przyczynia się do poprawy czynności zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczej trzustki. Ponadto suplementacja ta spowodowała 3-krotny wzrost w surowicy krwi poziomu witaminy C oraz 2-krotny witaminy E [29]. Podawanie antyoksydantów pacjentom z PZT uzasadnia fakt, iż u większości chorych występuje znaczny ich deficyt w surowicy krwi. Stan taki jest niekorzystny dla każdego człowieka, niezależnie od stanu zdrowia. Ponadto liczne badania wskazują, że przywrócenie odpowiedniego potencjału oksydacyjnego organizmu odgrywa ważną rolę w tłumieniu reakcji zapalnej w trzustce, zmniejsza uszkodzenie neuronów oraz jest pomocne w leczeniu bólu. Mimo, iż tera-

pia antyoksydantami jest zalecane w niektórych standardach leczenia zachowawczego PZT, to jak dotąd nie opracowano jednoznacznego stanowiska, które zestawy antyoksydantów oraz w jakiej dawce działają najskuteczniej [28, 29, 30].

Nowe trendy w leczeniu dietetycznym PZT

Ostatnio pojawiają się pojedyncze doniesienia o korzystnym wpływie składników takich jak: tauryna, kurkumina, czerwony olej palmowy i kwasy tłuszczowe omega-3 na zmniejszanie reakcji zapalnej w przebiegu chorób trzustki [39]. Tauryna jest produktem końcowym degradacji cysteiny. Wykazuje działanie antyoksydacyjne oraz bierze udział w syntezie kwasów żółciowych, co pośrednio wpływa na trawienie pokarmów. Organizm ludzki wytwarza niewielkie ilości tauryny w wątrobie, mózgu, jelitach i mięśniach szkieletowych. Jej zmniejszony poziom u pacjentów z PZT został opisany przez Schrada i wsp [39]. Eksperymentalne badanie wskazało, że tauryna redukuje stres oksydacyjny i hamuje włóknienie trzustki [41]. Autorzy badania sugerują spożywanie produktów będących naturalnym źródłem tauryny, takich jak: ostrygi, mięso, ryby, serwatka, soczewica, groch.

Supresję zapalenia na każdym etapie PZT wykazują także kwasy tłuszczowe omega-3 (EPA, DHA) [37]. Jako przeciwutleniacze mają one zdolność do hamowania metabolizmu kwasu arachidonowego i wytwarzania cytokin prozapalnych. Dietetycznym źródłem kwasów tłuszczowych omega-3 są ryby, w szczególności, łosoś i pstrąg, olej rybny, oraz produkty roślinne, takie jak orzechy włoskie i siemię lniane.

Czerwony olej palmowy jest produkowany w krajach tropikalnych, głównie Kolumbii, Malezji i Indonezji i używany jest do pieczenia, smażenia lub dodatek do potraw. Czerwony olej palmowy nie podlega rafinacji, co sprzyja zachowaniu karotenoidów w wysokim stężeniu i czyni go jednym z najbogatszych źródeł witaminy A. Cechuje go optymalna proporcja kwasów tłuszczowych nasyconych i nienasyconych oraz brak tłuszczów trans. Z uwagi na dużą zawartość wit. A i E wykazuje właściwości przeciwutleniające. Badania dotyczące wpływu oleju palmowego na przebieg PZT są ograniczone. Jedno z nich prowadzone przez Marotta i wsp. wykazało, że podaż niepoddanego obróbce cieplnej oleju palmowego w ilości 40 ml na dobę przez 2 tygodnie zmniejsza poziom markerów stresu oksydacyjnego (TNF- α , IL-6 i anionu nadtlenkowego) [41].

Przeciwzapalne właściwości posiada także kurkumina, powszechnie używane jako przyprawa [42]. Zdolność kurkuminy do tłumienia aktywacji komórek gwiaździstych trzustki i supresji odpowiedzi zapalnej w przebiegu zapalenia trzustki wykazano w niezależnych badaniach przeprowadzonych przez Gukovskiego i wsp. [43] oraz Masamune i wsp. [44]. Podobnie, pilotażowe badania Durgaprasada i wsp. pokazało, że suplementacja kurkuminy w dawce 500 mg dziennie, w połączeniu z 5 mg piperyny po 6 tygodniach leczenia prowadzi do zmniejszenia peroksydacji lipidów i redukcji stresu oksyda-

Tabela 2. Antyoksydanty w leczeniu pacjentów z PZT [28, 30–37]
 Table 2. Antioxidants in the treatment of pancreatitis [28,30–37]

Autor rok publikacji	Liczba pacjentów	Antyoksydant	Czas podaży	Wynik
Uden i wsp. 1992	20	2 typy tabletek: – selen (600 mcg) – β -karoten (9000 i.u.) – wit. C (0,54 g) – wit. E (270 i.u.) – metionina (2 g)	20 tyg.	– \downarrow poziomu markerów stresu oksydacyjnego
Billton i wsp. 1994	44	– Sulfadenosyl-metioniny (2,4g/doba) – Sulfadenosyl-metioniny z selenem i β -karotenem	20 tyg.	– brak efektów w częstości występowania i czasie trwania ataków, poziomie markerów stresu oksydacyjnego
De las Heras Castano 2000	12	– selen – β -karoten – wit. C – wit. E – L-metionina	12 m-cy.	– \downarrow intensywności bólu (indywidualna ocena pacjenta) – \downarrow liczby hospitalizacji
Uomo i wsp. 2001	3	– selen (75 mcg) – wit. A (2,4 mcg) – wit. C (180 mg) – wit. E (30 mg) – sulfadenosyl metioniny (800 mg)	12 m-cy.	– \downarrow częstości bólu – \downarrow konieczności podaży analgetyków
Kirk i wsp. 2006	36	Kompleks Antox – selen (75 mcg) – β -karoten (3 mg) – wit. C (150 mg) – wit E (47 mg) – L-metionina (400 mg)	10 tyg.	– polepszenie jakości życia – \downarrow bólu (ocenie w kwestionariuszu SF-36)
Bhardwaj i wsp. 2009	127	Kompleks: – selen – 600 μ g/d, – wit. C – 0,54 g, – β -karoten – 9000 IU, – α -tokoferol – 270 IU, – metionina – 2 g	6 m-cy.	– \downarrow częstotliwości bólu – \downarrow konieczności podaży analgetyków – \downarrow poziomu markerów stresu oksydacyjnego
Shah i wsp. 2010	137	Antox: – selen – β -karoten – wit. C – wit. E – metionina	6 m-cy.	– \downarrow intensywności bólu (ocena pacjenta) – \downarrow konieczności podaży analgetyków – polepszenie jakości życia (EORTC)

cyjnego u pacjentów z tropikalnym zapaleniem trzustki [45]. Mimo pozytywnych wyników badań wykorzystanie kurkuminy jest ograniczone ze względu na jej niską biodostępność przy podawaniu doustnym.

Substytucja enzymami trzustkowymi

Leczenie farmakologiczne preparatami enzymatycznymi należy stosować na każdym etapie przewlekłego zapalenia trzustki. Stwierdzono, że enzymatyczna terapia substytucyjna zmniejsza nasilenie lub opóźnia wystąpienie biegunki tłuszczowej, poprawia trawienie tłuszczów, białek, węglowodanów oraz wchłanianie witamin A, D, E, K, B, oraz łagodzi dolegliwości dyspeptyczne, przez co poprawia stopień odżywienia chorych z PZT oraz znacząco poprawia ich jakość życia.

Dyskusyjny pozostaje moment rozpoczęcia terapii. Klasycznym wskazaniem pozostaje biegunka tłuszczowa, która pojawia się jedynie u 35% chorych z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą. Wydaje się jednak, że bezobjawowi pacjenci z subkliniczną niewydolnością egzokrynną mogą odnieść korzyści z zastosowania terapii enzymatycznej [46]. Dotychczasowe badania nie ustaliły jednoznacznie na jakim etapie choroby należy wprowadzić terapię enzymatyczną, by uzyskać najlepsze efekty. Przyjmuje się, że wskazaniem do substytucji enzymatycznej w PZT jest zwiększone wydalanie tłuszczów w stolcu – powyżej 14g/dobę, jednak coraz częściej propagowany jest fakt, iż stosowanie preparatów enzymów może mieć pozytywny skutek także dla pacjentów z mniej nasiloną niewydolnością egzokrynną. Stosując substytucję enzymami trzustkowymi należy dostoso-

wywać ich ilość do indywidualnego zapotrzebowania pacjenta, uwzględniając stopień niewydolności trzustki i różnice w farmakokinetyce poszczególnych preparatów. W leczeniu należy się kierować zasadą minimalnej skutecznej dawki [47]. Skuteczność substytucyjnej terapii enzymatycznej zależy od aktywności enzymów uwalnianych w dwunastnicy. Zdaniem 81% ekspertów najlepsze działanie wykazują preparaty enzymów trzustkowych w formie kapsułek dojelitowych, zawierające wrażliwe na pH otoczenia mini-mikrosfery o wysokim stężeniu lipazy. Dzięki ochronnej otoczce nie ulegają one dezaktywacji w kwaśnym środowisku żołądka, ponieważ otoczka uwalnia enzymy w pH wynoszącym co najmniej 5,5. Najlepszą skutecznością terapeutyczną cechują się mini-mikrosfery o średnicy 1,0–1,2 mm uwalniające enzymy trawienne. Zalecana dawka wynosi od 25 000 do 40 000 jednostek lipazy stosowanych podczas lub przed posiłkiem. Kiedy u pacjenta nie stwierdza się zadowalających efektów, dawkę można zwiększyć do maksymalnie 75 000, 80 000 jednostek lipazy na posiłek [2, 48, 49]. Podaż enzymów towarzyszyć musi regularna ocena masy ciała i stanu odżywienia pacjenta. Należy także sprawdzać, czy u pacjenta nie występują objawy niedoborów witamin (witamin A, D, E, rzadziej K, okresowo kwasu foliowego oraz witaminy B₁₂), a także to, czy ustała biegunka tłuszczowa. Enzymatyczna terapia substytucyjna ma na celu utrzymanie bądź przyrost masy ciała, zmniejszenie dolegliwości bólowych, normalizację rytmu wypróżnień i konsystencji stolca oraz zmniejszenie dobowego wydalania tłuszczu.

Podsumowanie

Jak wynika z przytoczonych danych, przewlekłe zapalenie trzustki związane jest niedożywieniem energetycznym oraz licznymi niedoborami składników odżywczych. Wynikają one z różnych mechanizmów i skutkują zróżnicowanymi dysfunkcjami organizmu pogarszając rokowanie pacjenta. Dlatego konieczne jest podjęcie odpowiedniego leczenia żywieniowego na każdym etapie choroby. Właściwie prowadzone leczenie dietetyczne chorych na PZT ma na celu odciążenie narządu poprzez stosowanie diety lekkostrawnej, wykluczenie z jadłospisu pacjenta produktów mogących nasilać objawy choroby oraz wyrównanie strat składników pokarmowych, do których doszło w wyniku schorzenia. Ponadto ważnym elementem terapii żywieniowej jest substytucja enzymami trzustkowymi oraz odbudowa bariery oksydacyjno-antyoksydacyjnej.

Piśmiennictwo

1. Jarosz M., Dzieniszewski J. Choroby trzustki – porady lekarzy i dietetyków. PZWL, Warszawa; 2009.
2. Żuk K., Czkwianianc E., Degowska M. *et al.* Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w przewlekłym zapaleniu trzustki. Rekomendacje Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego. *Przegl. Gastroenterol.* 2011;6(6):339–352.
3. Pezzilli R. Chronic pancreatitis: Maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation. *World J. Gastroenterol.* 2009;15(14):1673–1676.
4. Bini L., Fantini L., Pezzilli R. *et al.* Medical Therapy of Malabsorption in Patients with Head Pancreatic Resection. *JOP J Pancreas.* 2007;8(2):151–155.
5. Brazowski J., Czerwionka-Szaflarska M. Zaburzenia wchłaniania w przewlekłych chorobach trzustki u dzieci. *Gastroenterol. Pol.* 2007;14(4):295–297.
6. Blaauw R. Malabsorption: causes, consequences, diagnosis and treatment. *S Afr J Clin Nutr.* 2011;24(3):125–127.
7. Taubin H.L., Howard M. Nutritional aspects of chronic pancreatitis. *Am J Clin Nutr.* 1973;26:367–373.
8. Sikkens E.C., Cahen D.L., Kuipers E.J., Bruno M.J. Prospective evaluation of the prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and decreased bone mineral density in chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2012;142(5):461–462.
9. Kalvaria I., Labadarios D., Visser L., Marks I. Biochemical vitamin E deficiency in chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1986;1(2):119–28.
10. Dujsikova H., Dite P., Tomandl J., Sevcikova A., Precechtelova M. Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2008;8(6):583–586.
11. Guéant J., Champigneulle B., Gaucher P., Nicolas J.P. Malabsorption of vitamin B12 in pancreatic insufficiency of the adult and of the child. *Pancreas.* 1990;5(5):559–567.
12. Biesmans R., Kessels A., Brouns K. *et al.* Vitamin B12 deficiency in Patients with Chronic Pancreatitis. *Klin. Wochenschr.* 1991;69:168–72.
13. Glasbrenner B., Malfertheiner P., Büchler M., Kuhn K., Ditschuneit H. Vitamin B12 and folic acid deficiency in chronic pancreatitis: a relevant disorder? *Klin. Wochenschr.* 1991;69(4):168–172.
14. Girish B., Vaidyanathan K., Rao A.N., Rajesh G., Reshmi S., Balakrishnan V. Chronic pancreatitis is associated with hyperhomocysteinemia and derangements in transsulfuration and transmethylation pathways. *Pancreas.* 2009;10:651–656.
15. Rajesh G., Girish B.N., Vaidyanathan K., Saumya M., Balakrishnan V. Folate deficiency in chronic pancreatitis. *JOP.* 2010;11:409–410.
16. Dutta S.K., Procaccino F., Aamodt R. Zinc Metabolism in Patients with Exocrine Pancreatic Insufficiency. *J Am Coll Nutr.* 1998;17(6):556–563.
17. Russell R.M., Dutta S.K., Rosenberg I.H. Influence of intraluminal pH on folate absorption: studies in control subjects and in patients with pancreatic insufficiency. *J Lab Clin Med.* 1979;93:428–436.
18. Larsson S., Hakansson N., Giovannucci E., Wolk A. Folate intake and pancreatic cancer incidence: a prospective study of Swedish women and men. *J Natl Cancer Inst.* 2006;15(98):407–413.
19. Larsson S., Giovannucci E., Wolk A. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2006;131:1271–83.
20. Hersh T., Siddiqui D. Magnesium and the pancreas. *Am J Clin Nutr.* 1973;26:362–366.
21. Goebell H. The role of calcium in pancreatic secretion and disease. *Acta Hepatogastroenterol.* 1976;23(2):151–161.

22. Bhardwaj P., Thareja S., Prakash S., Saraya A. Micronutrient antioxidant intake in patients with chronic pancreatitis. *Trop. Gastroenterol.* 2004;25(2):69–72.
23. Dzieniszewski J., Jarosz M. Rola żywienia w etiopatogenezie i leczeniu chorób trzustki [Internet]. *Nowa Medycyna.* 1999; 10.
24. Dutta S.K., Hiasko J. Dietary fiber in pancreatic disease: Effect of high fiber diet on fat malabsorption in pancreatic insufficiency and in vitro study of the interaction of dietary fiber with pancreatic enzymes. 1–4. *Am J Clin Nutr.* 1985;41:517–525.
25. Ceyhan G., Demir I., Rauch U. *et al.* Pancreatic neuropathy results in “neural remodeling” and altered pancreatic intervention in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(10):2555–2565.
26. Shimizu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2008;43(11):823–832.
27. Arumugam G., Padmanaban M., Krishnan D. *et al.* Influence of Copper, Iron, Zinc and Fe (3) (+) Haemoglobin Levels on the Etiopathogenesis of Chronic Calcific Pancreatitis-A Study in Patients with Pancreatitis. *Biol Trace Elem Res.* 2011;142(3):424–434.
28. Bhardwaj P., Garg P.K., Maulik S.K., *et al.* A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2009;136:149–159.
29. Jarosz M., Orzeszko M., Rychlik E., Kozuch M. Antioxidants in the treatment of chronic pancreatic. *Gastroenterol. Pol.* 2010;17(1):41–46.
30. Rydzewska. G. Wybrane aspekty żywienia dojelitowego i pozajelitowego u dorosłych. *Pod Współ Gastroenterol Hepatol i Żywnienie Dziecka,* 2004, 6(4), 461–465.
31. Uden S., Schofield D., Miller P.F., *et al.* Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: biochemical profiles in a placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 1992;6(2):229–240.
32. Burton F., Alkaade S., Collins D., *et al.* Use and perceived effectiveness of non-analgesic medical therapies for chronic pancreatitis in the United States. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(1):149–159.
33. De las Heras Castano G., Garcia de la Paz A., Fernandez Forcelledo J. Use of antioxidants to treat pain in chronic pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2000;92:375–385.
34. Bilton D., Schofield D., Mei G., *et al.* Placebo-Controlled Trials of Antioxidant Therapy Including S-Adenosylmethionine in Patients with Recurrent Nongallstone Pancreatitis *Nature.* 1990;344(6262):95–95.
35. Uomo G., Talamini G., Rabitti P.G. Antioxidant treatment in hereditary pancreatitis. A pilot study on three young patients. *Dig Liver Dis.* 2001;33(1):58–62.

Piśmiennictwo, pozycje 36–49 dostępne u autorów.

Adres do korespondencji:

dr Alina Kanikowska
Klinika Chorób Wewnętrznych, Metabolicznych i Dietetyki
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań
tel./fax: 61 869 13 14

MOLEKULARNE PODSTAWY ACHONDROPLAZJI I ICH KONSEKWENCJE W NARZĄDZIE ŻUCIA – PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA

MOLECULAR BASIS OF ACHONDROPLASIA AND IT'S CONSEQUENCES IN MASTICATORY SYSTEM – LITERATURE REVIEW

¹ Katedra i Klinika Ortopedii Szczękowej i Ortodoncji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. zw. dr hab. Teresa Matthews-Brzozowska

² Pracownia Miniimplantów Ortodontycznych Katedry i Kliniki Ortopedii Szczękowej i Ortodoncji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Pracowni: dr n. med. Przemysław Kopczyński

Streszczenie

Achondroplazja jest zaburzeniem autosomalnym, dominującym o pełnej penetracji. Powstaje w wyniku dziedziczenia lub jako następstwo mutacji. Prawie wszystkie przypadki są skutkiem tej samej mutacji genu kodującego receptor czynnika wzrostu fibroblastów 3 (FGFR3). Jest jednym z najczęstszych schorzeń z grupy osteochondrodysplazji i jednocześnie najczęstszą przyczyną karłowatości. U chorych dochodzi także do poważnych zmian w obrębie czaszki, a w szczególności jej części twarzowej. Celem pracy było przeanalizowanie najnowszych doniesień na temat genetycznych podstaw achondroplazji i ich konsekwencji w narządzie żucia. Poddano analizie piśmiennictwo z zasobów bibliotecznych z ostatnich 20 lat. Kryterium wyszukiwania stanowiły hasła: achondroplazja, cefalometria, gen kodujący FGFR3. Ostatecznie wybrano do przeanalizowania 9 z 80 publikacji.

SŁOWA KLUCZOWE: achondroplazja, cefalometria, zaburzenia genetyczne.

Summary

Achondroplasia is an autosomal, dominant, full penetration genetic disorder. This condition can be inherited, but also is caused by novel mutations. Almost all cases are result of the same mutation of FGFR3 gene, the one of the most common chondrodysplasias and cause of dwarfism. In patients changes in skull, specially in facial region, are observed. The aim of the study was analysis of recent papers about genetic grounds of achondroplasia and their consequences in masticatory system. Papers from publications databases from last 20 years were analysed. Searching criteria were keywords: achondroplasia, cephalometrics, FGFR3 gene. Finally 9 publication out of 80 were chosen.

KEY WORDS: achondroplasia, cephalometrics, genetic disorders.

Wstęp

Achondroplazja jest zaburzeniem autosomalnym, dominującym o pełnej penetracji. Powstaje w wyniku dziedziczenia lub jako następstwo mutacji [1]. Prawie wszystkie przypadki są skutkiem tej samej mutacji genu kodującego receptor czynnika wzrostu fibroblastów 3 (FGFR3). Jest jednym z najczęstszych schorzeń z grupy osteochondrodysplazji i jednocześnie najczęstszą przyczyną karłowatości. U chorych dochodzi także do poważnych zmian w obrębie czaszki, a w szczególności jej części twarzowej [2]. Zmiany w obszarze twarzy to przede wszystkim hipoplazja kości szczękowych, z dotylnym przechyleniem ich podstawy, powiększenie mózgowczaszki i niedorozwój, w szczególności piętra środkowego części twarzowej czaszki. W badaniu radiologicznym stwierdza się znaczne powiększenie mózgowczaszki, skrócenie tylnej podstawy czaszki, zmniejszenie kości szczękowej [3].

Material i metody

Założeniem pracy było przedstawienie na podstawie przeglądu piśmiennictwa najnowszych doniesień na temat genetycznych podstaw achondroplazji i ich konsekwencji w narządzie żucia. Poddano analizie piśmiennictwo z zasobów bibliotecznych z ostatnich 20 lat. Kryterium wyszukiwania stanowiły hasła: achondroplazja, cefalometria, gen kodujący FGFR3. Ostatecznie wybrano do przeanalizowania 9 z 80 publikacji.

Wyniki

Chorzy z achondroplazją charakteryzują się nie tylko zaburzeniem wzrostu, ale także deformacjami kończyn i stawów. Kobiety nie przekraczają 125 cm, a mężczyźni 130 cm. Dochodzi do znacznego skrócenia kończyn, a zwłaszcza ich odcinków proksymalnych. Ręce są często w całości pomniejszone, palce znacząco skrócone.

W obrębie stawów łokciowych i biodrowych stwierdza się przykurcze, ograniczające ich ruchy [4]. W odcinku piersiowo-łędźwiowym kręgosłupa występować może kifoza, w obrębie której stwierdza się znaczące przewężenie światła kanału kręgowego. W odcinku łędźwiowym dochodzi często do pogłębienia lordozy, a w odcinku krzyżowym do poziomego ułożenia kości krzyżowej [5].

Do poważnych zmian i charakterystycznych dla achondroplazji deformacji dochodzi w obrębie czaszki. Charakterystyczny wygląd czaszki manifestuje się powiększeniem mózgowczaszki, czemu towarzyszy znaczne powiększenie guzów czołowych [6]. W obrębie piętra środkowego twarzoczaszki zauważa się jej niedorozwój [7]. W obrazie radiologicznym zwraca się uwagę na skrócenie tylnej podstawy czaszki, zmniejszenie otworu wielkiego i jego skośne ustawienie. Kości szczękowe są zmniejszone, a zatoki czołowe ulegają powiększeniu [8].

Jak podają autorzy badań, przyczyną tak wielu zmian w obrazie czaszki są zaburzenia rozwoju kości na podłożu chrzęstnym oraz zbyt wczesne zrastanie się chrząstkozrostów podstawy czaszki, które są pierwotnymi centrami wzrostu [9]. Zaburzenie wzrostu podstawy czaszki wpływa na relacje pomiędzy szczęką i żuchwą, a to w konsekwencji na zaburzenia zębowo-zgryzowe [10].

Bjork wykazał, że charakterystycznemu zmniejszeniu kąta podstawy czaszki u chorych na achondroplazję, towarzyszy obniżanie się stawu skroniowo – żuchwowego. Skutkiem tego jest doprzednia rotacja szkieletu twarzy [11]. Towarzyszy temu prognatyczne położenie żuchwy, czemu towarzyszą doprzednie wady zgryzury charakterystyczne dla III klasy szkieletowej [12].

Wnioski

W prezentowanej pracy autorzy na podstawie przeglądu piśmiennictwa wykazali molekularne podstawy choroby genetycznej, jaką jest achondroplazja i jej konsekwencje w zaburzeniach w obrębie czaszki. Ze szczególną uwagą podkreślono zaburzenia szkieletowe twarzoczaszki, prowadzące do powstawania wad zgryzowo-zębowych. Należy podkreślić, że chorzy z achondroplazją wymagają wielospecjalistycznej opieki medycznej, ze szczególnym uwzględnieniem diagnostyki poszczególnych wad.

Piśmiennictwo

1. Kara P., Ozkan D., Erdem A., Kerman K., Pehlivan S., Ozkinay F., Unuvar D., Itirli G., Ozsoz M. Detection of achondroplasia G380R mutation from PCR amplicons by using inosine modified carbon electrodes based on electrochemical DNA chip technology. *Clin Chim Acta*. 2003;336:57–64.
2. Brown R.R., Monsell F. Understanding the skeletal dysplasias. *Curr Orthop*. 2003;17:44–55.
3. Suri M. Craniofacial syndromes. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10:243–257.
4. Imamura Y., Kondoh T., Kamei T., Tsuru A., Shimasaki Y., Kinoshita E., Matsumoto T., Moriuchi H. A case of achondroplasia with severe respiratory failure, profound, developmental delay and hypercreatinine phosphokinemia. *Pediatr Int*. 2000;42:564–567.
5. Matsui Y., Kawabata H., Ozono K., Yasui N. Skeletal and development of achondroplasia: Analysis of genotyped patients. *Pediatr Int*. 2001;43:361–363.
6. Cohen M.M. Jr, Walker G.F., Philips C. A morphometric analysis of the craniofacial configuration in achondroplasia. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1985;5(supl. 1):139–165.
7. Tang D. J. A case report of achondroplasia. *Chin Med J*. 1986;99:429–430.
8. Castiglia P.T. Achondroplasia. *J Paediatr Health Care*. 1996;10:180–182.
9. Kulewicz M. Wzrost i rozwój twarzoczaszki. *Acta Clin*. 2002;2:168–178.
10. Bacetti T., Franchi L., McNamara J.A. Cephalometric variables predicting the longterm success or failure of combined rapid maxillary expansion and facial mask therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2004;126:16–22.
11. Klocke A., Nanda R.S., Kahl-Nieke B. Role of cranial base flexure in developing sagittal jaw discrepancies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2002;122:386–391.
12. Barone C.M., Eisig S., Jimenez D.F., Argamaso R.V., Shprintzen R.J. Achondroplasia: pre- and postsurgical considerations for midface advancement. *Cleft Palate Craniofac J*. 1994;31:74–77.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin de Mezer
ul. Bukowska 70
60-812 Poznań
e-mail: mdemezer@plusnet.pl

ROLA ONKOGENÓW I GENÓW SUPRESJI NOWOTWORÓW W ONKOGENEZIE

THE ROLE OF ONCOGENES AND TUMOR SUPPRESSOR GENES IN ONCOGENESIS

¹ Pracownia Miniimplantów Ortodontycznych Katedry i Kliniki Ortopedii Szczękowej i Ortodoncji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: dr n. med. Przemysław Kopczyński

² Katedra i Zakład Genetyki Medycznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. med. Anna Latos-Bieleńska

³ Centrum Genetyki Medycznej GENESIS NZOZ, Poznań
Kierownik: prof. dr hab. med. Anna Latos-Bieleńska

Streszczenie

Nowotwory są obecnie drugą po chorobach układu sercowo-naczyniowego przyczyną zgonów i obserwuje się tendencję wzrostową. Przyczynia się do tego starzenie się społeczeństwa, zwiększenie liczby ludności oraz oddziaływanie licznych karcynogenów, które prowadzą do zmian w materiale genetycznym komórki. W wyniku mutacji komórki somatyczne uniezależniają się od sygnałów wzrostowych, stają się niewrażliwe na sygnały hamujące wzrost i unikają apoptozy. Nabywają nieograniczoną możliwość replikacji, indukują i podtrzymują angiogenezę oraz zdolność do destrukcji, naciekania i inwazji tkanek, naczyń krwionośnych i limfatycznych, a także zdolność przerzutowania. Celem pracy było zaprezentowanie najnowszych doniesień, na temat zmian w materiale genetycznym prowadzących do powstania choroby nowotworowej.

SŁOWA KLUCZOWE: onkogeneza, geny, mutacje, nowotwory.

Summary

Neoplasms are after cardiovascular disorders the second cause of mortality and an increasing tendency for their growth is observed. This phenomenon is partially caused by the increasing life span and size of the population and by action of numerous carcinogens, that can cause the changes in the genome of the cells. In consequence of mutations, somatic cells become independent from growth signals, insensible to growth inhibiting signals and avoid apoptosis. They acquire an unlimited ability of replication, destruction and invasion of the tissues and can induce and maintain angiogenesis and metastases. The aim of this work was to present the newest data on the pathological changes in the genome that lead to the development of cancers.

KEY WORDS: oncogenesis, genes, mutations, neoplasms.

Wstęp

Nowotwory są obecnie drugą po chorobach układu sercowo-naczyniowego przyczyną zgonów i obserwuje się tendencję wzrostową. Przewiduje się, że za 20 lat zachorowalność na nowotwory na świecie podwoi się. 70% z nich dotknie państw rozwijających się [1]. Przyczynia się do tego starzenie się społeczeństwa, zwiększenie liczby ludności oraz oddziaływanie licznych karcynogenów, które prowadzą do zmian w materiale genetycznym komórki. Wyodrębniono 3 grupy genów, których mutacje powodują utratę bądź nabycie określonych funkcji, co prowadzi do rozwoju nowotworu. Są to protoonkogeny (promujące wzrost), geny supresorowe (hamujące wzrost) oraz geny zaangażowane w regulację apoptozy. Istotna w kancerogenezie jest także grupa genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA. Uszkodzenia genetyczne, które aktywują onkogeny, bądź inaktywują geny supresji nowotworów mogą mieć charakter pojedynczych mutacji punktowych lub bardziej rozległych aberracji chromosomowych, które są wykrywalne w badaniu

kariotypu (pacjenta lub wyłącznie komórek nowotworowych) [2]. Częstymi zmianami strukturalnymi w komórkach nowotworowych są translokacje i delecje, ponadto całe chromosomy mogą być powielone lub utracone [3]. W wyniku mutacji, komórki somatyczne uniezależniają się od sygnałów wzrostowych, stają się niewrażliwe na sygnały hamujące wzrost i unikają apoptozy. Nabywają nieograniczoną możliwość replikacji, indukują i podtrzymują angiogenezę oraz zdolność do destrukcji, naciekania i inwazji tkanek, naczyń krwionośnych i limfatycznych, a także zdolność przerzutowania [4].

Celem pracy było zaprezentowanie najnowszych doniesień, na temat zmian w materiale genetycznym, prowadzących do powstania choroby nowotworowej.

Onkogeny i geny supresji nowotworów

Badacze wyodrębniają 3 grupy genów, których mutacje powodują powstawanie nowotworów. Jedną z nich są geny pobudzające wzrost komórek. W komórkach prawidłowych występują one w formie nieaktywnej (proto-

onkogeny). Produkty białkowe tych genów biorą udział w regulacji wzrostu, dojrzewania i różnicowania komórek, uczestniczą w przenoszeniu sygnałów transdukcyjnych i pełnią rolę czynników transkrypcyjnych na poziomie jądra [5]. Zmutowane protoonkogeny nazwano onkogenami. W wyniku mutacji dochodzi do przejściowo lub trwale zwiększonej aktywności takich genów. Skutkiem jest wzrost syntezy onkoprotein lub synteza zmutowanej formy tego białka. Onkoproteiny powodują, że komórki pozostające w fazie spoczynkowej cyklu komórkowego, na powrót nabierają zdolności podziałowych i namnażają się [6]. Mechanizm działania onkogenów ma charakter dominujący. Oznacza to, że ich efekt promujący wzrost i rozwój nowotworu pojawia się już w komórkach posiadających poza allelem zmutowanym również allel prawidłowy. Reprezentują one klasę genów o zróżnicowanej aktywności w różnych typach nowotworów [7].

Dotychczas wyodrębniono i opisano ponad pięćset protoonkogenów, które zostały podzielone na trzy grupy, w zależności od funkcji jakie spełniają kodowane przez nie białka. Produktami genów pierwszej grupy są białka regulatorowe cyklu komórkowego. Drugą grupę tworzą białka biorące udział w procesie apoptozy, zaś trzecią – białka spełniające w komórce inne istotne funkcje np. białka tworzące kanały jonowe [8].

Przykładem protoonkogeny należące do pierwszej grupy jest gen *MYC* (c-MYC). Kodowane przez ten gen białko Myc jest czynnikiem transkrypcyjnym i reguluje cykl komórkowy. Ekspresja tego genu jest pod stałą kontrolą produktu genu *Rb1* i czynnika NF. Jego główne zadanie polega na promocji przejścia komórki z fazy G1 do fazy S. Dodatkowo białko Myc aktywuje transkrypcję genów zaangażowanych w procesy wzrostu, apoptozy, transformacji, angiogenezy i immortalizacji. W prawidłowych komórkach ekspresja genu *MYC* koreluje ze wzrostem ilości białka Myc. Natomiast zwiększony poziom tego białka prowadzi do zaburzeń metabolicznych i warunkuje powstawanie nowotworu. Aktywność genu *MYC* jest regulowana na poziomie transkrypcyjnym, posttranskrypcyjnym, translacyjnym i posttranslacyjnym. Wszelkie zaburzenia tej regulacji prowadzą do zmian ekspresji genu. Nieprawidłową strukturę tego onkogeny zaobserwowano w białaczkach, rakach piersi, żołądka i płuc [9].

Do pierwszej grupy należą także onkogeny *RAS* (*KRAS*, *HRAS*, *NRAS*). Ich produktami są białka przenoszące sygnały z receptorów z powierzchni komórki do jej wnętrza, co wpływa na jej prawidłową proliferację i dojrzewanie. Białko *Kras* jest zlokalizowane w cytoplazmie i części błony komórkowej, gdzie wykazuje aktywność GTP-azy. Około 30% wszystkich nowotworów u ludzi zawiera zmutowane wersje onkogenów *RAS*. Ich znaczenie zidentyfikowano m.in. w rakach płuc, jajnika, jelita grubego, trzustki, głowy i szyi i piersi [10].

Jednymi z lepiej poznanych onkogenów kodujących białka o charakterze receptorów czynników wzrostowych o aktywności kinazy tyrozynowej są onkogeny *ERB-B*. Geny z rodziny *ERB-B* i kodowane przez nie receptory *Erb-B* – *EGFR* (receptor naskórkowego czynnika wzrostu) są zaangażowane w procesy wzro-

stu, proliferacji, sekrecji białek, apoptozy, różnicowania i odróżnicowywania się oraz przemieszczania się komórek, morfogenezę organów, procesy odżywcze i naprawcze tkanek. Przekształcenie protoonkogeny *ERB-B* jest wynikiem delecji znacznej części zewnątrzkomórkowej domeny białka wiążącego ligand. Kinazy *ErbB* ulegają ekspresji na powierzchni komórek nabłonkowych i mezenchymalnych. Ludzkie receptory tego typu nazywane są *HER1*, *HER2*, *HER3* i *HER4*. Spośród nich *HER1* i *HER2* są uznanymi onkoproteinami, natomiast *HER3* i *HER4* są białkami o prawdopodobnej funkcji onkogennej. Biorą udział w powstawaniu glejaków zarodkowych, raka piersi, ślinianek oraz jajnika [11, 12].

Inny znany onkogen *RET* koduje receptorową kinazę tyrozynową. Bierze on udział w powstawaniu raka rdzeniastego tarczycy. Jego mutacje germinalne są odpowiedzialne także za powstawanie dziedzicznego zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 – *MEN2* [13].

Protoonkogenem należącym do drugiej grupy jest gen *BCL2*. Kodowane przez ten gen białko jest białkiem apoptotycznym. Zaburzenie równowagi pomiędzy replikacją komórek, a apoptozą powoduje rozwój nowotworu. Uważa się, że białkami regulującymi przepuszczalność błon mitochondrialnych są białka z rodziny *Bcl-2* oraz ich homologi. Obecność protein z rodziny *Bcl-2* w błonie komórkowej mitochondriów jest ogniwem łączącym apoptozę i mitochondria. Działanie białek z rodziny *Bcl-2* polega na ich udziale w regulacji spadku potencjału błonowego mitochondriów i uwalniania z nich czynników apoptycznych. *Bcl-2* jest najsilniejszym inhibitorem apoptozy wywołanej przez różne czynniki stresogenne, takie jak promieniowanie jonizujące, hipertermię, chemioterapeutyki, glikoproteiny. Mutacje genu *BCL2* predysponują do wystąpienia folikularnej postaci chłoniaka typu B [4].

Gen *BCL1* stanowi składnik zegara cyklu komórkowego. Koduje on cyklinę *D1*, która bierze udział w regulacji fazy G1-S cyklu komórkowego. Cyklina *D1* pobudza proliferację komórkową poprzez utworzenie kompleksów z zależnymi od cyklin kinazami *cdk4* i *cdk6* oraz fosforylację białka *pRb*. Zmutowany gen *BCL1* bierze udział w powstawaniu raków piersi oraz głowy i szyi [14, 15].

Drugą dużą grupę genów uczestniczących w onkogenezie stanowią geny supresji nowotworów. W warunkach fizjologicznych kontrolują one proliferację i zapobiegają nowotworzeniu na poziomie komórki. Produkty większości genów supresorowych pełnią w prawidłowej komórce podstawowe funkcje. Są elementami struktur komórkowych, odpowiadają za kontakty międzykomórkowe, są inhibitorami procesów aktywacji białek. Prowadzące do rozwoju nowotworu mutacje w genach supresorowych muszą dotyczyć obu alleli genu, a więc w przeciwieństwie do onkogenów, wykazują na poziomie komórki recesywny mechanizm działania [6].

Ważnym genem supresorowym jest gen *Rb1*. Kodowane przez niego białko występuje w komórce w dwóch formach: niufosforylowanej i ufosforylowanej. Podczas cyklu komórkowego białko to ulega kolejno fosforylacji i defosforylacji. Nieufosforylowane jest w fazie G0 oraz

na początku fazy G1, a na granicy faz G1 i S ulega fosforylacji i pozostaje w tej formie przez fazę S aż do końca G2 i początku mitozy, aby pod jej koniec ulec gwałtownej defosforylacji. Kiedy dochodzi do uszkodzenia materiału genetycznego nieufosforylowane białko powoduje zatrzymanie komórki w fazie G1, pozwalając na naprawę uszkodzonych fragmentów DNA. Ufosforylowane białko nie zatrzymuje cyklu komórkowego, pozwala natomiast naprawionej komórce przejść w fazę S. Utrata funkcji przez ten gen może indukować apoptozę komórki. Germinalna mutacja genu RB1 predysponuje do wystąpienia siatkówczaka (retinoblastoma). Prawdopodobieństwo zachorowania u posiadaczy mutacji genu RB1 wynosi 90–95%. Gen ten bierze także udział w powstawaniu mięsaka kości, raków pęcherza moczowego, piersi i drobnokomórkowego raka płuc [16].

W wielu typach nowotworów genem supresorowym, który najczęściej ulega mutacjom jest gen P53, zwany „strażnikiem genomu”. Jest on zmutowany w około 50% przypadków nowotworów u ludzi. Białko przez niego kodowane posiada wiele funkcji. Do jego najważniejszych zadań należy regulacja proliferacji oraz przejścia komórki z fazy G1 do fazy S. Przejście G1/S jest punktem krytycznym dla komórki. Jeśli przejdzie ona do fazy S, czyli syntezy DNA, to zawsze musi nastąpić wejście komórki w fazę podziału M. Białko kodowane przez gen P53 reguluje to przejście. Aktywacja niezmutowanego białka p53 przez czynniki uszkodzające DNA powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1 i indukowanie naprawy DNA. Skuteczna naprawa pozwala wejść komórce w cykl komórkowy. Jeżeli naprawa się nie powiedzie, aktywacja genu BAX indukowana przez białko p53 promuje apoptozę. W komórkach z mutacją lub utratą genu P53 uszkodzenie DNA nie powoduje zatrzymania cyklu ani naprawy uszkodzonego materiału genetycznego i uszkodzone komórki proliferują, prowadząc w efekcie do powstania nowotworów złośliwych, w tym raków krtani [17, 18].

Podsumowanie

Aby rozwinął się nowotwór złośliwy, musi dojść do współdziałania wielu karcynogennych czynników zewnętrznych i wewnętrznych. Wskutek mutagennego oddziaływania różnego typu karcynogenów w genomie komórki zachodzi wiele zmian, które jak opisano powyżej, prowadzą do przekształcenia fenotypu z prawidłowego w nowotworowy. Należy mieć nadzieję, że poznanie molekularnej biologii komórki zdrowej i zmutowanej przyczyni się nie tylko do wcześniejszego wykrywania choroby nowotworowej już na etapie pojedynczych mutacji, ale i ich skuteczniejszego leczenia.

Piśmiennictwo

- Parkin M.D., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global Cancer Statistics. 2002. [Internet]. Dostępna na: <http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/full/55/2/74>.
- Choraży M. Biologia molekularna chorób nowotworowych – oczekiwania, możliwości, granice. *Nowotwory*. 2002;52(6):512–517.
- Szczylik C. Molekularne przyczyny powstawania nowotworów ze szczególnym uwzględnieniem raka piersi. *Nowa Klinika*. 1996;3(8):374–375.
- Sztabert-Grzelakowska B. Apoptoza i nowotwory. *Post Biol Kom*. 2000;27(15):9–43.
- Rozpończyk E., Marciniak T. Transformacja nowotworowa jako wynik zaburzeń cyklu komórkowego, mutacji protoonkogenów, genów mutatorowych lub supresorowych. *Ann Acad Med Lodz*. 2001;42(4):33–47.
- <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=10567> Molekularne podstawy karcinogenezy. *Med Prakt*. 1998;9(190–197):203.
- Szyfter K., Golusiński W. Biologia molekularna nowotworów głowy i szyi w dobie genomiki i proteomiki. *Wpółcz Onkol*. 2006;10(8):385–390.
- Wronkowski Z., Nowacki M. Profilaktyka nowotworowa. *Przew Lek.*, 2000, dod. spec. *Onkologia*. 15–20.
- Bednarz N., Kuberczyk M., Żaczek A., Bielawski K.P. Aberracje onkogeny c-myc w populacji chorych na raka piersi określone metodą dddPCR. *Współcz Onkol*. 2007;11(2):59–63.
- Walczak-Pasz G., Kupnicka-Jesionek D., Kubiak R., Kordek R. Podstawowe mechanizmy kancerogenezy w jelicie grubym. *Wpółcz Onkol*. 2004;8(6):303–307.
- Falkiewicz B., Bielawski P.K., Vogt U. Budowa i funkcje receptorów ErbB (HER). *Współ Onkol*. 1999;6:241–243.
- Normanno N., Bianco C., De Luca A. *et al.* Target-based agents against ErbB receptors and their ligands: a novel approach to cancer treatment. *Endocr Relat Cancer*. 2003;10:1–21.
- Gawron K., Wiczowski A., Adamek B. Molekularne wskaźniki procesów nowotworowych w diagnostyce klinicznej. *Pol Mer Lek*. 2005;18(105):323–328.
- Dworakowska D. Rola białka p53, p21WAF1/CIP1, PCNA, mdm2, oraz cykliny D1 w regulacji cyklu komórkowego oraz apoptozy. *Onkol Pol*. 2005;8(4):223–228.
- Serrano M., Hannon G.J., Beach D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. *Nature*. 1993;366:704–707.
- Dworakowska D. Kliniczne znaczenie wskaźnika apoptotycznego w niedrobnokomórkowym raku płuca. *Współ Onkol*. 2005;9(9):380–385.
- Choraży M. Molekularne aspekty kancerogenezy. *Nowotwory*. 1997;47(2):251–263.
- Golusiński W., Szejeja Z., Olofsson J. *et al.* Wartość diagnostyczna i prognostyczna onkogeny p-53, wybranych markerów nowotworowych (Ki-67, PCNA, DNA-ploidii) ultrastruktury u chorych na raka krtani. *Otolaryngol Pol*. 1996;50(6):607–617.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Przemysław Kopeczyński
Pracownia Miniimplantów Ortodontycznych
Katedry i Kliniki Ortopedii Szczękowej i Ortodoncji UMP
ul. Bukowska 70
60-812 Poznań
e-mail: pkopczyński@orto1.net

MARCIN ZIELINSKI, KAROL JUSKOWIAK, MAGDALENA WITT

PILNA ANALGO-SEDACJA PACJENTA Z URAZEM WIELONARZĄDOWYM WYKONANA PRZEZ PODSTAWOWY ZESPÓŁ RATOWNICTWA MEDYCZNEGO W WARUNKACH PRZEDSZPITALNYCH – OPIS PRZYPADKU

*URGENT ANALGO-SEDATION OF PATIENT WITH POLYTRAUMA
DONE BY BASIC MEDICAL EMERGENCY TEAM IN THE PREHOSPITAL CARE*

¹ Zakład Ratownictwa i Medycyny Katastrof
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
p.o kierownika: dr n. med. Magdalena Witt

Streszczenie

Zespoły Ratownictwa Medycznego w trakcie codziennej pracy nierzadko postawione są w obliczu konieczności wprowadzenia analgo-sedacji u pacjentów, ofiar wypadków drogowych. Szczególnie istotne jest to u osób z urazami czaszkowo mózgowymi i ma za zadanie zapobiec wtórnemu uszkodzeniu mózgu. Postępowanie takie powinno zaczynać się już w fazie przedszpitalnej na miejscu zdarzenia lub w trakcie transportu do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego [1]. W świetle ustawy o Państwowym Ratownictwie Medycznym załogi zespołów podstawowych nie mogą samodzielnie podawać leków do pilnej analgo-sedacji i protekcji mózgu [2, 3]. Przypadek opisuje 65-letniego pacjenta, uczestnika wypadku komunikacyjnego, u którego we wstępnym badaniu urazowym stwierdzono mnogie obrażenia ciała, z czego najgroźniejsze okazały się uraz klatki piersiowej oraz uraz głowy. W trakcie działań przedszpitalnych, wobec znacznego pogarszania się stanu poszkodowanego i pojawienia się objawów zagrażających jego życiu, konieczne było wdrożenie pilnych działań ratowniczych. Stwierdzono odmę prężną, możliwą do odbarczenia przez członków Podstawowych Zespołów Ratownictwa Medycznego oraz narastające pobudzenie psychoruchowe ze wskazaniami do pilnej analgo-sedacji wymagającej zgody lekarza koordynatora z Centrum Zarządzania Kryzysowego. Lekarz koordynator przyzwolił na podanie Mannitolu oraz Thiopentalu w celu protekcji centralnego układu nerwowego (CUN) poszkodowanego. Oba leki nie znajdują się na liście leków, które mogą być podawane samodzielnie przez ratowników medycznych. Podanie ich możliwe jest na zlecenie lekarza, którego decyzja w tym przypadku niewątpliwie przyczyniła się do zwiększenia szans chorego na przeżycie, umożliwiła bezpieczne dostarczenie go do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego, przekazanie na Oddział Intensywnej Opieki Medycznej, a następnie na Oddział Chirurgii Urazowej.

SŁOWA KLUCZOWE: uraz wielonarządowy, analgo-sedacja, Zespół Ratownictwa Medycznego, koordynator medyczny, Ustawa o Państwowym Ratownictwie Medyczny.

Summary

Medical Rescue Teams during their daily work are often placed in the face of the need for analgo-sedation in patients, victims of road accidents. This is especially important in patients with cranial trauma and brain and it is designed to prevent secondary damage to the brain. This procedure should begin as early as prehospital phase at the scene or during transport to the Hospital Emergency Department. In the light of the Law on State Emergency, Medical Teams Fundamental crew alone cannot give drugs for urgent analgo-sedation and brain protection. The case describes a 65-year-old patient, a participant in a traffic accident, in whom the initial study showed multiple traumatic injuries of which injury to the chest and head trauma proved to be the most dangerous. During the pre-hospital activities, due to a significant deterioration of the patient and the emergence of symptoms threatening his life, it was necessary to implement emergency rescue operations. It was a pneumothorax, possible to decompress by members of the Fundamental Medical Rescue Teams and the increasing psycho-motoring agitation with indications for urgent analgo-sedation requiring the consent of a physician coordinator of the Crisis Management Center. Doctor coordinator consented to the administration of Mannitol and Thiopental for protection of the central nervous system (CNS) victim. Both drugs are not on the list of drugs that may be administered alone by paramedics. They can be provided by the doctor, whose decision, in this case, has undoubtedly contributed to increase the chances of patient survival, safe delivery Hospital Emergency Department, the transfer to the Department of Intensive Care Medicine, and the Department of Trauma Surgery.

KEY WORDS: polytrauma, analgo-sedation, Medical Rescue Team, Medical Coordinator, the Law on the State Emergency Medical Services.

Wstęp

Według statystyk Komendy Głównej Policji w 2011 roku doszło w Polsce do 40065 wypadków komunikacyjnych, podczas których rannych zostało 49501 osób. W tym samym roku Wielkopolska sklasyfikowana zosta-

ła na 7 miejscu pod względem liczby wypadków komunikacyjnych w kraju. Sumarycznie doszło tu bowiem do 2996 zdarzeń drogowych [4]. Z w/w liczby 3,8% wypadków towarzyszyły urazy głowy i twarzoczaszki, natomiast 2,8% z nich – urazy klatki piersiowej u poszkodowanych [5]. Obrażenia u pacjentów z urazami czaszko-

wo-mózgowymi można podzielić na pierwotne i wtórne. Istotne w postępowaniu przedszpitalnym jest, by zapobiegać i leczyć wtórne uszkodzenia mózgu, które mogą powstać po urazie. Niezmiernie istotne jest wdrożenie takiego postępowania jak najpilniej, czyli już w fazie przedszpitalnej i obejmować ono powinno:

- analgezję;
- jeżeli wskazana – intubację i utrzymanie prawidłowej wentylacji;
- kontrolę ciśnienia tętniczego krwi;
- u pacjentów z objawami wklonowania – podanie mannitolu, sedację, hiperwentylację oraz zastosowanie odpowiedniej pozycji [1].

Wobec powyższego zrozumiiałym jest, że Zespoły Podstawowe Ratownictwa Medycznego niejednokrotnie podczas udzielania pomocy ofiarom wypadków drogowych postawione są wobec konieczności wprowadzenia pilnej analgo-sedacji u pacjentów pobudzonych w celu protekcji Centralnego Układu Nerwowego (CUN).

Zgodnie z załącznikiem nr 2 rozporządzenia Ministra Zdrowia z 29 grudnia 2006 r. ratownik medyczny posiada uprawnienia do wykonania niektórych procedur medycznych samodzielnie (np. odbarczenie odmy prężnej), inne natomiast znalazły się na liście wymagających nadzoru lekarza (przykładowo podaż leków Thiopental, Mannitol) [3]. W przypadku konieczności zastosowania tych leków ratownik medyczny ma każdorazowo obowiązek skontaktować się z lekarzem dyżurnym/koordynatorem medycznym poprzez Centrum Powiadamiania Ratunkowego (CPR) w celu konsultacji i uzyskania pozwolenia na ich podanie [2, 3]. Z punktu widzenia stanu poszkodowanego i działania farmakokinetycznego obu leków, ich pilne podanie ma istotne znaczenie w postępowaniu przedszpitalnym u licznej grupy pacjentów doznających obrażeń w wypadkach komunikacyjnych w Polsce. Mannitol jako podstawowy diuretyk osmotyczny podany dożylnie w urazach czaszkowo-mózgowych pozostaje w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, zwiększając w niej ciśnienie osmotyczne i powoduje przemieszczenie wody z wnętrza komórek do płynu śródmiąższowego i osocza. Jest on stosowany w celu obniżenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego i zmniejszenia obrzęku mózgu. Thiopental natomiast, jako krótko i szybko działający barbiturowy środek do znieczulenia dożylnego działa nasennie, znieczulająco, anestetycznie i przeciwdrgawkowo. Zmniejsza on również mózgowy przepływ krwi oraz zapotrzebowanie tkanki mózgowej na tlen oraz obniża ciśnienie wewnątrzczaszkowe. W medycynie ratunkowej stosowany jest w celu przerwania napadu drgawek, obniżenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego i do sedacji pacjentów z urazem głowy [1, 6, 7, 8].

Praca ukazuje problem, z jakimi spotkał się dwuosobowy Podstawowy Zespół Ratownictwa Medycznego postawiony w sytuacji konieczności wprowadzenia pilnej analgo-sedacji u pacjenta pobudzonego z urazem wielonarządowym w sytuacji ustawowo ograniczonych kompetencji podaży leków związanymi z protekcją mózgu na etapie przedszpitalnym.

Opis przypadku

W dniu 31.12.2012 o godzinie 17:30 na drodze lokalnej pomiędzy Kamionkami a Borówcem doszło do zderzenia czołowego 2 samochodów: dostawczego busa marki Renault i osobowego Opla. W wyniku zdarzenia obrażenia odnieśli trzej mężczyźni. Na miejsce zdarzenia zadysonowane zostały dwa Podstawowe Zespoły Ratownictwa Medycznego P3 oraz P10. Zespół P10 zaopatrzył 2 łez rannych poszkodowanych oraz przetransportował ich do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego (SOR).

W tym samym czasie zespół P3 udzielał pomocy 65-letniemu mężczyźnie, który wg systemu segregacji START oznaczony został kolorem czerwonym (pilnym) [9] i podjęto decyzję o przetransportowaniu go do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego Szpitala im J. Strusia w Poznaniu przy ul. Szwajcarskiej. Omawiany pacjent – pasażer samochodu osobowego, podczas wypadku nie miał zapiętych pasów bezpieczeństwa i w momencie zderzenia pojazdów uderzył klatką piersiową oraz głową o wnętrze auta. W celu wyciągnięcia poszkodowanego z pojazdu, z powodu znacznych zniekształceń karoserii auta, konieczne było użycie sprzętu hydraulicznego przez jednostkę Państwowej Straży Pożarnej (PSP). Następnie chory został ułożony na desce ortopedycznej z zastosowaniem wobec niego protekcji kręgosłupa szyjnego (kołnierz ortopedyczny oraz stabilizatory boczne). W badaniu wstępnym u pacjenta stwierdzono:

- A drogi oddechowe drożne, saturacja SpO₂ 89%;
- B liczba oddechów RR 42 /min, osłabiony szmer płucny po stronie prawej;
- C tętno HR 135/min, ciśnienie tętnicze krwi BP 140/70, nawrót kapilarny CRT – 4s;
- D stan świadomości oceniono wg skali GCS na 7 pkt.: (E: 1, W: 2, M: 4); pacjent pod wpływem alkoholu, co dodatkowo utrudniało ocenę świadomości; poziom glikemii 178mg%;
- E uraz twarzoczaszki oraz niestabilna klatka piersiowa.

Z powodu utrzymującej się niskiej saturacji pacjentowi podano tlen w przepływie 12 l/ min. Chory otrzymał również p-bólowo morfinę w dawce frakcjonowanej po 2 mg do dawki maksymalnej 10 mg oraz podłączono 1000 ml 0,9% NaCl.

W trakcie transportu stan pacjenta uległ pogorszeniu. Drogi oddechowe pozostawały nadal drożne, pacjent oddychał 56 razy na min, a saturacja obniżyła się do poziomu 78% pomimo tlenoterapii. W badaniu przedmiotowym u ww. pacjenta stwierdzono po prawej stronie klatki piersiowej brak szmeru oddechowego oraz obecność odgłosu opukowego bębnowego. Tchawica i żyły szyjne były nie do oceny z powodu otyłości oraz założonego kołnierza ortopedycznego. Klatka piersiowa unosiła się niesymetrycznie. Zmianie uległy również częstość pracy serca HR 142/min oraz ciśnienie tętnicze krwi BP 100/60 mmHg. U pacjenta zaobserwowano równoczesny wzrost pobudzenia psychoruchowego. Podjęto decyzję o konieczności pilnej sedacji chorego i wprowadzenia protekcji CUN oraz nakłucia klatki piersiowej w celu odbarczenia odmy. O konsultację poproszono drogą tele-

foniczną lekarza dyżurnego Centrum Zarządzania Kryzysowego w Poznaniu, który wyraził zgodę na podanie 400 mg Thiopentalu i 100 ml 20% Mannitolu we wlewie dożylnym. Jednocześnie przystąpiono do wykonania zabiegu odbarczenia odmy opłucnowej za pomocą grubej igły, nakłuwając klatkę piersiową w drugiej przestrzeni międzyżebrowej w linii środkowo-obojęzycznej po stronie prawej. Nakłucie pod kątem prostym w stosunku do ściany klatki piersiowej wykonano prowadząc igłę nad górnym brzegiem trzeciego żebra, przesuwając ją aż do momentu usłyszenia szmeru wydostającego się powietrza [10]. U omawianego chorego zabieg przeprowadzono bez powikłań, co przyniosło polepszenie i normalizację parametrów życiowych (SpO₂ 97%, RR 24/min, HR 100/min., BP 130/80 mmHg). Kontynuowano transport chorego prowadząc stałą ocenę podstawowych parametrów życiowych. Pacjent został przyjęty do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego w stanie stabilnym [11].

W chwili przyjęcia do SOR chory pozostawał nieprzytomny z własnym oddechem (RR 24/min). Prowadzono tlenoterapię bierną przy podaży tlenu 10 l/min na maskę twarzową. Z powodu ponownego pogorszenia parametrów życiowych, tachykardii i spadku saturacji utrzymano wprowadzoną wcześniej sedację i przygotowano pacjenta do szybkiej intubacji. Chory został zaintubowany przez usta i podłączony do respiratora w ustawieniu pracy SIMV. U pacjenta w trybie pilnym wykonano badania obrazowe głowy, szyi i klatki piersiowej. Wynik badania tomografii komputerowej głowy bez kontrastu wskazywał na brak zmian ogniskowych w mózgowiu, kości czaszki bez zmian urazowych, układ komorowy prawidłowy. Natomiast tomografia odcinka szyjnego kręgosłupa wykazała nierówny zarys blaszki wyrostka kolczystego C2 z podejrzeniem złamania, stwierdzono również obecność odcinków kostnych przy wyrostku stawowym C2 po stronie lewej i dolnym prawym C4, bez ucisków na rdzeń. Z kolei w badaniu tomograficznym klatki piersiowej po stronie prawej zauważono odmę i obecność płynu w jamie opłucnowej. Dodatkowo zaobserwowano złamania żeber po stronie lewej: I, IV, V, VI, VII, VIII i przednich odcinków V, VI, VII żebra po stronie prawej. Pacjenta przyjęto na Oddział Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM), utrzymując sedację i intensywną płynoterapię. Konieczna była dalsza wentylacja mechaniczna oraz wprowadzenie drenażu czynnego prawej jamy opłucnowej. W wyniku leczenia uzyskano stopniową poprawę stanu ogólnego chorego. W związku z powyższym po rozprężeniu płuca i uzyskaniu prawidłowych parametrów wentylacji usunięto dren z opłucnej. W ósmej dobie pobytu na oddziale IOM chory został ekstubowany. 10.01.2013 pacjent wydolny krążeniowo i oddechowo z logicznym kontaktem słownym został przekazany na Oddział Chirurgii Urazowej w celu dalszego leczenia [12].

Podsumowanie

Praca ukazuje problemy, z jakimi spotykają się Podstawowe Zespoły Ratownictwa Medycznego. W praktyce ratowniczej na etapie przedszpitalnym mają miejsce sytu-

acje, podczas których poza prawidłowym prowadzeniem medycznych czynności ratunkowych, istnieje konieczność poszerzenia zakresu kompetencji ratowników medycznych. Do takich przypadków zalicza się z pewnością schemat leczenia wtórnych uszkodzeń i protekcji mózgu po urazach czaszkowo-mózgowych. Opisany przypadek jest interesujący z powodu wyrażenia zgody przez lekarza koordynatora na wdrożenie leczenia, które wykracza poza ustawowy zakres kompetencji ratowników medycznych. W większości tego typu przypadków ratownicy spotykają się odmową udzielenia zgody na podaż dodatkowych leków. Konieczny jest wtedy szybki transport pacjenta do najbliższego SOR-u, co wiąże się z brakiem natychmiastowego odpowiedniego leczenia. Innym rozwiązaniem jest wezwanie do pomocy Specjalistycznego Zespołu Ratownictwa Medycznego, lecz to również odwleka w czasie udzielenie pomocy poszkodowanemu.

Piśmiennictwo

1. Demyda I., Maciejewski R. Postępowanie przedszpitalne u pacjentów z ciężkimi urazami czaszkowo-mózgowymi według nowych wytycznych. *Wiadomości Lekarskie*. 2009;LXII(3):179–183.
2. Ustawa z 08.09.2006 r. o Państwowym Ratownictwie Medycznym, art. 11 ust. 2, Dz.U.06.191.1410 z późn. zm.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 grudnia. 2006 w sprawie szczegółowego zakresu medycznych czynności ratunkowych, które mogą być podejmowane przez ratownika medycznego, Dz.U.2007.4.33.
4. Komenda Główna Policji. Biuro ruchu drogowego, zespół profilaktyki i analiz. Wypadki drogowe w Polsce w 2011 r.
5. www.polskanarowery.pl/zeus_wypadki_komikacyjne_a_urazy/1 dostęp w dniu. 20.01.2013 r.
6. Podlewski J. K., Chwalibogowska-Podlowska A. Leki współczesnej terapii. *Medical Tribune Polska Sp. z o.o.*, wyd. XIX, Warszawa. 2009, 764.
7. [Internet]. [cytowana 21 stycznia 2013]. Dostępna na: http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=788.
8. [Internet]. [cytowana 21 stycznia 2013]. Dostępna na: http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=527.
9. Driscoll P., Skinner D., Earlam R. ABC Postępowania w urazach. Jakubaszko J., redaktor. *Górnicki Wydawnictwo Medyczne*. 2003;110:186.
10. PHTLS Prehospital Trauma Life Support. Podręcznik do kursu. Wydanie szóste, Mosby; 2006.
11. [Internet]. [cytowana 23 stycznia 2013]. Archiwum Rejonowej Stacji Pogotowia Ratunkowego w Poznaniu, ul. Rycerska. 10.
12. Karta pacjenta AiIOM Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia. Zakład Opiekuńczo-Lecniczy SPZOZ. 61–285 Poznań, ul. Szwajcarska. 3.

Adres do korespondencji:

Marcin Zielinski
Zakład Ratownictwa i Medycyny Katastrof
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Dąbrowskiego 79
60-529 Poznań
Coll. A. Wrzoska
Pok.613, VI pietro
e-mail: zielony-76@tlen.pl

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 oddzielnym nośniku.
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.

NOWINY LEKARSKIE – LISTA RECENZENTÓW

dr hab. Wiesław Bryl
prof. dr hab. Jaromir Budzianowski
dr hab. Maria Chrzanowska prof. UM
prof. dr hab. Jerzy Głuszek
prof. dr hab. Sylwia Grodecka-Gazdecka
prof. dr hab. Ryszard Koczorowski
dr hab. Jacek Koźlik prof. UM
dr hab. Anita Magowska
prof. dr hab. Przemysław Majewski
dr hab. Ryszard Marciniak prof. UM
dr hab. Jerzy T. Marcinkowski
dr hab. Grzegorz Mielcarz prof. UM
prof. dr hab. Andrzej Obrębowski
dr hab. Maciej Owecki

prof. dr hab. Juliusz Przysławski
prof. dr hab. Marek Spaczyński
prof. dr hab. Andrzej Szkaradkiewicz
dr hab. Jacek Szmeja prof. UM
prof. dr hab. Teresa Torlińska
prof. dr hab. Joanna Twarowska-Hauser
prof. dr hab. Andrzej Tykarski
prof. dr hab. Jarosław Walkowiak
dr hab. Jerzy G. Wójtowicz
prof. dr hab. Henryk Wysocki
prof. dr hab. Lucjusz Zaprutko
dr hab. Katarzyna Ziemnicka prof. UM
prof. dr hab. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz

