NEUROSKOP

Rok 2008 numer 10

NEUROSKOP

POZNAŃSKIE TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ NAUK
THE POZNAŃ SOCIETY FOR THE ADVANCEMENT OF THE ARTS AND SCIENCES

GŁÓWNY REDAKTOR WYDAWNICTW PTPN / DIRECTOR OF PUBLISHING HOUSE
Prof. dr hab. ALICJA PIHAN-KIJASOWA

REDAKTOR NACZELNY / EDYTOR IN CHIEF
Prof. dr hab. med. STANISŁAW NOWAK

ZASTĘPCA REDAKTORA NACZELNEGO / ASS. EDITOR IN CHIEF
Prof. UM dr hab. med. RYSZARD ŻUKIEL

SEKRETARIAT / SECRETARY
Dr med. Bogumiła Stachowska-Tomczak • Dr med. Sławomir Smól
Dr med. Michał Wieloch • Anna Dyba-Adamska • Lek. med. Jakub Moskal

KOMITET REDAKCYJNY / EDITORIAL BOARD
Prof. dr hab. biol. Jan Barciszewski • Prof. dr hab. med. Zbigniew Czernicki
Prof. dr hab. med. Igor Gościński • Prof. dr hab. med. dr h.c. Jan Haftek
Prof. dr hab. med. Zdzisław Huber • Prof. dr hab. med. Zbigniew Jagodziński
Dr hab. med. Roman Jankowski • Prof. dr hab. med. Włodzimierz Jarmundowicz
Prof. dr hab. med. Wojciech Kozubski • Prof. UM dr hab. med. Włodzimierz Liebert
Prof. dr hab. med. Jerzy A. Moczko • Prof. dr hab. med. Andrzej Obrębowski
Prof. dr hab. med. Janusz Paluszak • Prof. UM dr hab. med. Włodzimierz Paprzycki
Prof. dr hab. med. dr h.c. Antoni Pruszewicz • Prof. dr hab. med. Andrzej Radek
Prof. dr hab. med. Janusz Szymaś • Prof. dr hab. med. Tomasz Trojanowski

Projekt okładki: Zofia Kubisiak • **Skład:** Agencja Reklamowa Graffa
Na okładce: Stary Rynek w Poznaniu, **Fot.:** Witold Jazienicki

ADRES / ADDRESS
Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
neurochirurg@neurochirurg.pl
http://neurochirurg.pl/neuroskop/

Copyright © by PTPN

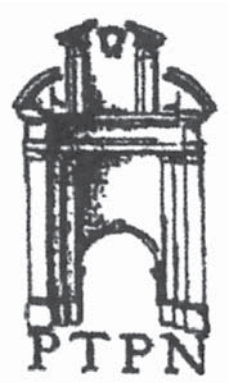
Printed in Poland

ISSN 1509-1600

Wydawnictwo
Poznańskie Towarzystwo Przyjaciół Nauk
Fundacja na Rzecz Neurochirurgii im. Prof. Feliksa Tokarza

POZNAŃSKIE TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ NAUK
WYDZIAŁ LEKARSKI

NEUROSKOP



POZNAŃ 2008

Spis treści

Uszkodzenie mózgu jako następstwo fali ciśnieniowej po wybuchu 9
Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Roman Jankowski, Rafał Piestrzeniewicz, Anna-Maria Barciszewska

Balistyka końcowa ran postrzałowych głowy z broni strzeleckiej 23
Alfred Kopras, Włodzimierz Liebert, Jakub Moskal

Rany postrzałowe głowy 31
Włodzimierz Liebert, Alfred Kopras, Jakub Moskal

Rany postrzałowe kręgosłupa i rdzenia kręgowego. Opis przypadku. 38
Roman Jankowski, Stanisław Nowak, Ryszard Żukiel, Tomasz Blok, Włodzimierz Paprzycki

Tętniaki nawrotowe tętnic mózgowych po zabiegach embolizacji wewnątrznaczyniowej 43
Robert Juszkat, Piotr Czyżewski, Stanisław Nowak, Rafał Piestrzeniewicz

Nawrotowe krwawienie podpajęczynówkowe z tętniaka tętnicy szyjnej wewnętrznej u pacjentki leczonej z powodu tocznia rumieniowatego. Opis przypadku. 49
Sławomir Smól, Stanisław Nowak, Robert Juszkat, Jakub Moskal, Wojciech Kociemba, Janusz Szymaś

Krwawienie do układu komorowego u pacjentów z pękniętym tętniakiem naczyń mózgowych 55
Sławomir Smól, Jakub Moskal, Robert Juszkat, Stanisław Nowak, Wojciech Kociemba

Olbrzymi tętniak tętnicy podstawnej naśladujący guz szczytu piramidy kości skroniowej 61
Robert Juszkat, Rafał Piestrzeniewicz, Stanisław Nowak, Włodzimierz Paprzycki, Piotr Czyżewski

Tętniak olbrzymi mózgu imitujący guz czołowo-skroniowy 67
Wojciech Kociemba, Tomasz Majewski, Robert Juszkat, Stanisław Nowak, Włodzimierz Paprzycki

Zastosowanie kwasu acetylosalicylowego w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych leczonych wewnątrznaczyniowo z powodu niepękniętych tętniaków naczyń mózgowych 74
Robert Juszkat, Stanisław Nowak, Sławomir Smól, Anna Zarzecka, Włodzimierz Paprzycki, Tomasz Blok, Wojciech Kociemba

Wpływ dożylnych wlewów gammaglobulin na profil hemoreologiczny u pacjentów z chorobami neurologicznymi 78
Piotr Kowal, Anna Zmyślony, Anna Marcinkowska-Gapińska, Wojciech Kozubski

Korelacja parametrów obrazu termograficznego z wynikami badań hemoreologicznych 83
Anna Marcinkowska-Gapińska, Piotr Kowal

Wykorzystanie interferencji RNA w terapii wznów wysoko złośliwych nowotworów mózgu 88
Rafał Piestrzeniewicz, Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Eliza Wyszko, Katarzyna Rolle, Monika Nowak, Jan Barciszewski

Niekodujące RNA w centralnym układzie nerwowym ssaków 96
Katarzyna Rolle, Marta Gabryelska, Eliza Wyszko, Maciej Szymański, Mirosława Z. Barciszewska, Stanisław Nowak, Ryszard Żukiel, Jan Barciszewski

Czynniki wpływające na stopień proliferacji złośliwych glejaków mózgu 106
Łukasz Zadka

Fale jonów wapniowych, jako modulator oddziaływania pomiędzy neuronami a glejem 110
Michał Szulc, Sławomir Michalak, Aleksandra Figas, Piotr Nowak, Andrzej Rybarczyk

Wieloletnie przeżycie po usunięciu przerzutu czerniaka do mózgu. Opis przypadku. 115
Tomasz Majewski, Anna-Maria Barciszewska, Stanisław Nowak

Skośna laminotomia w leczeniu stenozy zwyrodnieniowej odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa 120
Roman Jankowski, Stanisław Nowak, Ryszard Żukiel, Tomasz Blok, Andrzej Pucher

Transplantologia - problemy etyczne i prawne 125
Krzysztof Kordel, Piotr Kordel

Niecodzienna przyczyna niedrożności układu zastawkowego 131
Krzysztof Jarmusz, Krzysztof Strzyżewski, Katarzyna Nowakowska

Wyniki badań bioimpedancji elektrycznej u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu 134
Marcin Kot, Tomasz Łukomski, Bartosz Sokół, Roman Jankowski

Znani krewni Józefa Babińskiego.....139
S. Michalak, W. Ambrosius

Contents

Brain injury in consequence of blast pressure wave....9
Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Roman Jankowski, Rafał Piestrzeniewicz, Anna-Maria Barciszewska

Terminal ballistics of firearms gunshot head injuries....23
Alfred Kopras, Włodzimierz Liebert, Jakub Moskal

Gunshot wounds to the head....31
Włodzimierz Liebert, Alfred Kopras, Jakub Moskal

Gunshot wounds to the spine. Case report. 38
Roman Jankowski, Stanisław Nowak, Ryszard Żukiel, Tomasz Blok, Włodzimierz Paprzycki

Recurrent aneurysms of cerebral arteries after endovascular embolisation 43
Robert Juszkat, Piotr Czyżewski, Stanisław Nowak, Rafał Piestrzeniewicz

Recurrent subarachnoid hemorrhage caused by cervical artery aneurysm in a patient with systemic lupus erythematosus. Case report. 49
Sławomir Smól, Stanisław Nowak, Robert Juszkat, Jakub Moskal, Wojciech Kociemba, Janusz Szymaś

Haemorrhages into the ventricular system in patients with ruptured cerebral aneurysm 55
Sławomir Smól, Jakub Moskal, Robert Juszkat, Stanisław Nowak, Wojciech Kociemba

Basilar artery giant aneurysm mimicking tumor of temporal bone pyramid apex 61
Robert Juszkat, Rafał Piestrzeniewicz, Stanisław Nowak, Włodzimierz Paprzycki, Piotr Czyżewski

Giant cerebral aneurysm presenting as a fronto-temporal brain tumor....67
Wojciech Kociemba, Tomasz Majewski, Robert Juszkat, Stanisław Nowak, Włodzimierz Paprzycki

ASA prophylaxis of thrombembolic complications among patients treated endovascularly due to unruptured cerebral aneurysms 74
Robert Juszkat, Stanisław Nowak, Sławomir Smól, Anna Zarzecka, Włodzimierz Paprzycki, Tomasz Blok, Wojciech Kociemba

The influence of gammaglobulin infusions on the hemorheological profile in patients with neurological disorders 78
Piotr Kowal, Anna Zmyślony, Anna Marcinkowska-Gapińska, Wojciech Kozubski

Correlation of thermographic studies with the hemorheological parameters....83
Anna Marcinkowska-Gapińska, Piotr Kowal

RNA interference in therapy of high-grade cerebral neoplasms regrowth 88
Rafał Piestrzeniewicz, Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Eliza Wyszko, Katarzyna Rolle, Monika Nowak, Jan Barciszewski

Non - coding RNAs in mammalian central nervous system 96
Katarzyna Rolle, Marta Gabryelska, Eliza Wyszko, Maciej Szymański, Mirosława Z. Barciszewska, Stanisław Nowak, Ryszard Żukiel, Jan Barciszewski

The factors influencing on proliferation rate of malignant gliomas....106
Łukasz Zadka

SECTION OF MEDICAL SCIENCES

Calcium waves as a modulator of neuronal – glial interaction 110
Michał Szulc, Sławomir Michalak, Aleksandra Figas, Piotr Nowak, Andrzej Rybarczyk

Long-term survival after surgical resection of melanoma metastasis to the brain. Case report. 115
Tomasz Majewski, Anna-Maria Barciszewska, Stanisław Nowak

Obliquae laminotomy used to manage lumbo-sacral degenerative stenosis 120
Roman Jankowski, Stanisław Nowak, Ryszard Żukiel, Tomasz Blok, Andrzej Pucher

Transplantology - ethical and legal aspects 125
Krzysztof Kordel, Piotr Kordel

Unusual cause of shunt malfunction 131
Krzysztof Jarmusz, Krzysztof Strzyżewski, Katarzyna Nowakowska

Bioelectrical impedance examinations in patients with brain ischemic stroke 134
Marcin Kot, Tomasz Łukomski, Bartosz Sokół, Roman Jankowski

Józef Babiński's famous relatives 139
S. Michalak, W. Ambrosius

Uszkodzenie mózgu jako następstwo fali ciśnieniowej po wybuchu

Brain injury in consequence of blast pressure wave

Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Roman Jankowski,
Rafał Piestrzeniewicz, Anna-Maria Barciszewska

z Katedry i Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Nowak

Streszczenie

Terror i wojny stają się przyczyną wzrostu ilości urazów, z którymi ma do czynienia personel medyczny, ze szczególnym nasileniem w ostatnich latach.

Urazy doznawane w bombowych zamachach samobójczych związane są z podobną formą obrażeń, gdzie właściwe postępowanie może wyraźnie zmniejszyć zachorowalność i śmiertelność. Dlatego lekarze powinni znać charakterystyczny zakres urazów wywoływanych przez eksplozję i następową falę uderzeniową. Powybuchowe mechanizmy urazu są, zwyczajowo już, podzielone na pierwotne, wtórne, trzeciorzędne i czwartorzędne. Wybuch rozpoczyna kaskadę wydarzeń, które określą ciężkość uszkodzeń neurologicznych doznanych przez ofiarę. Pierwotne urazy mózgu po eksplozji najczęściej obejmują wstrząśnienie mózgu, zatory powietrzne mózgu jako efekt barotraumy. Utrata przytomności ze stłuczeniem mózgu (coup/contrecoup), obrzęk mózgu, krwiaki wewnątrzczaszkowe mogą być następstwem mechanizmów pierwotnych jak i wtórnych urazu po eksplozji. W pracy opisano również teorię Cernak, według której do ukrytego urazu mózgu dochodzi w wyniku przeniesienia energii kinetycznej fali wybuchu poprzez duże naczynia kwionośne na mózg.

Summary

Terror and wars are becoming an increasing concern for trauma care providers and health administrators, with the threat increasing tremendously over the last several years.

Terror-related injuries, especially those seen with suicide-bomber attacks, are associated with a unique pattern of injury that must be dealt with explicitly to decrease the associated morbidity and mortality. Physicians must become familiar with the characteristics of spectrum of injuries inflicted by blasts and explosives. Mechanisms of injury associated with explosions are traditionally divided into primary, secondary, tertiary and quaternary blast injuries. The chain of events that begin with the blast determines the neurological injuries that the victims receive. Primary blast injuries to the brain most often include blast wave-induced concussion as well as barotrauma caused by acute gas embolism. Loss of consciousness and coup/contrecoup injuries, cerebral edema, intracranial hematomas are considered primary and secondary blast injuries. In the paper is also described Cernak's theory – hidden brain trauma where blast waves cause brain injury by vascular transmission of kinetic energy.

Słowa kluczowe: uraz wskutek wybuchu, mechanika wybuchu, uraz mózgu, teoria Cernak

Key words: blast injury, blasts mechanics, brain trauma, Cernak's theory

Wprowadzenie

Wybuch jest terminem określającym nagłą zmianę ciśnienia środowiskowego, która występuje wskutek gwałtownego uwolnienia energii z materiału chemicznego, gazowego, jądrowego. Najczęściej mamy do czynienia z eksplozjami w powietrzu i powietrze jest nośnikiem pierwotnym, poprzez który eksplozja powoduje swoje efekty.

Najczęściej na działanie wybuchu narażeni jesteśmy podczas wojny i ataków terrorystycznych a rzadziej w warunkach pokoju, jak wybuch gazu opałowego, kotła parowego, zbiornika z benzyną itp. (2, 58, 77).

W czasie pierwszej wojny światowej tysiące żołnierzy było narażonych na eksplozje. Chociaż nie zostali bezpośrednio zranieni to zwykle skarżyli się, na bóle głowy, nerwowość, rozdrażnienie, niemożność koncentracji. Lekarze określali te dolegliwości jako szok okopowy lub zmęczenie wojenne (shell shock, battle fatigue)

i uważali, że dolegliwości te mają podłoże czynnościowe występując u osób o słabszej konstytucji psychicznej. Dopiero w ostatnich latach wykazano, że mogą mieć one charakter organiczny. Wpływ na to miały prowadzone wojny w Jugosławii, Iraku, Afganistanie oraz ataki terrorystyczne (2, 3, 11, 36).

Działalność terrorystyczną wyróżnia rażące naruszanie prawa skodyfikowanego w Konwencji Genewskiej, a szczególnie uczynienie przedmiotem ataku ludności cywilnej z zadaniem wywołania dużej ilości ofiar. Organizacja Narodów Zjednoczonych określa terroryzm jako „czas pokoju, w którym popełniane są zbrodnie wojenne" (69). Motywy ataków terrorystycznych są polityczne, religijne i inne (47, 74). Jedne z nich odnajdujemy w słowach Osamy bin Ladena z 1998 r. *„We love death. The US loves life. That is the big difference between us"* (15).

Terroryści w odróżnieniu od innych grup kryminalnych starają się uzyskać szeroki rozgłos ogłaszając swoją odpowiedzialność za atak. Wśród wszystkich ataków terrorystycznych ataki bombowe są najpopularniejsze, gdyż stwarzają zagrożenie dla wielu ludzi. Walki religijne, niedostatki ekonomiczne, wzrost populacji najbiedniejszych i dostępność do różnych rodzajów materiałów wybuchowych budzi uzasadnione zaniepokojenie rozwojem przyszłych wydarzeń, łącznie z wybuchem bomby atomowej i koniecznością udzielania pomocy w nich poszkodowanym (5, 13, 32, 74).

Najbardziej znane ataki bombowe w ostatnich latach i urazy nimi spowodowane

Od 1969 do 1983, na świecie odnotowano 200 terrorystycznych ataków bombowych, a w następnych 15 latach ich ilość wzrosła 15-krotnie (8, 46).

Ataki terrorystyczne skierowane przeciw celom cywilnym i wojskowych występują na całym świecie,

Rycina 1. *Budynek urzędu federalnego w Oklahoma City, zdjęcie wykonano krótko po eksplozji w dniu 19. kwietnia 1995 r. (cyt. wg 55).*

a w ostatnich 25 latach na koszary marines w Bejrucie (1983), pierwszy atak bombowy na Word Trade Center (1993 a nast. w 2001 r.), olimpiada w Atlancie (1996), atak na Khobar Towers w Arabii Saudyjskiej (1996), zamachy bombowe na ambasady USA w Afryce (1998).

Internet oferuje wiele instrukcji skonstruowania bomby w warunkach domowych.

Przykładem tego był zamach terrorystyczny na urząd federalny w Oklahoma City w 1995 r. (ryc. 1) z użyciem ładunku złożonego z saletry amonowej (służącej jako nawóz w rolnictwie) w połączeniu z olejem napędowym i umieszczonego w taki sposób, aby zwiększyć siłę rażenia wybuchu celem osiągnięcia wielkości eksplozji równej 2 tonom trójnitrotoluenu (41).

Wynikiem eksplozji były urazy lub śmierć 818 dorosłych i dzieci. Bezpośrednim następstwem działania fali ciśnieniowej była śmierć 19 dzieci, które siedziały w sali na drugim piętrze budynku. U 90% (17 z 19) z nich obserwowano złamania czaszki, a u 15 przechodzenie tkanek mózgu na zewnątrz otwartych złamań kości czaszki lub oderwanie sklepienia czaszki (skull capping); 37% miało urazy brzucha i klatki piersiowej, 31% amputacje kończyn, 47% złamania kończyn górnych, 26% złamania nóg, 21% poparzenia. W 100% były rozległe uszkodzenia skóry rąk jak stłuczenia i rany. Wśród 47 dzieci, które przeżyły wybuch stwierdzano otwarte i zamknięte urazy głowy (ryc. 2).

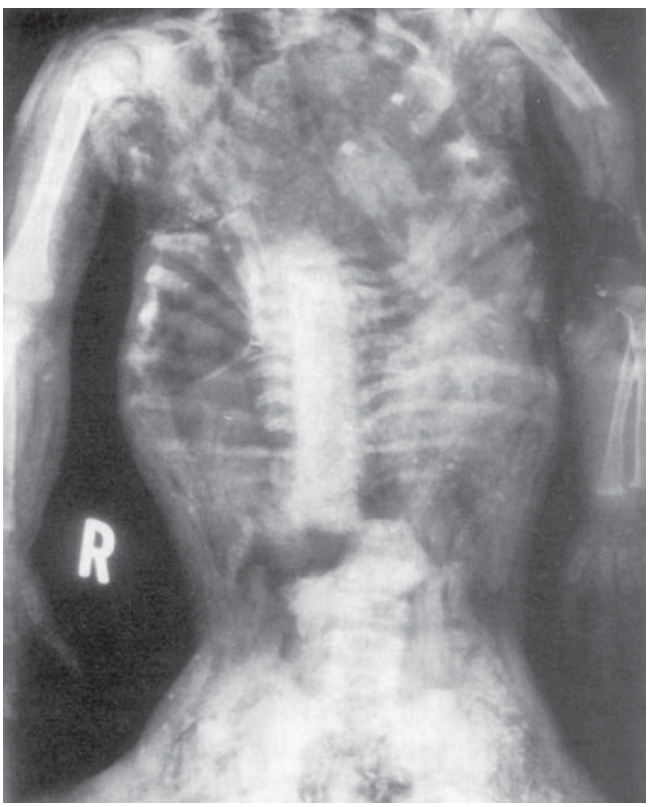
Urazy gałek ocznych i oczodołów zanotowano u 8% z 684 osób, które przeżyły zamach w Oklahoma City (44, 55).

Terrorystyczny atak bombowy, który wydarzył się na wyspie Bali w Kuta 12 października 2002 r., był największym w indonezyjskiej historii. Zginęły 202 osoby, a powyżej 500 było rannych. Na dużą liczbę rannych miały wpływ: wielkość dewastacji budynków, która była znaczna obejmując obszar w promieniu 300 m (2), w pobliżu wybuchu fragmenty budynków powodowały liczne rany u ofiar fali ciśnieniowej (3), przerwane linie elektryczne powodowały porażenia prądem elektrycznym zarówno ofiar jak i ratowników (ryc. 3) (46, 59).

Bombę o sile 800 kg trójnitrotoluenu terroryści zdetonowali na terenie ambasady USA w Nairobi, w 2002 r. (ryc. 4). W jej wyniku zginęło 247 osób a rannych zostało więcej niż 5000 ludzi. Dla poszkodowanych zabrakło miejsc w stołecznych szpitalach.

Wśród 290 osób, które leczono w Kenyatta National Hospital przeważały obrażenia głowy w tym złamania kości czaszki objęły 23,2%, urazy oczodołów wyniosły 20,7%, twarzy 32%, rany skalpu 12,4%. Poszkodowani wymagali leczenia wielospecjalistycznego polegającego na współdziałaniu neurochirurga z chirurgiem szczękowo-twarzowym i okulistą (50).

Użycie materiałów wybuchowych w terroryzmie miejskim, jak np. Madryd, Istanbuł, Jerozolima, Londyn



Rycina 2. *Zdjęcia rentgenowskie zwłok dzieci wykonane po wybuchu ukazują natężenie pierwotnego urazu po wybuchu (cyt. wg 55).*

Rycina3. *Miejsce bombowego zamachu terrorystycznego na Bali w 2002 r. (cyt. wg 46).*

Rycina 4. *Miejsce eksplozji bomby w śródmieściu Nairobi, teren ambasady USA (cyt. wg 50).*

sugeruje, że uraz wskutek wybuchu stanie się częstym mechanizmem powstawania obrażeń wśród ludności cywilnej przygniatając służby medyczne ilością ofiar i różnorodnością doznanych obrażeń (65). Nelson i wsp. określili czynniki wpływające na śmiertelność u osób znajdujących się w niewielkiej odległości (poniżej 20 m) od wybuchu (49). Wykazali, że u ewakuowanych (Irak) do szpitala helikopterem utrzymujące się podciśnienie tętnicze (poniżej 90 mmHg), złamania trzech lub więcej kości długich notowano u pacjentów, gdzie śmiertelność wynosiła 100% a w penetrujących urazach głowy wynosiła 83%. Jednak szybka ewakuacja z miejsca wybuchu zmniejsza ogólną śmiertelność (12, 72).

W dniu 7. lipca 2005 r. terroryści zdetonowali 4 ładunki wybuchowe w 3 londyńskich pociągach metra i autobusie. Większość urazów była spowodowane przez wtórne i trzeciorzędowe urazy po wybuchu. Urazy charakteryzowały się głównie penetracją ciał obcych z zakażeniem rany. Rany dotyczyły różnych narządów i miały różną głębokość.

Pierwsza pomoc obejmowała chirurgiczne opracowanie ran z założeniem drenażu.

Jednak wiele ran było mocno zanieczyszczonych a ich brzegi zbyt obrzęknięte, dlatego po okresie 24–36 h wykonywano odroczone opracowanie rany co pozwoliło na zmniejszenie obrzęku i demarkację martwiczych tkanek. Radiogramy wykonane niezwłocznie u ofiar wybuchu były użyteczne w prognozowaniu i leczeniu (71).

Wskutek wybuchu bomby bardzo podatne na uraz spowodowany falą ciśnieniową są narządy zawierające powietrze (płuca, przewód pokarmowy, ucho środkowe). Błona bębenkowa może ulec przerwaniu już przy ciśnieniu tak niskim jak 14 kilopaskali (kPa). Do uszkodzenia płuc dochodzi w 50% przypadków przy ciśnieniu 483 kPa (46, 76).

Leibovici i wsp. podają, że wśród 682 ofiar wybuchu, perforacja błony bębenkowej wystąpiła jednostronnie w 35,2% przypadków a w 37,8% - obustronnie. Utrata przytomności wystąpiła w 35,7%. Związek między utratą przytomności a perforacją błony bębenkowej był statystycznie istotny (34).

Częste urazy twarzoczaszki w wojnach w Iraku i w Afganistanie spowodowały konieczność tworzenia zespołów neurochirurg-chirurg szczękowy działających w szpitalach polowych. Chociaż urazy wskutek wybuchu powodują znaczną śmiertelność od czasu I wojny światowej, to szybka ewakuacja ofiar helikopterem i szybkie postępowanie resuscytacyjne pozwoliły wielu osobom przeżyć eksplozję materiałów wybuchowych (25, 30).

Bardzo interesujące jest porównanie, dokonane przez lekarzy izraelskich, częstości obrażeń ciała doznanych w wyniku wybuchu z urazami wywołanymi przez postrzały. W latach 2000-2004 w Hadassah Ein-Kerem University Hospital w Jerozolimie leczono 1552 ofiary ataków terrorystycznych. Wśród nich było 208 poszkodowanych z powodu wybuchu oraz 325 z ranami postrzałowymi. Prawie 90% osób z postrzałami było płci męskiej, a 60% było w wieku 19 do 30 lat. Średnia wieku osób z postrzałami wynosiła 27,4 lat a ofiar wybuchu 28 lat. Wśród rannych w wyniku postrzału żołnierze stanowili 34,4% a żołnierze poszkodowani w wybuchu – tylko 19,7%. Średni ISS (Injury Severity Scale) powyżej 16 lub krytyczny powyżej 25, były wyższe dla chorych poszkodowanych wskutek wybuchu, niż postrzału, co potwierdziło badanie zależności statystycznych. Również wartość AIS była wyższa u chorych po wybuchu, jak również ilość uszkodzonych okolic ciała, w porównaniu z postrzałem. I tak urazy głowy po wybuchu wyniosły 33,7% a w postrzałach 16%, uszkodzenie szyi po wybuchu – 13% a po postrzale – 8,3%, uraz klatki piersiowej - 38,5% po wybuchu i 23,5% po postrzale, uszkodzenie kończyn górnych – 41,8% po wybuchu a u 29,2% po postrzale, uszkodzenie kończyn dolnych – 47,6% po wybuchu i 42% po postrzale, uraz kręgosłupa odpowiednio - 8,7% i 8,6% przypadków (64).

Mechanika wybuchu

Urazy pierwotne wywołane wybuchem są wynikiem bezpośredniego działania zwiększonego ciśnienia powietrza (barotrauma) na tkanki (poza urazem pierwotnym wyróżniamy urazy wtórne, trzeciorzędne, czwartorzędne). Wpływ jest różny w zależności od tego czy narządy zawierają środowisko płynne czy powietrze. Powietrze jest bardziej ściśliwe niż woda, zatem narządy zawierające powietrze, jak płuca, przewód pokarmowy, ucho środkowe są najbardziej narażone. Zasadnicze znaczenie ma odległość od miejsca wybuchu (detonacji). Intensywność eksplozji spada z odległością podniesioną do trzeciej potęgi w stosunku do miejsca wybuchu (ryc. 5).

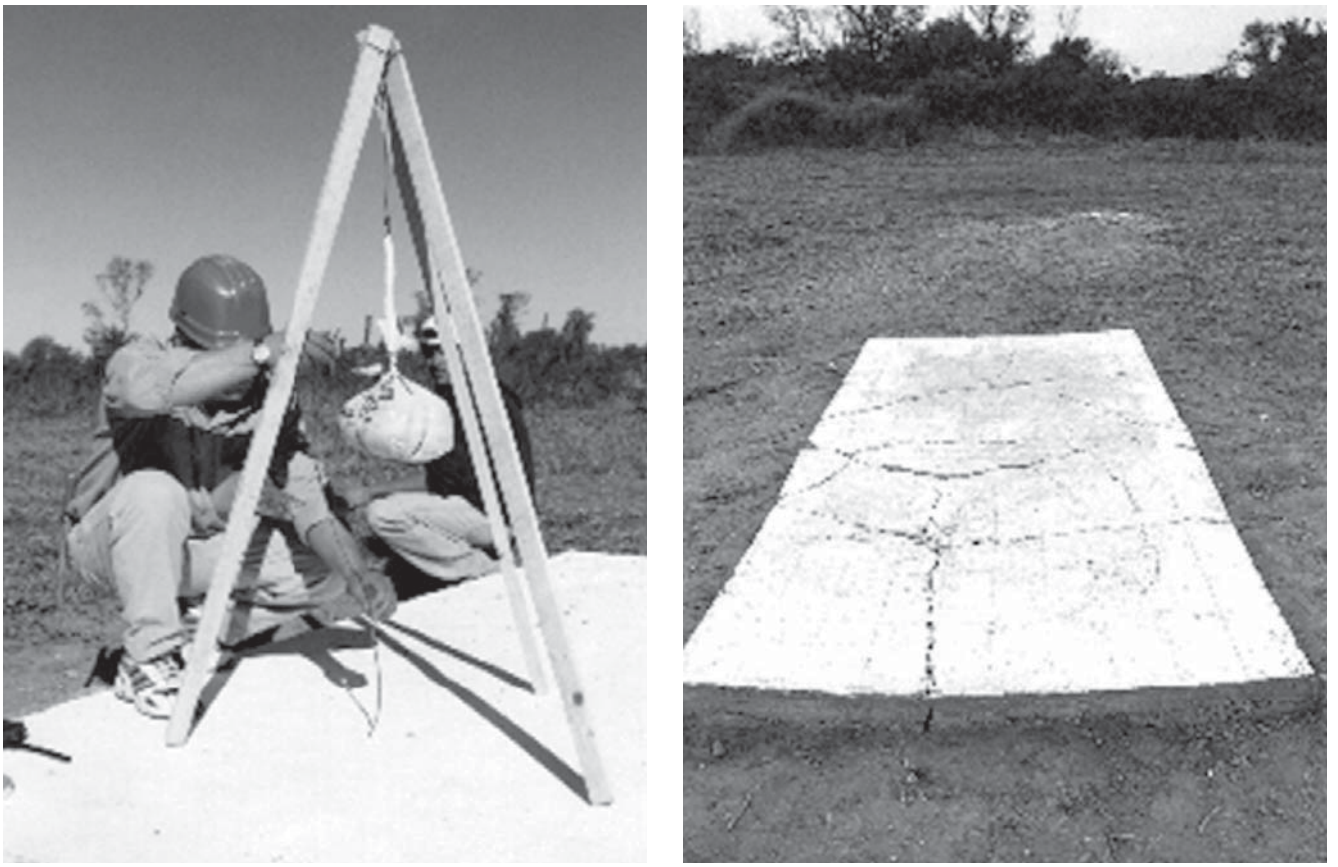
Zatem około 5 m od miejsca detonacji fala podwyższonego ciśnienia będzie dziewięciokrotnie większa niż w odległości 10 m. Wybuch materiału zawierającego do 20 kg trójnitrotoluenu (TNT) nie spowoduje znaczącej barotraumy u ludzi w odległości większej niż 6 m od miejsca wybuchu. Skuteczność takich małych ładunków jest zwielokrotniona przez detonację w zamkniętej przestrzeni. Ponieważ fale wybuchu są odbijane od twardych powierzchni, to osoba znajdująca się blisko ściany doświadczy większych urazów pierwotnych z powodu wzmożonej różnicy ciśnień i powstania tzw. fal stojących (4).

Eksplozje pojawiające się w wodzie lub zamkniętej przestrzeni powodują poważniejsze urazy. Śmiertelność wywołana pierwotnym wybuchem w zamkniętej przestrzeni może osiągnąć 100% w porównaniu z obszarem otwartym (38, 39).

Materiały wybuchowe takie jak proch strzelniczy, uwalniają energię wolniej w porównaniu z innymi, jak np. TNT, który detonuje bardzo szybko. Materiał wybuchowy ulega spaleniu w procesie zwanym deflagracją. Szybko detonujące materiały powodują prawie natychmiastową transformację przestrzeni fizycznej zajętej przez wyjściowy materiał stały lub płynny w gaz wypełniający tę samą przestrzeń w ciągu paru milisekund i pod znacznie większym ciśnieniem.

Powietrze jest głównym środowiskiem, przez które eksplozja wywołuje swoje skutki. Po detonacji w powietrzu fala ciśnieniowa (porusza się z prędkością większą od dźwięku) rozchodzi się od środka wybuchu. Początkowa fala ciśnieniowa po eksplozji jest formą fali o wysokim ciśnieniu. Otaczające powietrze ulega nagrzaniu przez przechodzącą falę ciśnieniową powstałą podczas wybuchu.

Fale ciśnieniowe po wybuchu posiadają efekt niszczący tzw. „brisance". Brisance jest miarą szybkości z jaką eksplozja osiąga swoje ciśnienie maksymalne. Ponieważ



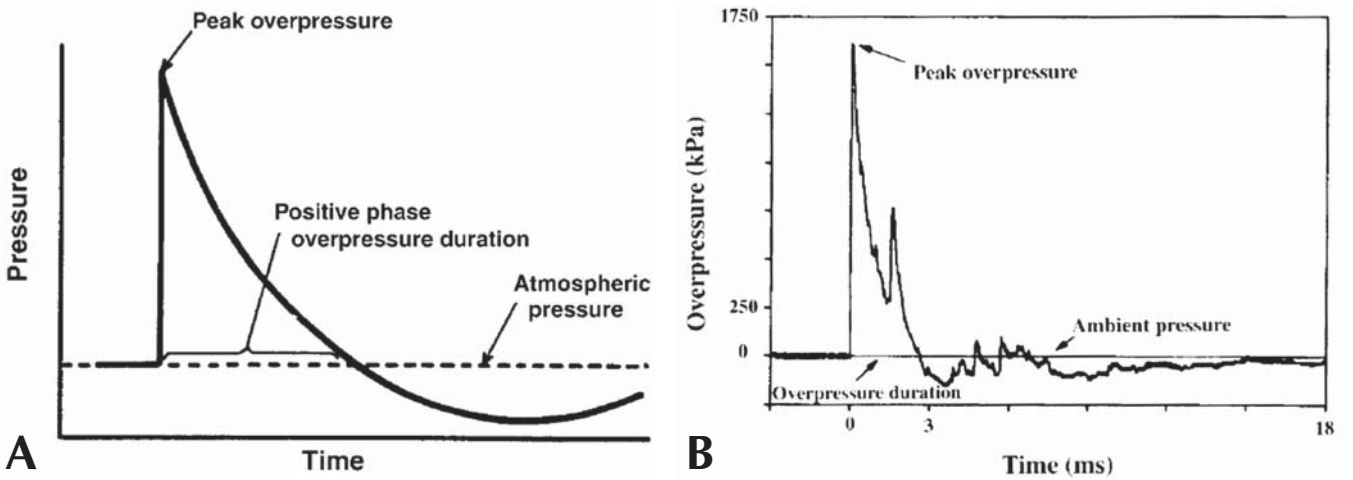
Rycina 5. *Wpływ działania fali ciśnieniowej na płytę betonową po zdetonowaniu 5 kg ładunku wybuchowego, (a) przygotowanie detonacji, (b) płyta chodnikowa po detonacji (cyt wg 39).*

fale ciśnieniowe mają podobny wzrost ciśnienia na froncie fali po wybuchu, wielkość pozytywnej fazy impulsu staje się ważnym czynnikiem w powstawaniu urazu po wybuchu, chyba że nadciśnienie trwa niezwykle długo (wybuch nuklearny). Chociaż personel ratowniczy nie zna dokładnej wielkości wybuchu, jednak znajomość efektów działania fali ciśnieniowej pozwoli na oszacowanie wystąpienia prawdopodobnych urazów (61).

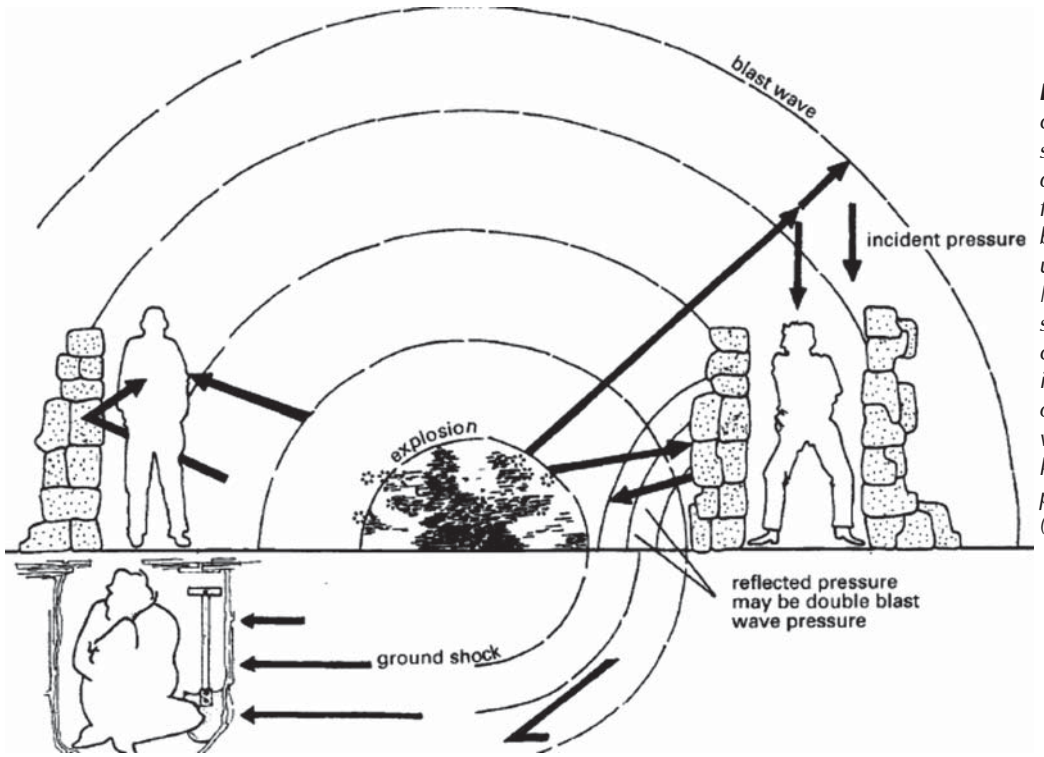
W krótkiej odległości od frontu fali ciśnieniowej powstaje w powietrzu następna fala. Posiada mniejszą wielkość ciśnienia i niższą prędkość niż fala ciśnieniowa detonacji i ma strefę rozrzedzonego powietrza zaraz za sobą. Ta druga fala nazywana jest "wiatrem wybuchu" (ryc. 6).

W „wietrze wybuchu" są produkty eksplozji, tj. gaz i różne fragmenty ciał stałych. Ta fala przemieszcza się z prędkością naddźwiękową, zanim zaniknie przechodząc w falę dźwiękową, tracąc swoje natężenie i prędkość. „Wiatr wybuchu" przemieszcza się dalej niż fala ciśnieniowa detonacji wywołując skutki odlegle (31, 45, 60).

Fala ciśnieniowa jest scharakteryzowana przez następujące czynniki: ciśnienie najwyższe lub ciśnienie szczytowe wyrażone w barach lub kP (1 bar = 101 kPa), czas wzrostu ciśnienia (ascending time At), czas trwania dodatniej fazy ciśnienia (T positive). Statyczną falę ciśnieniową charakteryzują: $\Delta t < 1$ μs, $\Delta P > 1$ bar, T pos < 1 s. Statyczna fala ciśnieniowa jest też zwana falą szokową ponieważ wzrastający front ciśnieniowy jest uważany za nieskończenie ostry w czasie wzrostu ciśnienia $\Delta t < 1$μs. Statyczna fala ciśnieniowa występuje w następstwie ucisku bardzo wąskiej warstwy powietrza lub płynu (mniej niż 1/2 359 000 cm), w którym ciśnienie wzrasta prawie nieskończenie. Maksymalne ciśnienie w sąsiedztwie źródła eksplozji jest niezwykle wysokie ale spada szybko wraz z odległością. W odległości 4 m od wybuchu 30 kg TNT, AP = 690 kPa gdy tymczasem 15 m dalej wynosi tylko 69 kPa. Spadek ciśnienia jest wynikiem ujemnej fali o niskiej amplitudzie (poniżej 100 kPa) ale trwającej 10 razy dłużej niż fala ciśnieniowa, zwana też szokową (shock wave). Fala ciśnieniowa po wybuchu przemieszcza się od miejsca eksplozji w powietrzu (lub wodzie) w postaci kulistej. Początkowo ma bardzo wysoką prędkość (3000 m/s) ale szybko się obniża do prędkości dźwięku. Podobnie jak fala dźwiękowa fala wybuchu przechodzi ponad i wokół obszaru zamkniętego np. przez ścianę i zatem może wpłynąć na osobę znajdującą się za tą



Rycina 6. *Zmiana ciśnienia w obrębie fali ciśnieniowej w zależności od czasu. Nadciśnienie (overpressure) oznacza wielkość ciśnienia powyżej ciśnienia otaczającego powietrza wraz z fazą dodatnią, (a) przedstawia wyidealizowaną krzywą zapisu ciśnienia (krzywa Friedlander'a), (b) jest zapisem ciśnienia rzeczywistego wybuchu, gdzie materiał wybuchowy znajduje się na poziomie chodnika (cyt. wg 31).*



Rycina 7. *Podczas wybuchu ciśnienie może rozchodzić się pod kątem prostym (incident pressure) do kierunku fali eksplozji, zatem mur nie będzie stanowił ochrony dla ukrytego za nim człowieka. Natomiast osoba znajdująca się przed ścianą doznaje fali ciśnieniowej o 2-3 krotnej intensywności w następstwie odbicia fali. Również ukrycie w podziemnym schronie tylko częściowo stanowi osłonę przed bliskim wybuchem (cyt. wg 66).*

ścianą. Ciśnienie odbite jest ciśnieniem obserwowanym gdy front ciśnienia napotyka płaską powierzchnię. Jeżeli osoba stoi przed murem, w kierunku eksplozji, to będzie poddana jednocześnie działaniu pierwotnej fali ciśnieniowej i fali ciśnienia odbitego (ryc. 7).

Próg wystąpienia urazu (lesion appearance threshold) jest wyższy, gdy osoba stoi bokiem do kierunku rozprzestrzenienia fali eksplozji. Eksplozja w pomieszczeniu zamkniętym zwiększa efekt fali statycznej (66).

Dynamiczna fala ciśnieniowa

Fala ta zwana też „wiatrem wybuchu" (blast wind) uzyskała swoją nazwę w czasie wojny Konfederackiej w USA (1861-1865), gdyż wiele ofiar śmiertelnych po eksplozji nie wykazywało zewnętrznych obrażeń. „Wiatr wybuchu" pojawia się natychmiast po fali statycznej. Odpowiada przemieszczeniu znacznych ilości powietrza (lub wody) i jest proporcjonalny do intensywności fali ciśnieniowej. Chociaż może być tak silny jak fala szo-

kowa w pobliżu eksplozji to szybko opada ze wzrostem odległości (56).

Rodzaje eksplozji

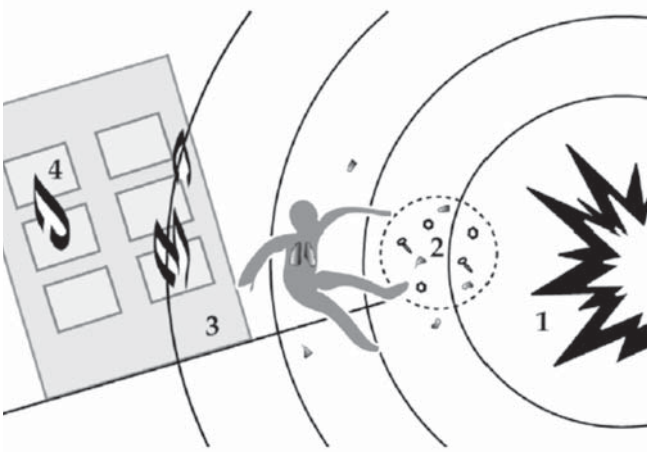
Możemy podzielić eksplozje na powietrzne lub wodne w zależności od środowiska, w którym występują. Z powodu większej gęstości i względnego braku ściśliwości środowiska wodnego występująca w nim fala statyczna składa się z kolejnych fal dodatnich poruszających się z prędkością 15 000 m/s, co odpowiada prędkości rozchodzenia się fali dźwięku w wodzie. W środowisku wodnym nie występuje faza ciśnienia ujemnego.

Ponieważ przenoszone ciśnienie i czas trwania nadciśnienia są dłuższe w środowisku powietrznym urazy ciała będą poważniejsze, i osiągną wyższą śmiertelność (73, 75).

Możemy wyróżnić cztery główne kategorie urazów spowodowane wybuchem (ryc. 8):

- uraz pierwotny (primary blast injury) dotyczy interakcji pomiędzy falą ciśnieniową a ciałem. Szczególnie narażone są narządy zawierające powietrze, jak płuca, przewód pokarmowy. Skóra jest bardziej odporna na działanie fali wybuchu, stąd w pierwotnym urazie może nie być widocznych zewnętrznych objawów urazu;
- uraz wtórny (secondary blast injury) powstaje w wyniku fali wybuchu – „wiatru wybuchu", wskutek uderzenia fragmentów bomby i innych odłamków powodując różne (penetrujące i niepenetrujące) obrażenia. Mogą dotyczyć każdej części ciała;
- trzeciorzędny uraz jest wynikiem przemieszczenia (odrzucenia) ciała przez falę ciśnieniową. Połączenie urazu pierwotnego, spowodowanego falą ciśnieniową, z urazem trzeciorzędnym prowadzi do urazowych amputacji kończyn; występuje wtedy, gdy początkowa fala ciśnieniowa powoduje złamanie długich kości z ich nienormalnym przemieszczeniem i następowym oderwaniem (17);
- czwartorzędny uraz powstaje wskutek współdziałania różnych mechanizmów, obejmujących uraz termalny (radiacja ciepła eksplozji), methemoglobinaemię (z powodu zatrucia dwunitrobenzenem wytworzonym w eksplozji), negatywne następstwa psychiczne (14, 36, 58).

W urazie pierwotnym biorą udział dwa typy fal: fale ciśnieniowe i fale ścinające (shear waves). Fale ciśnieniowe będące podłużnymi falami ciśnieniowymi (longitudinal pressure waves) charakteryzują właściwości podobne do fal dźwiękowych. Przemieszczają się z prędkością okołodźwiękową, ale mają różną wysokość amplitudy. Jednak początkowa fala ciśnieniowa po wybuchu posiada szczególną formę wysokociśnieniowej fali z natychmiastowym frontem ciśnieniowym przesuwającym się



Rycina 8. *Rodzaje urazu po wybuchu: (1) uraz pierwotny, (2) – wtórny, (3) uraz trzeciorzędny, (4) – czwartorzędny (cyt. wg 35).*

z szybkością wyższą od prędkości dźwięku. Właściwości tego rodzaju fali wyjaśniają efekt wywierany na tkanki. Efekty te obejmują wielkie siły miejscowe, z małą prędkością skręcającą, powodując w ten sposób rozerwanie mikronaczyń krwionośnych, często bez występowania ran. Narządy z różną impedancją akustyczną są bardziej podatne na uszkodzenie, jak np. narządy zawierające powietrze. Tkanki rozgraniczające w narządach odbijają i wzmacniają fale ciśnieniowe. Takie odbicia i wzmocnienia fal ciśnieniowych, przechodzących przez ściany klatki piersiowej i/lub jamy brzusznej, są odpowiedzialne za pierwotny uraz płuc i/lub przewodu pokarmowego po wybuchu. Powstaje on wskutek:

- rozwoju różnicy ciśnień w delikatnych strukturach, takich jak przegrody pęcherzyków płucnych, co powoduje ich rozerwanie;
- przejścia fali ciśnieniowej ze środowiska stałego do zawierającego gaz przez tkanki rozdzielające, od których się odbija zwiększając ich naprężenie. Większość tkanek rozdzielających, będących dość odpornych na ucisk, ulega rozerwaniu wskutek powstania naprężeń;
- ucisku fali ciśnieniowej na strukturę zawierającą gaz (pęcherzyk płucny, jelita) dochodzi do rozerwania jej ściany i działania fal ścinających (9, 35).

Fale ścinające są falami ciśnieniowymi przechodzącymi stycznie w stosunku do fal ciśnieniowych, o dłuższym czasie trwania i niższej prędkości. Wynikają one z deformacji ścian ciała i ucisku struktur trzewnych. Oderwanie tych struktur od ich przyczepów oraz uszkodzenie spowodowane jest asynchronicznymi ruchami tkanek o różnej bezwładności.

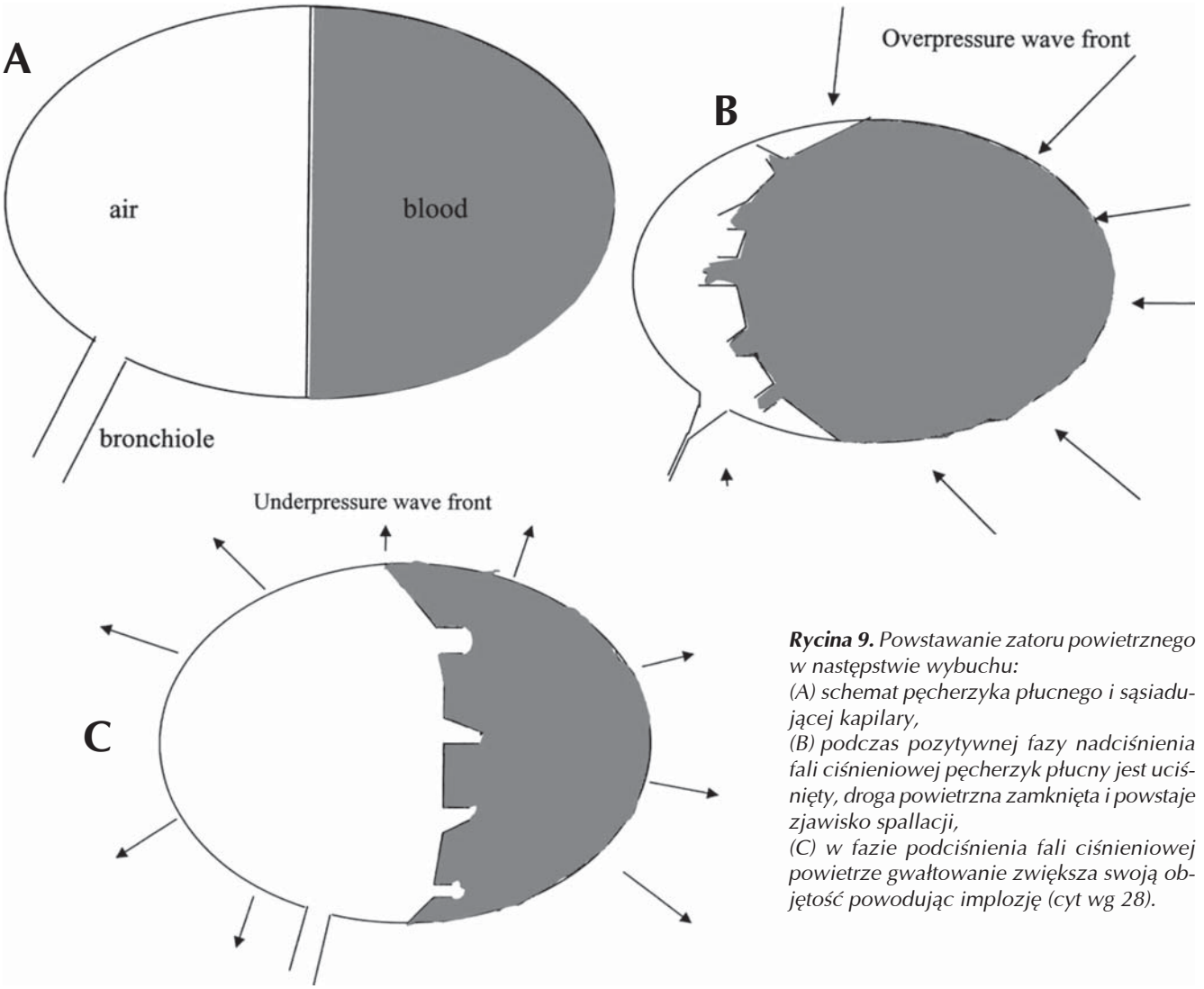
Układ mięśniowo-szkieletowy jest względnie odporny na działanie fal ciśnieniowych o raczej niskiej intensywności (67).

Wpływ barotraumy na mózg

Następstwem eksplozji są wstrząśnienie, stłuczenie, obrzęk mózgu, krwiak wewnątrzczaszkowy, złamania kości czaszki (57). Możemy wyróżnić też urazy bezpośrednie lub pośrednie, jak np. zator powietrzny mózgu. Występowanie zatorów powietrznych prowadzących do zgonu obserwujemy szczególnie w czasie pierwszych 30 minut po eksplozji, co jest skorelowane z ciężkością urazu płuc. Jednak prawdziwe występowanie zatorów powietrznych nie jest znane. W badaniach doświadczalnych na owcach wywoływano cztery rodzaje urazu płuc określane jako śladowy, mały, umiarkowany i ciężki występowanie zatorów powietrznych wynosiło odpowiednio 33%, 43%, 33% i 50%. Badanie sekcyjne wykonywano 1 godz. po wybuchu. W niektórych doświadczeniach zatorom powietrznym towarzyszyły złamania kości czaszki, stłuczenia mózgu (coup-countre-coup), krwiak podtwardówkowy, śródmózgowy, obrzęk mózgu (42).

Mechanizm powstawania zatorów powietrznych mózgu

Pierwotny uraz płuc wskutek wybuchu objawia się ich stłuczeniem a w ciężkich przypadkach ostrą niewydolnością oddechową ARDS (acute respiratory distress syndrome). Uszkodzenie może być spowodowane falą wysokiego ciśnienia przechodzącego przez powierzchnie rozdziału pomiędzy powietrzem, tkankami pęcherzyków płucnych i naczyniami krwionośnymi, co powoduje rozerwanie naczyń krwionośnych oraz przegród pęcherzyków płucnych (spallation, spalling effect). Spallacja jest określeniem fizycznym oznaczającym proces, w którym cząsteczki lub fragmenty są wyrzucane z danego ciała (obiektu) z powodu nagłego uderzenia lub wzrostu ciśnienia. Pęcherzyki rozprężają się szybko po przejściu fali zwiększonego ciśnienia (implozja) (ryc. 9). Wynikiem tego jest bezpośrednia komunikacja pomiędzy płucnymi naczyniami krwionośnymi a przestrzenią powietrzną



Rycina 9. *Powstawanie zatoru powietrznego w następstwie wybuchu:*
(A) schemat pęcherzyka płucnego i sąsiadującej kapilary,
(B) podczas pozytywnej fazy nadciśnienia fali ciśnieniowej pęcherzyk płucny jest uciśnięty, droga powietrzna zamknięta i powstaje zjawisko spallacji,
(C) w fazie podciśnienia fali ciśnieniowej powietrze gwałtowanie zwiększa swoją objętość powodując implozję (cyt wg 28).

pęcherzyków płucnych. Może wystąpić krwawienie do przestrzeni powietrznej pęcherzyków a gdy gradient ciśnień ulegnie odwróceniu – powietrze wchodzi do płucnych naczyń krwionośnych.

Objawem klinicznym jest hemoptysis (krwioplucie) a także zatory powietrzne.

Zatory powietrzne upośledzają krążenie krwi w tętnicach wieńcowych i mózgu powodując zawały i niewydolność sercowo-naczyniową. Wyjaśnienie zjawiska spallacji i implozji obejmuje zasadę przemieszczania energii z rozchodzeniem się fali ciśnieniowej powodującej rozerwanie miąższu płuca. W zależności od intensywności eksplozji wielkość ciśnienia może osiągnąć wielokrotność ciśnienia atmosferycznego (42).

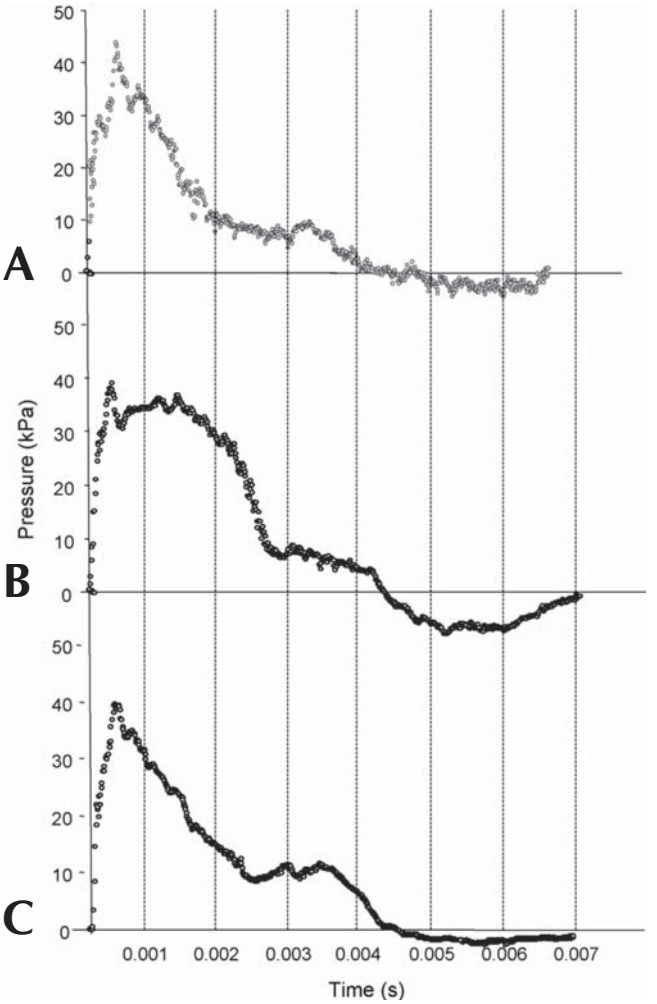
Za falą ciśnieniową rozwija się w przeciągu milisekund, obszar względnej próżni, w postaci fali podciśnienia. Ryc. 9 wykazuje uproszczony model jednostki pęcherzyk-kapilara. Ryc. 9 B ukazuje jak ten kompleks zachowuje się w zasięgu wybuchu. Olbrzymie nadciśnienie powoduje ucisk całej tej jednostki. Jednakże tylko komora, przedział powietrzny może zmniejszyć swoją objętość ponieważ krew, podobnie jak inne płyny, jest nieściśliwa. Fale nadciśnienia po wybuchu przemieszczają się szybciej od prędkości dźwięku, powietrze w pęcherzykach może nie mieć wystarczającego czasu do ich opuszczenia, ale także z powodu wysokiego ciśnienia zewnętrznego. Kontorsja (skrzywienie) jednostki pęcherzyk-kapilara powoduje przerwanie przegrody oddzielającej w normalnych warunkach przedziały – powietrzny i zawierający krew co prowadzi do spallacji (28).

W czasie tej dynamicznej fazy kompresji przewody powietrzne uczestniczą w zamknięciu powietrza w pęcherzyku (air trapping). Dochodzi wtedy do gwałtownego rozprężenia pęcherzyka w czasie powstania podciśnienia, co powoduje dalsze uszkodzenia. Nazywane jest to niekiedy implozją (ryc. 9 C). W analogiczny sposób krew nie może rozprężyć się w czasie szybkiej fazy reekspansji i powietrze uszkadza ścianę kapilary wchodząc do jej wnętrza.

Wpływ fali ciśnieniowej po wybuchu na ciśnienie wewnątrzczaszkowe

Bezpośredni wpływ fali ciśnieniowej po wybuchu na wielkość ciśnienia wewnątrzczaszkowego można określić tylko eksperymentalnie lub też pośrednio na podstawie objawów u ludzi. Badania wykonywano na szczurach umieszczając czujnik ciśnieniowy światłowodowy w komorze III. Po znieczuleniu ogólnym wywoływano wybuch i notowano ciśnienie wewnątrzczaszkowe. Przed eksperymentem zanotowano pomiar fali ciśnieniowej jaka będzie oddziaływać na badane zwierzęta (ryc. 10 A) (16).

Czas trwania dodatniej fali ciśnieniowej wynosił 4,5 ms a jej szczyt osiągał 42 kPa. Przy pomiarach ciśnienia



Rycina 10. *Wpływ fali ciśnieniowej po wybuchu na ciśnienie wewnątrzczaszkowe.*
A - fala ciśnieniowa zmierzona w powietrzu; B - fala ciśnieniowa zanotowana w mózgu szczura skierowanego głową w kierunku wybuchu, C - fala ciśnieniowa w mózgu szczura ułożonego bokiem do kierunku wybuchu (cyt. wg 16).

wewnątrzczaszkowego podczas eksplozji zwierzęta, po unieruchomieniu, były umieszczane w dwóch różnych pozycjach. W pierwszej, w ułożeniu na brzuchu, głowa zwierzęcia była skierowana w kierunku ciśnieniowej fali wybuchu. W drugiej, również w ułożeniu na brzuchu, zwrócone były prawym bokiem do kierunku wybuchu.

Ryc. 10 B i C ilustrują fale ciśnieniowe zarejestrowane w mózgu szczurów podczas wybuchu. Wystąpiły znaczne różnice w kształcie krzywych ciśnienia wewnątrzczaszkowego w zależności od pozycji. Ciśnienie zanotowane u szczurów z głową zwróconą do kierunku wybuchu było bardziej wydłużone w pierwszej części fali, podczas gdy w ułożeniu bocznym do wybuchu wydłużenie obserwowano w drugiej fazie fali. Natomiast wielkość szczytu ciśnienia była w zasadzie prawie jednakowa,

jednak niższa niż nadciśnienie zmierzone w powietrzu otaczającym. Dodatnia faza trwania fali ciśnieniowej po wybuchu była dłuższa w mózgu niż w powietrzu. W badaniach makroskopowych mózgu, szczury dekapitowano po eksperymencie, nie obserwowano krwotoków ani ognisk stłuczenia mózgu.

Wykorzystanie fali ciśnieniowej pierwotnego wybuchu do wytworzenia urazu mózgu przez zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe wykorzystywane jest przez wielorybników norweskich i japońskich, w kontrowersyjnych polowaniach na te ssaki (33). Wieloryby (Balaenoptera acutorostrata), osiągające długość do 10 m, są łowione przy użyciu harpunów zawierających ładunek wybuchowy 30g pentrytu (penthrite), który eksploduje w ich ciele ale poza głową. Ładunek detonuje w ciele zwierzęcia na głębokości 60-70 cm. Badaniu poddano 37 upolowanych wielorybów przeprowadzając makro- i mikroskopowe badania mózgu. Wykazano, że detonacja mająca miejsce poza głową, ale w jej pobliżu powoduje skutki podobne do bezpośredniego uderzenia w głowę. Natomiast bardziej od głowy odległy wybuch wywołuje następstwa przypominające rozlany uraz mózg, jak w mechanizmie bezwładnościowym. Obserwowano wówczas obecność krwiaków nad- i podtwardówkowych, krwawienie podpajęczynówkowe oraz rozległe stłuczenia korowych części mózgu. Na przekrojach wykazano obecność licznych, punktowatych krwotoków śródmózgowych w różnych okolicach mózgu, jak również krwotoki dokomorowe oraz do pnia mózgu (ryc. 11).

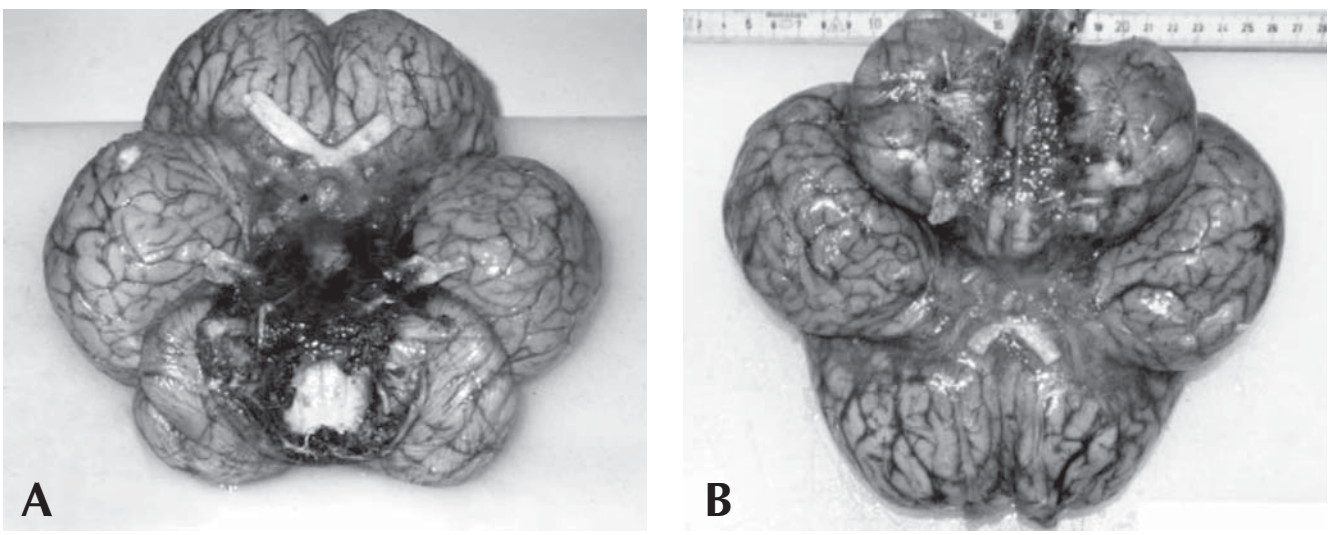
Wykazano w warunkach wojen w Iraku i w Afganistanie, że fale ciśnieniowe po wybuchu powodują ostre nadciśnienie wewnątrzczaszkowe (24, 53). Pierwotne i wtórne urazy głowy po wybuchu doprowadzają do skomplikowanych uszkodzeń (ryc. 12) (63, 64). Uraz głowy obejmuje rozległe złamania kości czaszki często z ubytkami skalpu, powstanie krwiaka wewnątrzczaszkowego, obrzęku mózgu z obecnością odłamków, urazy gałek ocznych, uszkodzenie dróg oddechowych i przewodu pokarmowego toksycznymi gazami eksplozji, poparzenia skóry (51, 52, 58). Wystąpienie urazu czaszkowo-mózgowego z urazem twarzoczaszki wymaga bezzwłocznego wykonania tracheostomii, uzupełnienia utraconej krwi, zapobiegania koagulopatii, tamponady nosowej, usunięcia krwiaka wewnątrzczaszkowego i ewentualnych odłamków tkwiących w mózgu, opracowania rany, wykonania wentrikulostomii, wdrożenia leczenia przeciw obrzękowi mózgu oraz zastosowania antybiotyków o szerokim spectrum działania.

Należy podkreślić, że użycie antybiotyków betalaktamowych stanowi jednocześnie ochronę przeciwko rozwojowi urazu ekscytotoksycznego (70).

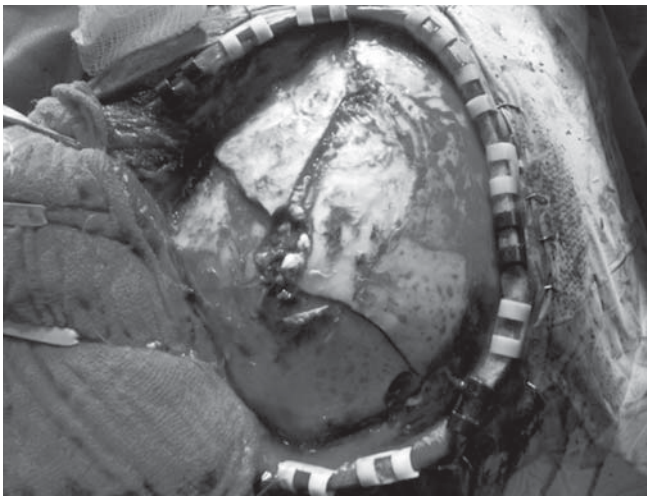
Skurcz naczyń krwionośnych mózgu

Po urazie czaszkowo-mózgwym wynaczynienie krwi do przestrzeni podpajęczynówkowej często wywołuje skurcz naczyń krwionośnych mózgu (1, 78, 79).

Podczas operacji Iraqui Freedom, w latach 2003-2005 u osób z penetrującymi ranami mózgu, wskutek wybuchu, wykonywano przezczaszkowe dopplerowskie badania USG, a także angiografię, stwierdzając obecność skurczu naczyniowego u 80,8% pacjentów (7). Trwał zwykle od 14 do 30 dni, towarzyszyły mu krwiak lub krwotok podpajęczynówkowy. Przeciętnie skurcz naczyń krwionośnych mózgu obserwowano przez 14,3 dni. Związany był z obecnością pseudotętniaka, krwiaka, stłuczeniem kilku płatów mózgu oraz z większą śmiertelnością. Stan



Rycina 11. *Mózg wieloryba (minke whale) od strony brzusznej, po odcięciu pnia mózgu, wykazuje masywne krwawienie podpajęczynówkowe do tyłu od skrzyżowania nerwów wzrokowych (a). Mózg innego wieloryba również wykazuje wykładniki krwawienia podpajęczynówkowego w okolicy pnia mózgu i móżdżku (cyt. wg 33).*



Rycina 12. *Zdjęcie śródoperacyjne, wykonane w szpitalu 322 Ekspedycyjnej Grupy Medycznej w Balad, 60 km od Bagdadu, przedstawia wieloodłamowe złamanie kości czaszki, z centralną penetracją odłamka, w wyniku działania fali ciśnieniowej (cyt. wg 58).*

neurologiczny poprawiał się u osób leczonych agresywnie angioplastyką i mikrobalonami, co znacznie zmniejszało, nadmiernie wysoką, prędkość przepływu krwi w tętnicach środkowej mózgu i podstawnej mózgu.

Urazowy skurcz naczyń krwionośnych jest określany jako zmniejszenie średnicy naczynia krwionośnego poprzez skurcz mięśni gładkich, prowadzący do zwiększenia prędkości przepływającej krwi. Skurcz mózgowych naczyń krwionośnych występuje u 30% do 40% przypadków z zamkniętymi lub otwartymi urazami głowy. Niskie początkowe GCS, obecność krwi w obrazie KT głowy wskazują na możliwość wystąpienia angiospazmu. U pacjentów, u których rozwija się skurcz naczyń krwionośnych mózgu rokowanie jest znacznie gorsze.

Skurcz naczyń krwionośnych mózgu został opisany po raz pierwszy w czasie II wojny światowej przez chirurga, który podczas eksploracji chirurgicznej u pacjenta z penetrującym postrzałem mózgu stwierdził, że średnica tętnicy szyjnej wewnętrznej była mniejsza od średnicy tętnicy środkowej mózgu (7).

Teoria Cernak

Urazy na skutek wybuchu odpowiadają za ok. 50% urazów głowy u żołnierzy i 60% u personelu pomocniczego. Ogólnie uznanymi mechanizmami wywołującymi uraz mózgu, w tym wstrząśnienie, są mechanizmy bezwładnościowy, uderzeniowy lub mieszany urazu (40).

Uraz mózgu jest procesem złożonym i obejmuje cztery nakładające się na siebie fazy uraz pierwotny, ewolucję urazu pierwotnego, uraz wtórny i regeneracyjny. Pierwotny uraz mózgu może być wywołany licznymi mechanizmami a głównie przez bezpośrednie stłuczenie mózgu, stłuczenie mózgu spowodowane jego przemieszczeniem wewnątrzczaszkowym względem podstawy czaszki lub o typie contrecoup, rozerwaniem i naciągnięciem miąższu mózgu oraz uszkodzeniem naczyń krwionośnych, jak przerwanie żył mostkowych, powodujące krwiak podtwardówkowy, zmniejszenia przepływu mózgowego krwi wskutek wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego spowodowanego obrzękiem mózgu lub zawałem mózgu. Rozlany uraz aksonalny charakteryzuje się zmianami czynnościowymi i morfologicznymi aksonów prowadzącymi do rozleglej degeneracji aksonów istoty białej mózgu. Mechanizm urazu wtórnego obejmuje procesy fizyczne i biochemiczne (wolne rodniki, uraz ekscytotoksyczny) zainicjowane urazem pierwotnym mózgu manifestujące się bezpośrednio po urazie lub w czasie późniejszym (6, 43, 57).

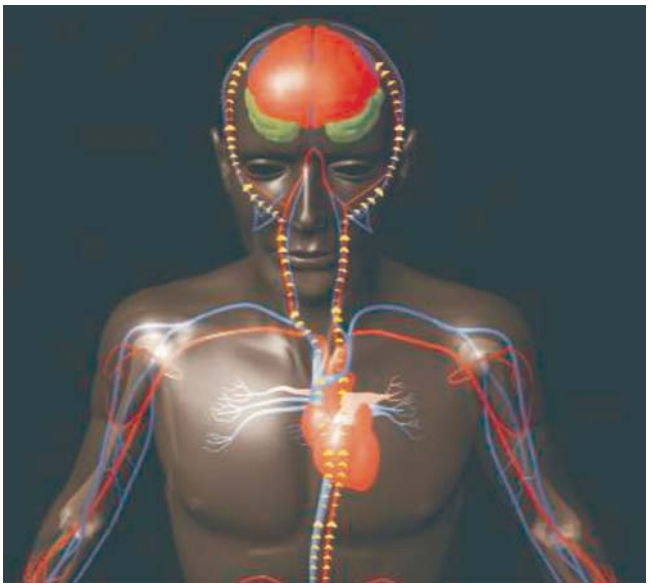
W badaniach na zwierzętach, które przeżyły wybuch nie wywierający bezpośrednich skutków letalnych, Elsayed i Gorbunov obserwowali stopniowe zwiększanie stężenia tlenku azotu we krwi, co potwierdza hipotezę, że wybuch prowadzi do tworzenia wolnych rodników i zmniejsza zdolności antyoksydacyjne tkanek (19).

Najczęstszym wśród urazów mózgu następstwem wybuchu jest wstrząśnienie. Na podstawie bieżącej wiedzy i technik diagnostycznych wstrząśnienie mózgu reprezentuje bardziej uraz metaboliczny niż strukturalny (37, 43).

Innym mechanizmem urazu jest kolejność zdarzeń zaproponowana przez Cernak (6, 12). Wg teorii Cernak, gdy fala ciśnieniowa po wybuchu dociera do ciała, wówczas dochodzi do transferu energii kinetycznej powodującej wzrost ciśnienia w głównych naczyniach krwionośnych o charakterze oscylującym (drgającym). Fale te przechodzą przez naczynia szyjne do mózgu (ryc. 13) niszcząc aksony, neurony hipokampa, pnia mózgu a nawet komórki kory mózgu (12). Mechanizm ten jest całkowicie inny od efektów wywoływanych w mózgu na drodze akceleracji/deceleracji, chociaż niektóre ofiary wybuchu mogą doznać urazu o typie whiplash lub obu tych mechanizmów jednocześnie (http://procedings.nature.com/subject/neuroscience).

Cernak wykonywała badania doświadczalne na szczurach i królikach, których ciała, z wyjątkiem głowy, były narażone na wybuch (rura ciśnieniowa). Głowa była unieruchamiana w stalowej ramie przeciwdziałającej mechanizmowi whiplash. Jednak nie stanowiło to ochrony przed uszkodzeniem mózgu, w tym hipokampa. Cernak uważa, że wybuch wyzwala neurodegenerację w mózgu szczura powodując uszkodzenie neuronów hipokampa i innych. Podkreśla, że jednym z najczęstszych następstw przeżytego wybuchu u ludzi jest zaburzenie pamięci.

Wydaje się, że potwierdzeniem teorii Cernak są następujące dwa przykłady pochodzące z piśmiennictwa (2 i 77).



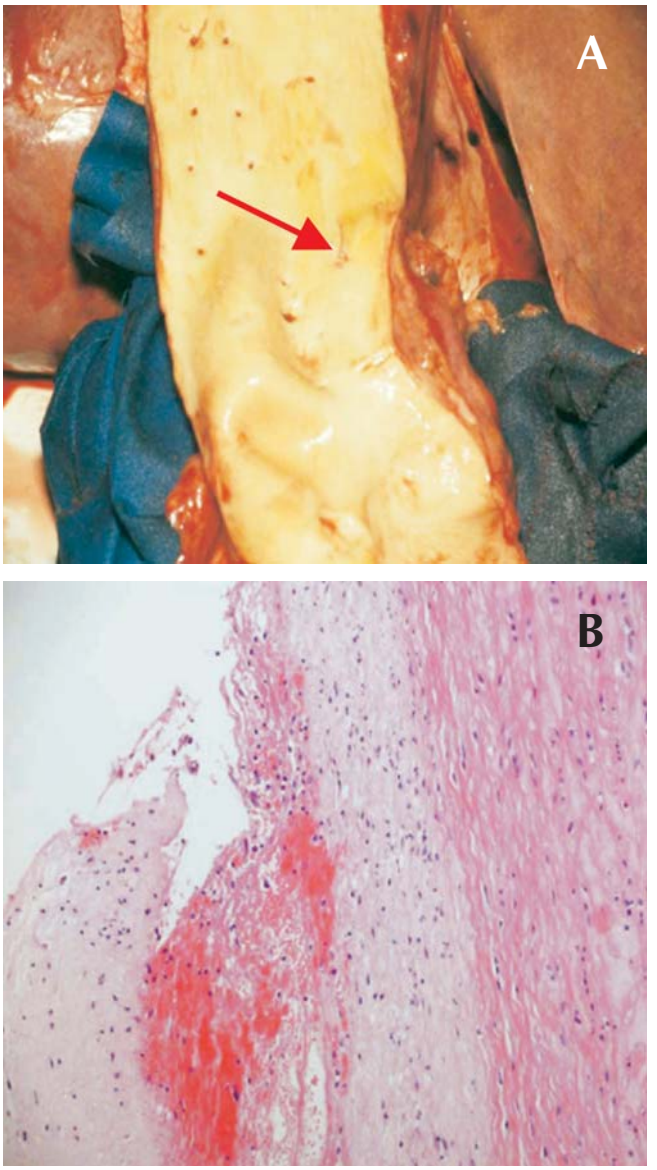
Rycina 13. *Efekt falowania (ripple effect). Wg Cernak energia kinetyczna fali ciśnieniowej wybuchu jest przenoszona do mózgu poprzez duże naczynia krwionośne (cyt. wg 12).*

Przykład I - opis przypadku urazowego uszkodzenia mózgu spowodowanego wybuchem, 2007 r. (77).

Robotnik, 38 lat, znajdował się w pobliżu kotła parowego w angielskiej fabryce, który eksplodował. Po przyjęciu do izby przyjęć, GCS 15, wartości wegetatywne wykonanych pomiarów były prawidłowe. Nie było zewnętrznych śladów urazu penetrującego, poza pęknięciem lewej błony bębenkowej. Stwierdzono poparzenia drugiego stopnia lewego ramienia. Podczas wykonywania rtg klatki piersiowej stan świadomości chorego uległ pogorszeniu (GCS 8), stwierdzono anizokorię. Badanie KT głowy wykazało krwiaka nadtwardówkowego w lewej okolicy skroniowo-ciemieniowej, złamanie piramidy lewej. Chory był natychmiast operowany, ale zmarł po 25 dniach.

Przykład II – opis uszkodzeń ciała wskutek wybuchu samobójczego (2).

W dniu 21 listopada 2002 r. 18 letni Muhammad Salih dokonał wybuchu bomby, z którą wsiadł do autobusu linii nr 20 w Jerozolimie, przebrany za ortodoksyjnego Żyda. Muhammad był mieszkańcem Hebronu, gdzie uczył się w wyższej szkole zawodowej a jego rodzina należała do klasy średniej. W wyniku tego samobójczego zamachu śmierć poniosło 11 Izraelczyków a 50 zostało rannych. Badanie post mortem wykonane u jednej z jego ofiar, 51 letniego mężczyzny, wykazało liczne obrażenia narządów wewnętrznych. Obrazy makroskopowy i mikroskopowy aorty potwierdzają wytworzenia bardzo wysokiego ciśnienia w dużych naczyniach krwionośnych, przeniesionego następnie drogą krwi do jamy czaszki (ryc. 14 A i B).



Rycina 14. *Preparat makroskopowy aorty 51-letniego mężczyzny siedzącego w autobusie, w którym nastąpił wybuch bomby podczas intifady (A), strzałka wskazuje przerwanie błony wewnętrznej. Preparat mikroskopowy aorty (B) wykazuje rozerwanie blaszki miażdżycowej ze świeżym krwotokiem śródbłonowym (barwienie hematoksyliną i eozyną, pow. 100x) (cyt wg 2).*

Późne następstwa neurologiczne barotraumy

Częstotliwość i ilość używanych materiałów wybuchowych jest znacznie większa w obecnie toczonych wojnach, w Iraku i w Afganistanie, niż to było w poprzednich konfliktach zbrojnych. Dzięki nowoczesnej ochronie ciała i medycynie wojskowej żołnierze przeżywają urazy po wybuchu, które w poprzednich wojnach kończyły się śmiercią (23).

Opieka medyczna obejmuje wszystkie osoby z urazami wielonarządowymi w wojnach w Iraku i w Afganistanie.

Najczęstszą przyczyną urazu był wybuch, powodujący uszkodzenia wielu okolic ciała. Następstwa psychiczne eksplozji obejmują stres pourazowy (posttraumatic stress disorder PTSD) i depresję (14, 58).

U tych, którzy przeżyli wybuch i byli świadkami śmierci innych osób występuje utrwalone wyobrażenie śmierci określane jako "death imprint", które nie opuszcza ich przez całe życie (36, 54). Opisywane są dziwne zachowania weteranów wojennych zaobserwowane w ośrodkach opieki. Dotyczy to trudności w koncentracji oraz „błądzenia" w ośrodku lub poza nim bez określonego celu a niekiedy z trudnościami w odnalezieniu drogi powrotnej (10). Zaniepokojenie lekarzy budzi wzrastająca ilość przypadków zaburzeń psychicznych u młodych ludzi wracających z działań bojowych w Iraku czy Afganistanie (22).

Zaburzenia afektywne, wśród których depresja zajmuje pierwszoplanowe miejsce, występują w czasie pierwszych dwóch lat po wybuchu, ubytki pamięciowe - następujące wcześnie po eksplozji - mogą pojawić się ponownie po dwóch latach od urazu, psychozy pourazowe powstają w czasie do 10 lat od barotraumy, rozwija się demencja i ewoluuje przez całe pozostałe życie. Padaczka pourazowa wymaga ciągłego, systematycznego leczenia (20, 62).

Piśmiennictwo

1. *Aaslid R.:* Transcranial Doppler assessment of cerebral vasospasm. Eur. J. Ultrasound 2002, 16, 3-10
2. *Almogy U., Rivkind A.I.:* Terror in the 21st Century: Milestones and Prospects, Part I. Cur. Probl. Surg. 2007, 44, 496-554
3. *Almogy U., Rivkind A.I.:* Terror in the 21st Century: Milestones and Prospects, Part II. Cur. Probl. Surg. 2007, 44, 566-617
4. *Ambrosini D., Luccioni B., Jacinto A., Danusi R.:* Location and mass of explosive from structural damage. Eng. Struct. 2005, 27, 167-176
5. *Argyros G.J.:* Management of primary blast injury. Toxicology 1997, 121, 105-115
6. *Cernak I.:* Animal Models of Head Trauma. J. Am. Soc. Exp. NeuroTherapeutics 2005, 2, 410-422
7. *Armonda R.A., Bell R.S., Vo A.H., Ling G., DeGraba T.J., Crandall B., Ecklund J., Campbell W.W.:* Wartime traumatic cerebral vasospasm: recent review of combat casualties. Neurosurgery 2006, 59, 1215-1225
8. *Arnold J.L., Halpern P., Tsai M.C., Smithline H.:* Mass Casualty Terrorist Bombings:A Comparison of Outcomes by Bombing Type. Ann. Emerg. Med. 2004, 43, 263-273
9. *Avidan V., Hersch M., Armon Y., Spira R., Aharoni A., Reissman P., Schecter W.P.:* Blast lung injury: clinical manifestations, treatment, and outcome. Am. J. Surg. 2005, 190, 945-950
10. *Belanger H.G., King-Kallimanis B., Nelson A.L., Schonfeld L., Scott S.G., Vanderploeg R.D.:* Characterizing Wandering Behaviors in Persons With Traumatic Brain Injury Residing in Veterans Health Administration Nursing Homes. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2008, 89, 244-250
11. *Berger E.:* Lessons from Afghanistan and Iraq: the costly benefits from the battlefield for emergency medicine. Ann. Emerge. Med. 2007, 4, 485-488
12. *Bhattacharjee Y.:* Shell Shock Revisited: Solving the Puzzle of Blast Trauma. Science 2008, 319, 406-408
13. *Bonney R.:* Reflections on the Differences Between Religion and Culture. Clin. Cornerstone 2004, 611, 25-33
14. *Bunch K.P., Smith E.M.:* Psychiatric Disorders in Rescue Workers After the Oklahoma City Bombing. Am. J. Psychiatry 2002, 159, 857-859
15. *Ciraulo D.L., Frykberg E.R.:* The Surgeon and Acts of Civilian Terrorism: Blast Injuries. J. Am. Coll. Surg. 2006, 6, 942-950
16. *Chavko M., Koller W.A., Prusaczyk W.K., McCarron W.R., Ho A.H.:* Measurement of blast wave by a miniature fiber optic pressure transducer in the rat brain. J. Neurosci. Meth. 2007, 159, 277-281
17. *Covey D.C.:* Blast and Fragment Injuries of the Musculoskeletal System. J. Bone Joint Surg. Am. 2002, 84, 1221-1234
18. *Drazen J.M.:* Using Every Resource to Care for Our Casualties. N. Engl. J. Med. 2005, 352, 2121
19. *Elsayed N.M., Gorbunov N.V.:* Interplay between high energy impulse noise (blast) and antioxidants in the lung. Toxicology 2003, 189, 63-74
20. *Finkel M.F.:* The neurological consequences of explosives. J. Neurol. Sci. 2006, 249, 63-67
21. *Frantseva M.V., Kokarovtseva L., Naus C.G., Carlen P.L., MacFabe D., Velazquez J.L.:* Specific Gap Junctions Enhance the Neuronal Vulnerability to Brain Traumatic Injury. J. Neurosci. 2002, 22, 644-653
22. *Friedman M.J.:* Acknowledging the Psychiatric Cost of War. N. Engl. J. 2004, 351, 75-77
23. *Friedemann-Sánchez G., Sayer N.A., Pickett T.:* Provider Perspectives on Rehabilitation of Patients With Polytrauma. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2008, 89, 171-178
24. *Galarneau M.R., Woodruff S.I., Dye J.L., Mohrze C.R., Wade A.L.:* Traumatic brain injury during Operation Iraqi Freedom: findings from the United States Navy–Marine Corps Combat Trauma Registry. J. Neurosurg. 2008, 108, 950-957
25. *Gawande A.:* Casualties of War - Military Care for the Wounded from Iraq and Afghanistan N. Engl. J 2004, 2471-2475
26. *Gennarelli T.A., Wodzin E.:* AIS 2005: A contemporary injury scale. Int. J. Care Injured 2006, 37, 1083-1091
27. *Hay E., Derazon H.:* Victims of the palestinian uprising (intifada): a retrospective review of 220 cases. J. Emerg. Med. 1998, 16, 389-394
28. *Ho M.H.A.:* A simple conceptual model of primary pulmonary blast injury. Med. Hypotheses 2002, 59, 611-613
29. *Hoge C.W., McGurk D., Thomas J.L., Cox A.L., Engel C.C., Castro C.A.:* Mild Traumatic Brain Injury in U.S. Soldiers Returning from Iraq. N. Engl. J. 2008, 358, 453-463
30. *Holmes S., Coombes A., Rice S., Wilson A.:* The role of the maxillofacial surgeon in the initial 48 h following a terrorist attack. Br. J. Oral Maxillofac. Surg. 2005, 43, 375-382
31. *Horrocks C., Brett S.:* Critical Care. Blast injury. Cur. Anaesth. Crit. Care 2000, 11, 113-119
32. *Kishi H.:* Effects of the Special Bomb: Recollections of a Neurosurgeon in Hiroshima, August 8-15, 1945. Neurosurgery 2000, 47, 441-446
33. *Knudsen S.K., en E.O.:* Blast-induced neurotrauma in whales. Neurosci. Res. 2003, 46, 377-386
34. *Leibovici D., Gofrit O.N., Shapira S.C.:* Eardrum Perforation in Explosion Survivors: Is It a Marker of Pulmonary Blast Injury? Ann. Emerg. Med. 1999, 34, 168-172
35. *Leissner K. B., Ortega R., Beattie W. S.:* Anesthesia Implications of Blast Injury. J. Cardiothor. Vasc. Anesth. 2006, 20, 872-880

36. *Lifton R.J.:* Americans as Survivors. N. Engel. J. Med. 2005, 352, 2263-2265
37. *Lovell M., Collins M., Pardini J.E., Anrea Parodi A., Yates A.:* Management of Cerebral Concussion in Military Personnel: Lessons Learned From Sports Medicine. Oper. Tech. Sports Med. 2005, 13, 212-221
38. *Luccioni B.M., Ambrosini R.D., Danesi R.F.:* Analysis of building collapse under blast loads. Engineer. Struct. 2004, 26, 63-71
39. *Luccioni B.M., Luege M.:* Concrete pavement slab under blast loads. Int. J. Imp. Eng. 2006, 32, 1248-1266
40. *Maas A., Stocchetti N., Bullock R.:* Moderate and severe traumatic brain injury in adults. Lancet Neurol. 2008, 7, 8, 728-741
41. *Mallonee S., Shariat S., Stennies G. i wsp.:* Physical injuries and fatalities resulting from the Oklahoma City bombing. JAMA 1996, 276, 382-387
42. *Mayorga M.A.:* The pathology of primary blast overpressure injury. Toxicology 1997, 1, 17-28
43. *McFee R.B.:* Gulf War Servicemen and Servicewomen: The Long Road Home and the Role of Health Care Professionals to Enhance the Troops' Health and Healing. Disease-a-Month 2008, 5, 265-333
44. *Mines M., Thach A., Mallonee S., Hildebrand L., Shariat S.:* Ocular Injuries Sustained by Survivors of the Oklahoma City Bombing. Ophthalmology 2000, 5, 837-843
45. *Morenski J.D., Avellino A.M., Elliott J.P., Winn H.R.:* Bilateral Multiple Cervical Root Avulsions without Skeletal or Ligamentous Damage Resulting from Blast Injury: Case Report. Neurosurgery 2002, 50, 1368-1371
46. *Morley M., Leslie G.D.:* Terrorist bombings: Motives, methods and patterns of injuries. Aust. Emerg. Nurs. J. 2007, 10, 5-12
47. *Munson H.:* Religion and violence. Religion 2005, 35, 223-246
48. *Neal C.J., Moore L.E.:* Weapons of mass destruction: radiation. Neurosurg. Focus 2002, 12, 1-3
49. *Nelson T.J., Wall D.B., Stedje-Larsen E.T., Clark R.T., Chambers L.W., Bohman H.R.:* Predictors of Mortality in Close Proximity Blast Injuries During Operation Iraqi Freedom J. Am. Coll. Surg. 2006, 3, 418-422
50. *North C.S., Tivis L., McMillen J.C., Pfefferbaum B., Spitznagel E.L., Cox J., Nixon S., Odhiambo W.A., Guthua S.W., Macigo F.G., Akama M.K.:* Maxillofacial injuries caused by terrorist bomb attack in Nairobi, Kenya. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2002, 31, 374-377
51. *Okie S.:* Reconstructing Lives - A Tale of Two Soldiers. N. Engl. J. Med. 2006, 21, 2609-2615
52. *Petras J.M., Bauman R.A., Elsayed N.M.:* Visual system degeneration induced by blast overpressure. Toxicology 1997, 121, 41-49
53. *Pratt J.W., Rush R.M.:* The military surgeon and the war on terrorism: a Zollinger legacy. Am. J. Surg. 2003, 186, 292-295
54. *Prockop L.D.:* Weapons of mass destruction: Overview of the CBRNEs (Chemical, Biological, Radiological, Nuclear, and Explosives). J. Neurol. Sci. 2006, 249, 50-54
55. *Quintana D.A., Jordan F.B., Tuggle D.W., Mantor C., Tunell W.I.:* The Spectrum of Pediatric Injuries After a Bomb Blast. J. Pediatr. Surg. 1997, 32, 307-311
56. *Remennikova A.M., Rose T.A.:* Predicting the effectiveness of blast wall barriers using neural networks. Int. J. Imp. Eng. 2007, 34, 1907-1923
57. *Robertson D.S.:* The percussion reactions involved in brain function. Med. Hypotheses 2002, 59, 682-695
58. *Rosenfeld J.V.:* A neurosurgeon in Iraq: A personal perspective. J. Clin. Neurosci. 2006, 13, 986-990
59. *Royds D., Lewis S.W., Taylor A.M.:* A case study in forensic chemistry: The Bali bombings. Talanta 2005, 67, 262-268
60. *Saissy J.M.:* Focus on: Prehospital and emergency trauma care in disaster medicine Blast injuries. Cur. Anaesth. Crit. Care 1998, 9, 58-65
61. *Sakorafas G.H., Peros G.:* Principles of war surgery: current concepts and future perspectives. Am. J. Emerg. Med. 2008, 26, 480-489
62. *Sayer N.A., Chiros C.E., Sigford B., Scott S., Clothier B., Pickett T., Lew H.L.:* Characteristics and Rehabilitation Outcomes Among Patients With Blast and Other Injuries Sustained During the Global War on Terror. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2008, 89, 163-170
63. *Shaker S.T.:* Rocket-Propelled Grenade Maxillofacial Injuries and Management. J. Oral Maxillofac. Surg. 2006, 64, 503-510
64. *Sheffy N., Mintz Y., Rivkind A.I., Shapira S.C.:* Terror-Related Injuries: A Comparison of Gunshot Wounds Versus Secondary-Fragments-Induced Injuries from Explosives. J. Am. Coll. Surg. 2006, 203, 297-303
65. *Shuker S.T.:* Rocket-Propelled Grenade Maxillofacial Injuries and Management J. Oral Maxillofac. Surg. 2006, 64, 503-510
66. *Shuker, Sabri T.:* Maxillofacial blast injuries. J. Cranio-Maxillofacial Surg. 1995, 23, 2, 91-98
67. *Stapley S.A., Cannon. L.B.:* An overview of the pathophysiology of gunshot and blast injury with resuscitation guidelines Current Orthopaedics 2006, 20, 322-332
68. *Stuhmiller J.H.:* Biological response to blast overpressure: A summary of Modeling. Toxicology 1997, 121, 91-103
69. *Sutton V., Bromley D.A.:* Understanding technologies of terror. Technol. Soc. 2005, 27, 263-285
70. *Tanaka K.:* Antibiotics rescue neurons from glutamate attack. TRENDS Mol. Med. 2005, 11, 259-262
71. *Vogel H., Dootz B.:* Wounds and weapons. Eur. J. Radiol. 2007, 63, 151-166
72. *Wideman D.B., Ellenbogen R., Shaffrey C.I.:* Triage for the neurosurgeon. Neurosurg. Focus 2002, 12, 1-4
73. *Wightman J.M., Gladish S.L.:* Explosions and Blast Injuries. Ann. Emerg. Med. 2001, 37, 664-678
74. *Wolf Y., Frankel O.:* Terrorism: toward an overarched account and prevention with a special reference to pendulum interplay between both parties. Aggr. Viol. Behavior 2007, 12, 259-279
75. *Xydakis M.S., Fravell M.D., Nasser K.E., Casler J.D.:* Analysis of Battlefield Head and Neck Injuries in Iraq and Afghanistan. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2005, 133, 497-504
76. *Xydakis M.S., Bebarta V.S., Harrison C.D., Conner J.C., Grant G.A.:* Tympanic-Membrane Perforation as a Marker of Concussive Brain Injury in Iraq. N. Engl. J. 2007, 357, 830-831
77. *Yilmaz S., Pekdemir M.:* An unusual primary blast injury Traumatic brain injury due to primary blast injury. Am. J. Emerg. Med. 2007, 25, 97-98
78. *Zubkov A.Y., Lewis A.I., Raila F.A., Zhang J., Parent A.D.:* Risk factors for the development of post-traumatic cerebral vasospasm. Surgical Neurology 2000, 53, 126-130
79. *Zurynski Y.A., Dorsch N.W.C.:* A review of cerebral vasospasm. Part IV. Post-traumatic vasospasm. J. Clin. Neurosci. 1998, 5, 146-154

Adres do korespondencji:
Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Balistyka końcowa ran postrzałowych głowy z broni strzeleckiej

Terminal ballistics of firearms gunshot head injuries

Alfred Kopras,Włodzimierz Liebert, Jakub Moskal

z Katedry i Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Nowak

Streszczenie

Znajomość rodzajów, budowy, parametrów broni strzeleckiej i amunicji pozwala lepiej zrozumieć mechanizm ran postrzałowych, a tym samym udzielić skuteczniejszej pomocy. Jest to stosunkowo młoda dziedzina nauki i wykracza daleko poza wiedzę medyczną, dlatego od lat funkcjonuje w piśmiennictwie wiele mitów związanych np. z przecenianiem roli dużej prędkości pocisku w powstawaniu obrażeń postrzałowych. Największe znaczenie ma kaliber i rodzaj pocisku, a więc jego powierzchnia czołowa. Głównym czynnikiem destrukcyjnym jest miażdżenie tkanek. Energia kinetyczna pocisku ma mniejsze znaczenie niż dotąd przypuszczano. Wynika to z badań doświadczalnych na modelach z żelu balistycznego, który ma mniejszą elastyczność niż tkanki ciała człowieka. Ważniejsza jest tzw. „energia oddana", czyli różnica energii między ranami wlotową a wylotową mierzona jako wykładnik prędkości i masy pocisku. Odrębną specyfikę mają rany postrzałowe głowy. Tylko przy tych obrażeniach czynnik prędkości pocisku jest równie istotny jak powierzchnia czołowa pocisku. Pocisk przemieszczający się w zamkniętej przestrzeni, jaką jest czaszka, wywołuje zmiany ciśnienia o bardzo dużej dynamice, tzw. jamę czasową, oraz zjawisko kawitacji polegające na uwalnianiu się pęcherzyków gazów. Zjawiska te znacznie powiększają zakres martwicy tkanek, prowadząc do uszkodzenia aksonów, naczyń krwionośnych, wywołując krwotoki – nieraz oddalone od kanału rany i masywny obrzęk mózgu.

Summary

Familiarity with different kinds, parameters and construction of the firearms and the ammunitions let us give a better insight into the nature of gunshot wounds and, as a result, makes it possible to give a more effective aid. It is relatively new branch of science that goes beyond medical knowledge. That's why there are a lot of myths related to an overestimated importance of bullet's velocity as a cause of gunshot wounds. The most important role play the calibre and the type of the bullet, that is its frontal area. As a main destructive factor that we can determine is crushing of the tissue. The kinetic energy of bullet is less important than it has been considered so far. This results from the research into ballistic gelatin blocks which have less elasticity than human tissue. More important is returned energy, that is the energy difference between entrance of wound and exit of wound which can be expressed as a mass and velocity exponent. The gunshot wounds of the head have different nature. Only in that kind of injuries velocity is as important as a frontal area of bullet. During the process of bullet translocation within a scull, which is a closed area, some dynamic changes of pressure happen as well as cavitations occurrence which in turn releases gas bubbles. This considerably increases the risk of tissue necrosis leading eventually to axonal and blood vessels destruction. Consequently, that may cause haemorrhage, which is often far away from the wound canal, and brain swelling.

Słowa kluczowe: balistyka końcowa, rana postrzałowa głowy, broń strzelecka

Key words: terminal ballistic, gunshot head injury, firearm

„Umysł ludzki to niebezpieczna broń nawet dla jego posiadacza, jeśli nie potrafi jej roztropnie użyć"
Michel de Montaigne

Balistyka końcowa jest to dziedzina wiedzy zajmująca się skutkami działania pocisku na cel (2, 10, 12).

Rys historyczny

Broń jest dziełem człowieka, towarzyszyła mu od jego początku i bardzo wiele wysiłku wkładał on w jej udoskonalanie. Przez to stał się najbardziej niebezpiecznym stworzeniem w przyrodzie (2). Najwcześniejsze rysunki

naskalne ludzi posługujących się bronią znajdują się w Południowej Afryce i są datowane na 6 tys. lat p.n.e. (2).

Broń palna to broń miotająca pociski energią gazów powstałych ze spalania prochu (2).

Wiadomo, że proch strzelniczy był znany w Chinach już w XI wieku, nie był jednak wykorzystywany do wystrzeliwania pocisków. Jedna z teorii mówi, że do Europy trafił dzięki Marko Polo (1271-1292) inna, że przywieźli go Maurowie i tu odkryto jego obecne zastosowanie, które mimo rozwoju techniki i technologii w swojej zasadzie działania nie zmieniło się do dnia dzisiejszego. Pierwsza w Polsce wzmianka o prochu strzelniczym znajduje się w Traktacie Wiślickim Kazimierza Wielkiego z 1347 roku (2, 10).

Początki broni palnej przypadają na wiek XIV. Były to metalowe rury z zaślepionym końcem: przy którym znajdował się otwór do zapalenia prochu lontem. Strzelano kamieniami, żelaznymi a następnie ołowianymi kulami. Broń ta nie mogła pod względem skuteczności konkurować jeszcze przez dwa stulecia z łukami (2, 10). W 1805 roku pastor John Forsyth wynalazł kapiszon co spowodowało znaczne usprawnienie konstrukcji i umożliwiło powstanie naboju scalonego, który ładowano od tyłu (2). Postępy w technice i technologii broni decydowały o wygrywaniu bitew i wojen mając zasadniczy wpływ na nasze obecne życie.

Broń nie pozbywa się swojego pierwotnego przeznaczenia – i tak też jest odbierana przez ogół. Widziana od strony wylotu lufy ma sens złowrogi, wobec którego giną jej cechy inne (2).

Cel pracy

Omówienie na podstawie piśmiennictwa, rodzajów amunicji najczęściej występujących w Polsce, mechanizmów powstawania ran postrzałowych, zwłaszcza głowy, w świetle współczesnych wyników badań, oraz sprostowanie wielu mitów, które od lat były powtarzane przez lekarzy i specjalistów zajmujących się bronią i amunicją.

Broń i amunicja

„Ludzie dawniej byli bliżsi sobie. Musieli. Broń nie nosiła daleko."

Stanisław Jerzy Lec

Jednym z istotnych parametrów broni jest jej celność, którą określa całkowity rozrzut pocisków na określoną odległość. Stojący człowiek stanowi cel o powierzchni 0,5 m kw., a 40% to okolice szczególnie wrażliwe. Największa odległość z jakiej dotąd udokumentowano trafienie wynosi 2650 m (Afganistan – amerykański snajper strzelający z wielkokalibrowego karabinu). Bardzo szybki postęp w poprawie celności i pośrednio zasięgu broni długiej pokazuje tab. 1 (9, 10).

Tabela 1. Rozrzut na odległość 200 m (w metrach):

Strzelba skałkowa 1777 r.	10 x 10
Strzelba kapiszonowa 1830 r.	8 x 8
Karabin Bełdan Nr 2 1870 r. 1847 r.	0,6 x 0,6
Karabinek AK-74	0,16 x 0,16
Współczesny karabin snajperski	0,0025 x 0,0025

Istnieje wiele kryteriów podziału broni strzeleckiej (9, 10):

Z uwagi na rodzaj amunicji:
- krótką (rewolwery, pistolety i pistolety maszynowe);
- długą (karabinki, karabiny, karabiny maszynowe);
- wielkokalibrową (głównie kalibru 12,7 mm).

Z uwagi na sposób działania:
- jednostrzałowa (myśliwska, sportowa);
- powtarzalna (wymagająca przeładowania naboju z magazynka);
- półautomatyczna (sama pobiera amunicję z magazynka – każdy strzał wymaga naciśnięcia spustu);
- automatyczna (umożliwia strzelanie „seriami").

Z uwagi na przeznaczenie:
- bojowa (policyjna i wojskowa);
- myśliwska (gwintowana i gładkolufowa);
- sportowa (pistolety i karabiny strzelające głównie nabojem 5,6 mm);
- sygnałowa (np. rakietnice);
- specjalna (wykorzystywana w wojsku, policji oraz w służbach wywiadowczych);
- samodziałowa (wykonywana lub przerabiana „sposobem domowym").

Znajomość balistyki oraz parametrów broni i amunicji pozwala na lepsze zrozumienie mechanizmu ran postrzałowych i skuteczniejszą pomoc poszkodowanym.

Zadaniem broni wojskowej, w której stosuje się wyłącznie pociski pełnopłaszczowe, jest pozbawienie przeciwnika zdolności do walki, zadaniem broni myśliwskiej - pozbawienie życia, dlatego charakter obrażeń przez nią wywołanych jest inny. Osiąga się to przez dobór odpowiedniej energii kinetycznej i budowy pocisku. Parametry te decydują o rozległości i stopniu uszkodzenia tkanek.

Energia kinetyczna jest wykładnikiem prędkości i masy pocisku. W przypadku ran postrzałowych najistotniejsza jest tzw. „energia oddana" wyrażona różnicą prędkości między wlotem i wylotem pocisku z rany.

Z uwagi na prędkość wyróżniamy pociski:
- wolne, do 600 m/s – w piśmiennictwie od 300 do 700 m/s (broń krótka i sportowa);
- szybkie od 600 m/s (karabinki i karabiny).

Prędkość początkowa zależy od długości lufy, ilości i własności prochu, ciężaru i budowy pocisku – w celu jej zwiększenia stosuje również się powłoki teflonowe (6, 7, 10, 13, 16, 17).

Najczęściej występujące rodzaje i kalibry amunicji w Polsce przedstawia tab. 2 i 3 (2, 9, 10).

Naboje do broni myśliwskiej kulowej, najczęściej sztucery, są zróżnicowane pod względem kalibru. Cechują się wielką energią sięgającą, paru tysięcy J i w ogromnej większości mają pociski półpłaszczowe.

W Polsce nie jest prowadzona statystyka ran postrzałowych, wiadomo jednak, że ich ilość wyraźnie rośnie, podobnie jak na całym świecie. Stany Zjednoczone Ameryki z uwagi na dużą dostępność broni palnej (co ma zasadniczy wpływ) zdecydowanie dominują w tej statystyce. Rocznie około 150 000 ludzi doznaje obrażeń, a 30 000 ginie w wyniku postrzału. Wskaźnik ran postrzałowych w powiązaniu z dostępnością broni pokazuje tab. 4 (8).

Obrażenia postrzałowe dotyczą głównie ludzi młodych, w ponad dziewięćdziesięciu procentach mężczyzn, a ich częstość gwałtownie spada po 65 roku życia. Główne przyczyny to samobójstwa (40%), zabójstwa (30%), zgodne z prawem użycie broni (22%) i nieostrożne obchodzenie się z bronią (8%).

Tabela 2.

Kaliber (mm/cal)	prędkość początkowa (m/s)	waga pocisku (g)	energia (J)
Naboje pistoletowe: (pistolet i pistolet maszynowy)			
9 Luger (Parabellum)	360	8	460
9 Makarow	320	6	300
7,65	290	5	195
7,62 wz 30	420	5,5	500
5,6 LR	320	2,6	140
Naboje rewolwerowe - kaliber podano w calach:			
38	380	8	480
357 Magnum	460	10,5	1070
32 S&W	220	6	130
Naboje pośrednie (karabinki):			
7,62	700	8	1200
5,45 i 5,56	1000	3,6	1200
Naboje karabinowe (karabiny, karabiny maszynowe):			
7,62	870	9,8	2500

Tabela 3. Naboje do broni gładkolufowej (2, 3, 12).

Kaliber 12 (wagomiar)	prędkość początkowa (m/s)	waga pocisku (g)
Stosowane przez policję w celu obezwładnienia - z pociskiem gumowym. Wieloletnie doświadczenia używania takiej amunicji za granicą dowodzą, że może ona powodować ciężkie obrażenia lub śmierć.		
I Chrabąszcz – walec	115	8
II Rój – 15 kulek	215	0,3
III Bąk – kula	107	4,5
Stosowana w łowiectwie i sporcie.		
śrutowa: śr. 2 – 8,45 mm	400	30 (łącznie)
kulowa (Breneka)	400	30

Tabela 4. Wskaźnik postrzałów na 100 000 mieszkańców wg WHO i Australijskiego Instytutu Kryminologii.

Kraj	Zabójstwa	Samobójstwa	Wypadki	Ilość broni na 100 mieszkańców
USA	4,08	6,08	0,42	90
Kanada	0,52	2,65	0,15	31,5
Szwajcaria	0,50	5,78	-	46
Anglia i Walia	0,12	0,22	0,01	5,6
Australia	0,24	1,34	0,09	15,5

W pierwszej i drugiej wojnie światowej w wyniku postrzału na trzech rannych przypadał jeden zabity. W późniejszych konfliktach ilość rannych w stosunku do zabitych była znacznie większa. Tłumaczy się to tym, że podstawową bronią żołnierza był wtedy karabin, następnie karabinek, czyli broń strzelająca słabszym nabojem. W trakcie wojny w Wietnamie statystycznie na każdego zabitego Wietnamczyka przypadało 300 000 sztuk zużytej amunicji.

W maju 1988 roku w Genewie odbyło się sympozjum skupiające wielu specjalistów zajmujących się tą tematyką, którzy ustalili, że najważniejszymi czynnikami przy postrzale są: miażdżenie i odkształcanie tkanek, fala ciśnienia oraz prędkość przekazania energii kinetycznej i zachowanie się pocisku w ciele. Zdeprecjonowano znaczenie wysokiej prędkości pocisku jako głównego parametru wpływającego na rozległość uszkodzenia tkanki, uznając, że elastyczność tkanek niweluje ten czynnik. Potwierdzały to doświadczenia szwedzkich balistyków, które udowodniły, że zakres obrażeń wywołanych przez powstanie jamy czasowej jest w rzeczywistości znacznie mniejszy niż pierwotnie sądzono (1, 3, 4, 6, 7, 16).

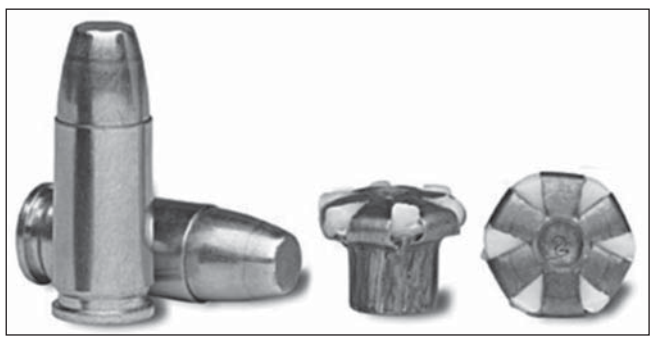
Mechanizm urazu

Bardzo ważną cechą amunicji w odniesieniu do ran postrzałowych jest kształt i budowa pocisku. Standardowy pocisk jest pełnopłaszczowy o zaokrąglonym (pistolety, rewolwery) lub spiczastym wierzchołku (karabinki i karabiny). Ma dużą zdolność penetracji i dlatego przekazuje podczas zranienia tylko część posiadanej energii.

Pod koniec lat siedemdziesiątych ubiegłego wieku udoskonalono znane od ponad 90 lat pociski specjalne dum – dum, nazywane tak od miasta w Indiach, gdzie były produkowane przez Brytyjczyków. Modyfikacje te polegały na ścięciu, wydrążeniu lub nacięciu wierzchołka pocisku co skutkowało powiększeniem powierzchni czołowej, a tym samym zwiększeniem energii przekazywanej obiektowi w który trafiły. Pociski te mają dodatkowe własności, istotne w niektórych przypadkach: nie powodują rykoszetów, które mogłyby zranić osoby postronne, oraz w większości ich zdolność penetracji jest znacznie mniejsza. Stosowane są głównie przez tzw. oddziały specjalne policji i wojska oraz przez myśliwych (ryc. 1, 2, 3 i 4).

Inna specyfikę mają pociski ołowiane stosowane w karabinku sportowym (kbks), pistoletach sportowych i rewolwerach. Polega ona na tym, że po uderzeniu w przeszkodę pociski odkształcają się tym bardziej, im większa jest ich prędkość (ryc. 5), a często dochodzi do ich rozkawałkowania (6, 7). Przy postrzale w głowę widoczny jest obraz radiologiczny opisywany w literaturze jako „mgiełka" wywołany przez wiele małych kawałków ołowiu powstałych przez rozbicie pocisku o kość czaszki. Ten rodzaj pocisków wtórnych powiększa obszar zniszczonej tkanki. Odłamy te poruszają się pod kątem ostrym do osi kanału rany, a odbijając się od blaszki wewnętrznej czaszki mogą znajdować się pod kątem rozwartym,

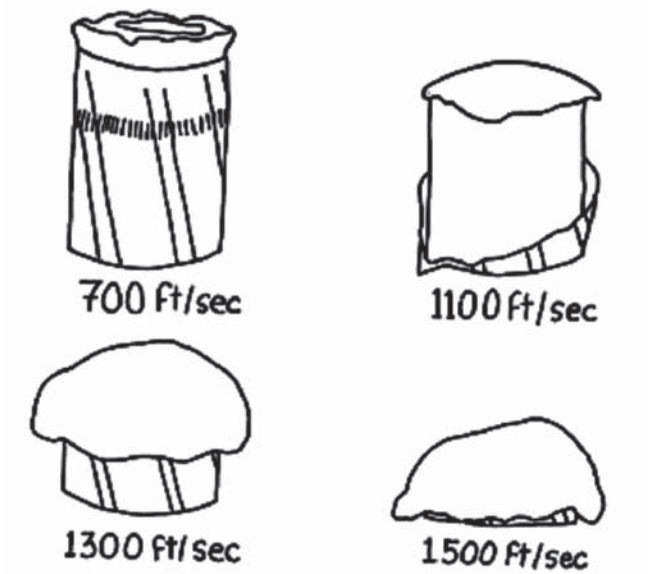
Rycina 1. *Naboje 9 mm Nontox z pociskiem typu JHP.*



Rycina 2. *Naboje EFMJ 9 mm oraz pociski wystrzelone w żelatynę balistyczną.*

Rycina 3. *Nabój 9 mm Extreme Shock. Pocisk zawiera sproszkowany wolfram.*

Rzcina 4. *Nabój z pociskiem EMB. Przekrój i po trafieniu w żel balistyczny.*



Rycina 5. *Stopień deformacji pocisku w zależności od jego predkości (mierzonej w stopach na sekundę).*

sugerując postrzał wielokrotny, jak to przedstawiono na ryc. 6 (3, 6, 7, 17).

Inną właściwość mają pociski wystrzeliwane z karabinka M 16 i jego odpowiedników (np. stosowanego przez naszą armię modyfikację karabinka AK-47 o nazwie Beryl), stanowiącego od wojny wietnamskiej podstawową broń armii amerykańskiej (kal. 5,56 mm).

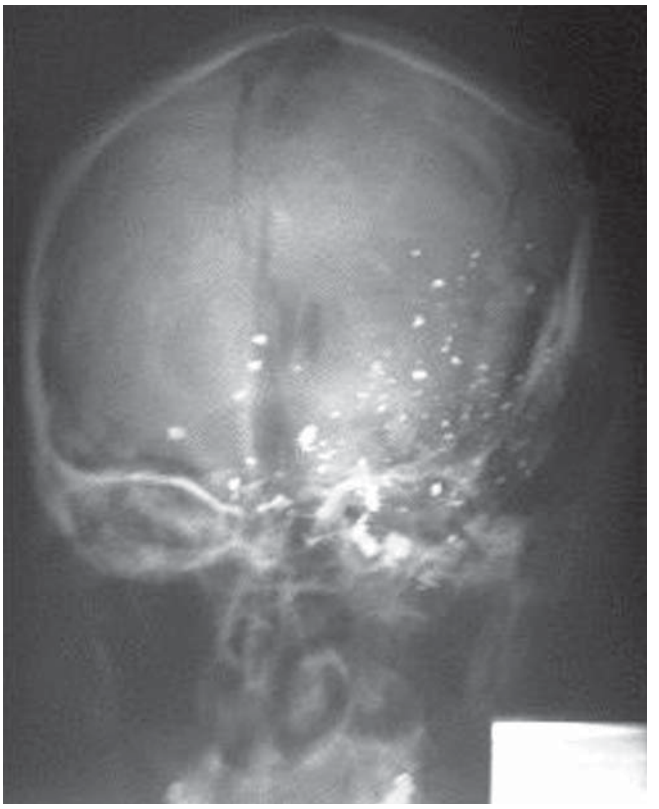
Z powodu przesunięcia do tyłu środka ciężkości wzdłuż osi długiej wystrzeliwane z tych karabinków pociski w kanale rany po przebyciu ok. 10 cm lub trafieniu w twardą przeszkodę (np. kość), zaczynają koziołkować, co znacznie powiększa ten kanał. Może dojść do wyłamania kości przy wylocie z czaszki (ryc. 7 i 8).

„Dopóki na świecie będzie człowiek, będą też wojny"
Albert Einstein

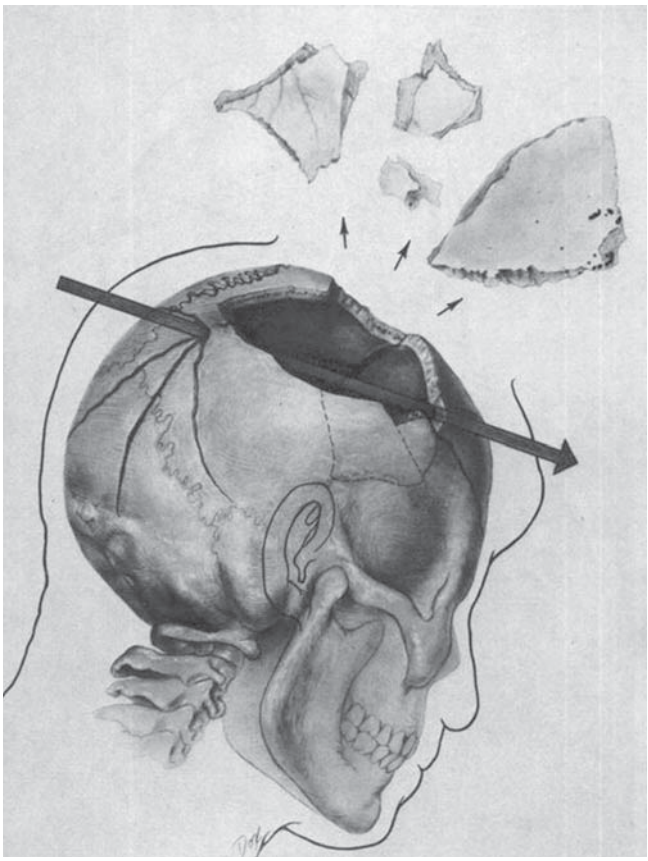
Spośród klinicznych podziałów ran postrzałowych głowy najbardziej praktyczny wydaje się być podzial, który dzieli postrzały na:

1) styczne;
2) przeszywające (mające wlot, kanał i wylot);
3) z pociskiem tkwiącym - ślepe (ryc. 9 i 10).

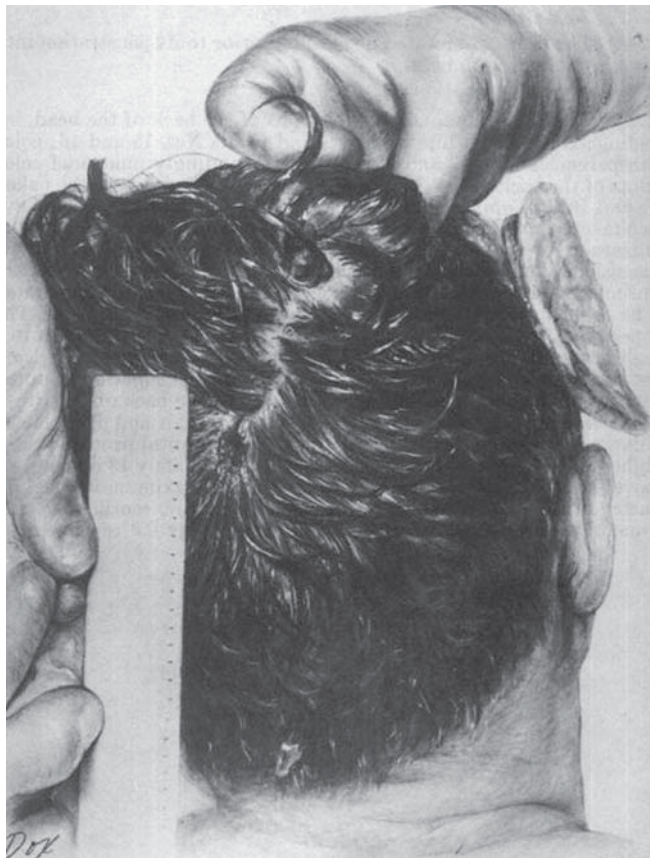
Mechanizm ran postrzałowych czaszkowo-mózgowych różni się od postrzałów innych okolic ciała. Pocisk przebijając czaszkę ulega większej deformacji lub nawet de-



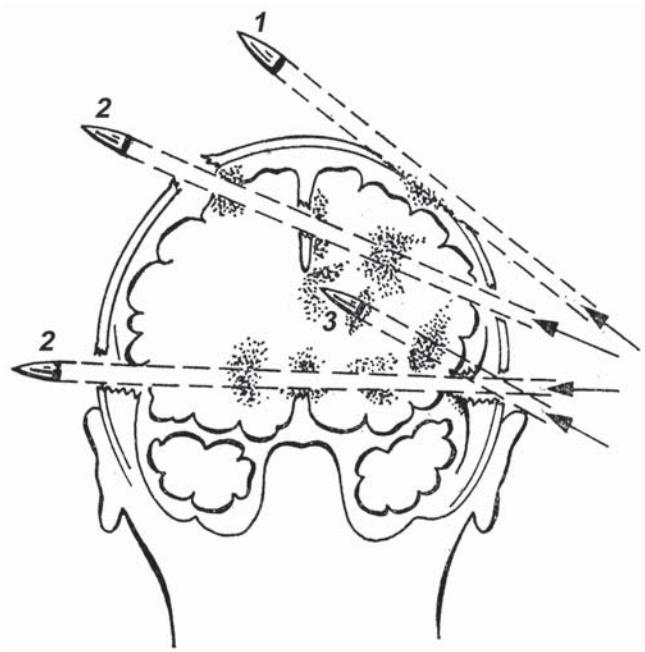
Rycina 6. *Zdjęcie rentgenowskie przedstawiające liczne fragmenty ołowianego pocisku.*



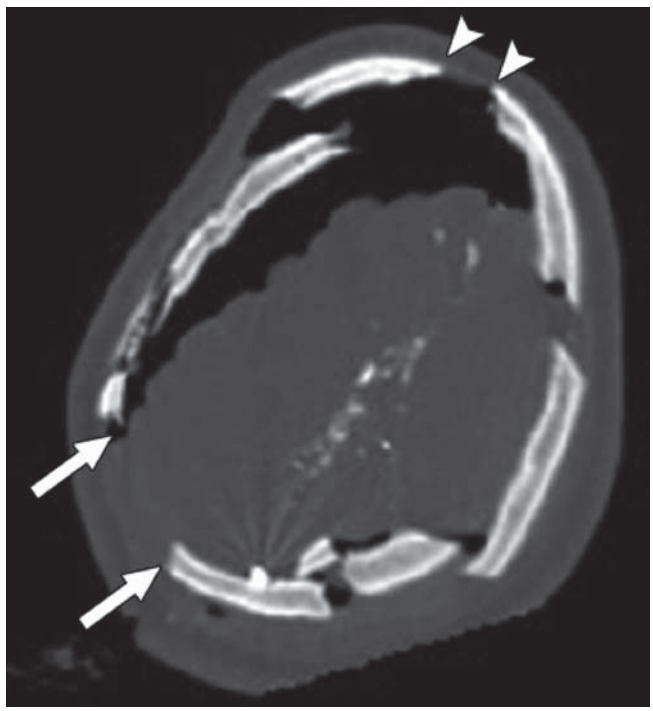
Rycina 7. *Schemat przedstawiający ranę postrzałową prezydenta J.F. Kennedy'ego.*



Rycina 8. *Zdjęcie przedstawia ranę wylotową z wyłamanym fragmentem sklepienia czaszki prezydenta J.F.K.*



Rycina 9. *Rodzaje ran postrzałowych głowy.*

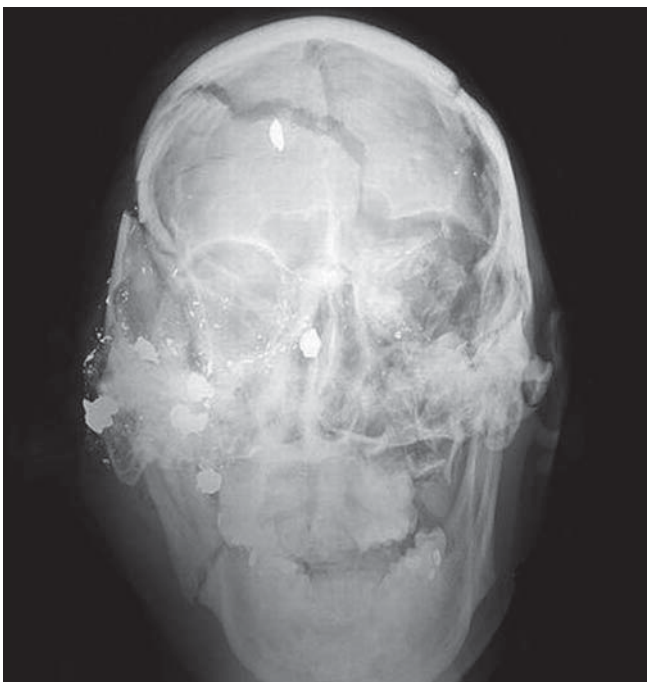


Rycina 10. *KT rany postrzałowej pociskiem o dużej predkości.*

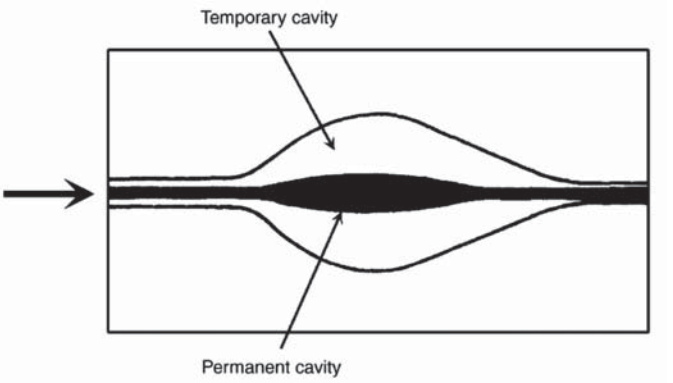
fragmentacji (ryc. 11) oraz wywołuje bardzo duży, trwający ok. 2 ms gradient ciśnienia. Dochodzi wtedy do powstania chwilowego, wzrostu ciśnienia przed pociskiem, a spadku za nim. Powstaje w ten sposób „jama czasowa" - tym większa im większa jest prędkość pocisku i jego powierzchnia czołowa. Różnica ciśnień jest tak duża, że dochodzi do zjawiska kawitacji, czyli uwalniania się pęcherzyków gazów z płynów ustrojowych (ryc. 12, 13 i 14).

Zjawisko to prowadzi do znacznego poszerzenia kanału rany, a fale ciśnienia powodują masywny obrzęk mózgu i rozległe uszkodzenia aksonów, daleko od kanału rany oraz krwotoki z powodu rozerwania naczyń lub uszkodzenia ich ścian, co może prowadzić do powstania tętniaków bądź tworzenia się zakrzepów (ryc. 15).

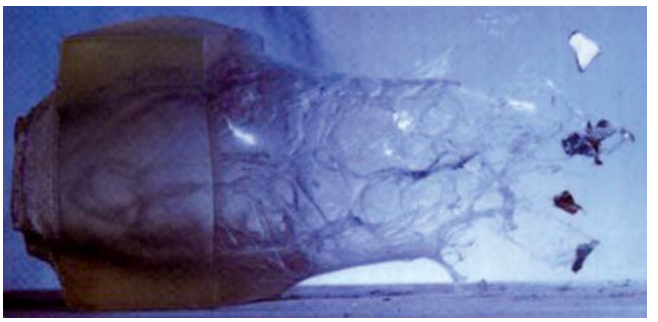
Wnikający do czaszki pocisk może powodować tzw. pociski wtórne: odłamy kostne, kawałki szkła, ubrania itp. W przypadku strzału z bliskiej odległości do rany wnika proch, powodując oparzenie, a przy postrzałach z przystawienia dołącza się uraz skóry: mechaniczny, wywołany uderzeniem czoła lufy, ciśnieniowy - powodujący jej rozerwanie (ryc. 16 i 17). Czasami otoczenie otworu wlotowego przybiera jaskraworóżową barwę (objaw Paltaufa), wywołaną łączeniem się tlenku węgla - składnika gazów prochowych z hemoglobiną. Zjawisko to bardziej znane z medycyny sądowej, u rannuch utrzymuje się krótko. Rany postrzałowe, mimo iż uważa się, że pocisk w czasie wystrzału jest sterylny szczególnie często ulegają zakażeniu lub dochodzi do powstania ropni, nawet kilka lat po zranieniu (10).



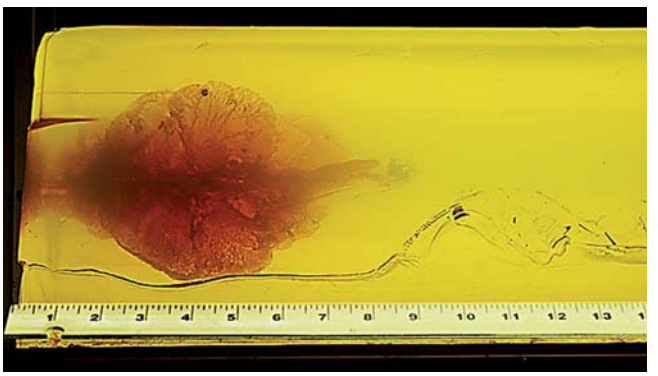
Rycina 11. *Rtg czaszki z obrażeniem postrzałowym - widoczne liczne złamania i fragmenty pocisku.*



Rycina 12. *Schemat powstawania jamy czasowej.*



Rycina 13. *Zdjęcie efektu powstawania jamy czasowej - pocisk uderzający w zbiornik z wodą.*

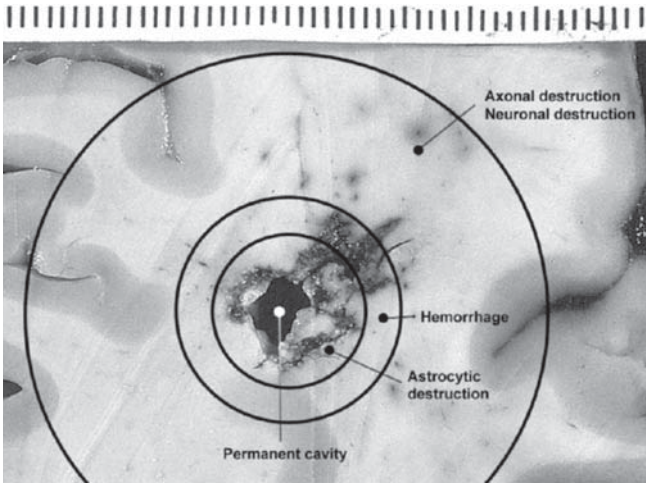


Rycina 14. *Zdjęcie postrzału w żel balistyczny - barwienie pozwala ocenić wielkość jamy czasowej.*

Leczenie

Wielu autorów podkreśla, że zasadniczy wpływ na rokowanie ma lokalizacja i rodzaj rany postrzałowej, wiek chorego, czas od zranienia do operacji oraz stan reaktywności chorego przy przyjęciu (1, 4, 5, 6, 7, 14, 16). Podkreśla się też dużą dynamikę narastania objawów, kiedy to chory z raną postrzałową głowy jest przyjmowany w stanie ogólnym nadspodziewanie dobrym i w kilka minut po tym w trakcie badań diagnostycznych umiera (1, 5, 6, 7, 13, 14, 17).

Jest to spowodowane, często gwałtownym narastaniem obrzęku mózgu i krwotokiem. Trzeba pamiętać, że niewielka część pocisków (głównie amunicji wojskowej)



Rycina 15. *Przekrój przez mózg uwidacznia zmiany oddalone od kanału rany postrzałowej.*

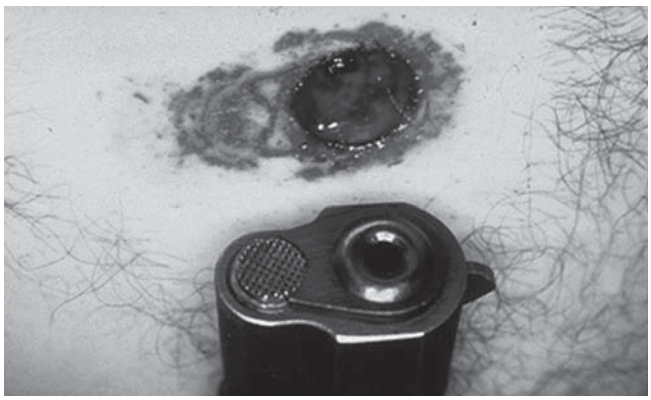
ma rdzenie stalowe i może dojść do ich przemieszczenie podczas wykonywania badania R M.

Wydaje się, że odpowiednio wcześnie podjęte leczenie przeciwobrzękowe i operacyjne opracowanie rany (ran), a niekiedy kraniotomia odbarczająca oraz antybiotykoterapia stwarza większą szansę na przeżycie takim chorym. Od dawna dyskutuje się o wskazaniach do usuwania ciała obcego jakim jest pocisk bądź jego fragmenty. Przeważa opinia, że wskazane jest usunięcie pocisku, nie jednak „za wszelką cenę".

Piśmiennictwo

1. *Adams D.B.:* Wound ballistics. a review, Mil. Med,147, 1982, 831
2. *Bidziński S.:* Mechanicy i Styliści S M B & Co., Ltd. Wrocław 1996
3. *Dosoglu M., Orakdogen M., Somay H., Ates O., Ziyal I.:* Civilian gunshot wounds to the head. Neurosurg. 1999, 45,3, 201-207
4. *Facler M.L.:* Gunshot wound review. Ann Emmerg Med 28,1996, 194
5. *Friedman W.A., M.D., David Peace:* A Gunshot Wound to the Head-The Case of Abraham Lincoln Surg Neurol 2000, 53, 511-15
6. *Jandial R., Reichwage B.,Levy M., Duenas V., Sturdivan L.:* Ballistics for the Neurosurgeon. Neurosurgery Vol. 62, Nr 2, 2008, 472-480
7. *Kim T.W., MD, Jung-Kil Lee, MD, Kyung-Sub Moon, MD, Hyoung-Jun Kwak, MD, Sung-Pil Joo, MD, Jae-Hyoo Kim, MD, and Soo-Han Kim.:* Penetrating Gunshot Injuries to the Brain J Trauma. 2007, 62, 1446-1451
8. Kimberley D.M., Wood L.E., Dimaio V.: Shotgun wounds. A review of range and location as pertaining to manner of Heath. Am J Forensic Med. Pathol. 2007, 2, 99-102
9. *Kochański S.:* Cudowne dziewiątki. Oficyna Wydawnicza Rytm 1999
10. *Kochański S.:* Automatyczna broń strzelecka. Sigma Not, spółka z o.o. Warszawa 1991
11. *Kohlmeier R., McMahan C., Dimaio V.:* Suicie by firearms. A 15- Year expirience. Am J Forensic Med. Pathol 2001, 22(4), 337-340
12. *Lanz P.E.Stone R.S. Broudy D. Morgan T.M.:* Terminal ballistics of the 9 mm Action Safety bullet or Blitz - Action - Trauma (BAT) ammunition J.Forensic Sci 39, 1994, 612
13. *Lebkowski W.:* Przypadek rany postrzałowej mózgu, Nuer. Neurochir. Pol. 1992, 566-569

Rycina 16. *Zdjęcie rany postrzałowej z bliskiej odległości.*



Rycina 17. *Zdjęcie rany postrzałowej z przystawienia.*

14. *Levy M.L.:* Outcome prediction following penetrating craniocerebral injury in a civilian population: aggressive surgical management in patients with admission Glasgow Coma Scale scores of 6 to 15 Neurosurg Focus 8 (1):Article 2, 1999
15. *Martins R.S., Siqueira M.G., Santos M.T.S., Zanon-Collange N., Moraes O.J.S.:* Prognostic factors and treatment of penetrating gunshot wounds to the head. Surg Neurol 2003, 60, 98-104
16. *Rudnicki S.Z., Świątkowski W.:* Analiza kliniczna anatomopatologiczna przestrzałów mózgu z bliskiej odległości, Lekarz Wojskowy 59, 1983, 297-303
17. *Santucci R.A.,Chang Y.J.:* Ballistis for phisicians : myths abort wound ballistics and gunshot injurries. The Jurnal of Urology , Vol. 171 April 2004, 1408-1414
18. *Tokarz F. Wencel T.:* Przypadek ropnia mózgu w 16 lat po postrzale czaszkowo- mózgowym, Neurol. Neurochir. Psychiatr. Pol. 8, 1958, 769

Adres do korespondencji:
Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Rany postrzałowe głowy

Gunshot wounds to the head

Włodzimierz Liebert, Alfred Kopras, Jakub Moskal

z Katedry i Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Nowak

Streszczenie

Rany postrzałowe głowy w okresie pokoju nie są częste, ale stanowią poważny problem, ponieważ obarczone są wysoką śmiertelnością. Według danych z piśmiennictwa śmiertelność wynosi od 23% do 88%. Najczęstszą przyczyną ran postrzałowych głowy są samobójstwa i zabójstwa. Autorzy dokonali retrospektywnej analizy 5 pacjentów z ranami postrzałowymi głowy leczonymi w naszej klinice w okresie 18 (1990-2008) lat. Stan neurologiczny i wynik leczenia oceniano według skali GCS i GOS. Wszyscy pacjenci byli mężczyznami, średnia wieku 39,4 (zakres od 23 do 61) lat. Przy przyjęciu u 3 pacjentów stwierdzono GCS od 3do 4 punktów, a dwóch GCS 15 punktów. W 4 z 5 przypadków przyczyną urazu postrzałowego mózgu było samobójstwo. U pacjentów z zaburzeniami oddechowymi, hipowolemią i GCS 3-4 śmiertelność wyniosła 100%. W doniesieniu omówiono rokowanie w ranach postrzałowych głowy. Stan świadomości w skali GCS i rozległość obrażeń mózgu uwidocznionych w badaniu TK wydają się być znaczącymi czynnikami prognostycznymi w postrzałowych penetrujących urazach czaszkowo-mózgowych.

Summary

Civilian gunshot wounds to the head are relatively rare but create more serious problem because of its high mortality rates. The mortality rates in the literature range from 23%to 88%. The most frequent cause of gunshot wounds to the head are due to suicides and homicides. The authors retrospectively analyzed date of 5 patients with gunshot wounds, which were treated at our Department during a period of 18 years (1990-2008). Neurologic assessment was performed using Glasgow Coma Scale (GCS) and Glasgow Outcome Scale (GOS). All patients were men with an average age 39,4 (range, 23-61) years. There were three patients who were admitted with a GCS score of 3 to 4 and two patients had a GCS 15. Four of the 5 cases of gunshot injuries to the brain were as a result of suicides. Patients with respiratory depression, hypovolemia and with a GCS of 3 to 4 experienced 100% mortality. A review of pertinent literature concerning the prognosis of the gunshot wounds to the head is discussed. GCS score on admission, and the extent of brain injury as demonstrated by CT, are the two most significant predictors of outcome in penetrating cranio-cerebral gunshot injuries.

Słowa kluczowe: rany postrzałowe, urazy penetrujące, broń gazowa, samobójstwo

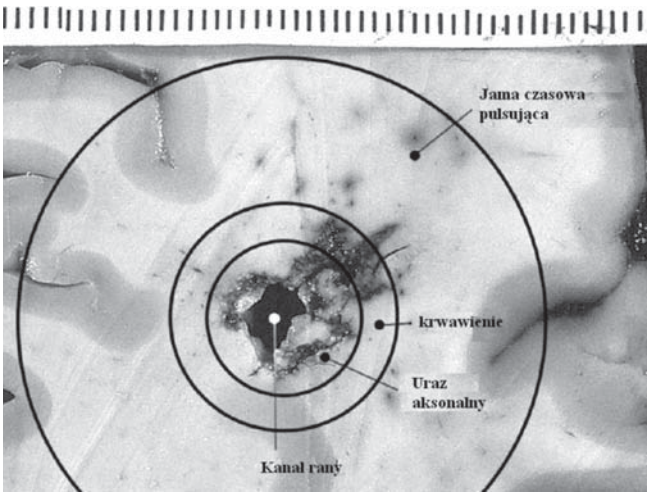
Key words: gunshot wounds, penetrating trauma, air gun, suicide

Wstęp

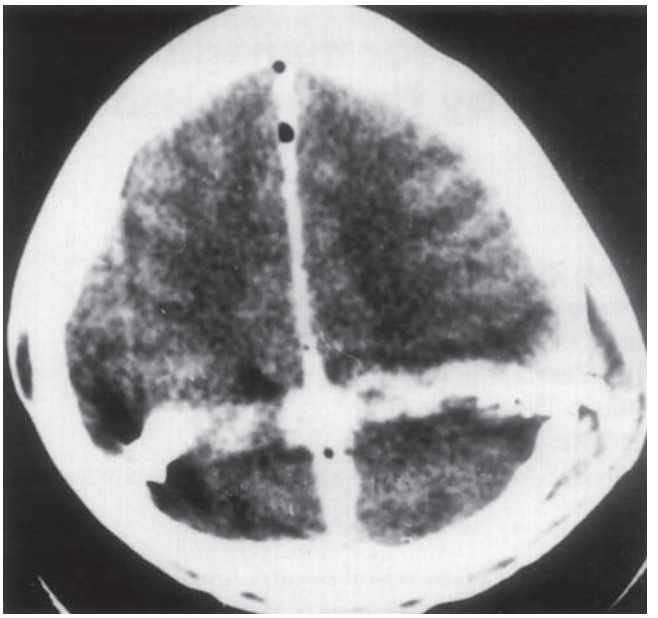
Rany postrzałowe głowy (RPG) nie są częste w warunkach pokoju w wielu krajach, poza Stanami Zjednoczonymi i Brazylią. W USA w związku z szerokim dostępem do broni liczba obrażeń spowodowana jej użyciem wzrasta (8,15,20). W Polsce natomiast, z uwagi na bardzo ograniczoną liczbę pozwoleń na posiadanie broni, odsetek RPG wśród przyczyn urazów penetrujących czaszkowo-mózgowych jest niski. Rany postrzałowe głowy w USA zajmują 12 miejsce wśród przyczyn wszystkich zgonów (20). W doniesieniach wielu autorów śmiertelność RPG wynosi od 23% do 92%, a w przypadku chorych przyjętych do szpitala z GCS 3-5 jest wyższa; 87-100% (5, 9, 15, 21). Rany postrzałowe mózgu prowadzą zwykle do zatrzymania oddechu i krążenia, nawet w przypadku użycia pocisków o małej prędkości (300m/s) i niedużego bezpośredniego uszkodzenia tkanki (16, 17). Jest to spowodowane falą ciśnieniową, która powstaje tuż za pociskiem i wytwarza pulsującą jamę postrzałową „temporary cavitation". Oehmichen i wsp. (16, 17) w badaniach autopsyjnych ofiar postrzałów z przeżyciem poniżej 90 minut i powyżej 2 godzin stwierdzili 3 obszary uszkodzenia:

- strefa kanału rany (odpowiada kalibrowi pocisku po uwzględnieniu zjawiska precesji);
- strefa martwicy (obecność leukocytów i makrofagów);
- obszar uszkodzenia aksonów (wysoka ekspresja β- amyloid precursor protein).

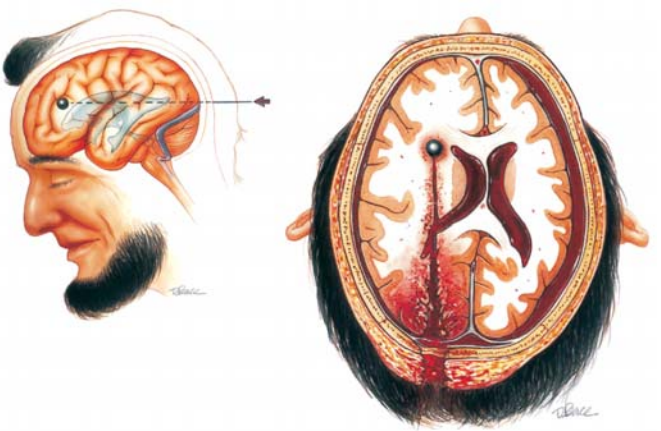
Badania biometryczne wykazały, że obszar uszkodzenia aksonalnego rozciąga się 3,6 cm od kanału rany i odpowiada jamie czasowej (ryc. 1). W badaniu TK obraz 3 stref uszkodzenia odzwierciedla ciemna lina ciągła otoczona po obu stronach równoległymi liniami wysokiej gęstości (obecność krwi). Obraz ten został opisany przez Kima i wsp. (10) jako tram-track sign „ślad szyn tramwajowych" i odpowiada jamie pokawitacyjnej (ryc. 2). Zdaniem cytowanych autorów to uraz aksonalny, obejmujący zwłaszcza pień mózgu, jest odpowiedzialny za zaburzenia podstawowych funkcji życiowych (90% ofiar postrzałów ginie w miejscu zdarzenia). Podobne spostrzeżenia przedstawił Kaufman i wsp. (8) stwierdzając, że energia kinetyczna pocisku i powstająca pulsująca jama czasowa wywołują burzliwe zmiany hemodynamiczne, szczególnie w pierwszych 60 minutach po zranieniu. Zjawiska te należy tłumaczyć urazem aksonalnym i przejściowym „porażeniem" układu wegetatywnego. Kaufman podkreśla, że procesy o których mowa, są odpowiedzialne za wysoką śmiertelność; 71% osób umiera w miejscu zdarzenia, 14% umiera w ciągu 5 godzin, 13% w okresie od 5 do 48 godzin. W piśmiennictwie analizuje się wiele czynników, które mają znaczeniu prognostyczne w RPG. Spośród czynników mających istotnych wpływ na przeżycie wymienia się: stan świadomości oceniany w skali GCS, reakcja źrenic na światło, obszar uszkodzenia w obrazie TK, wysokość ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ICP), zaburzenia podstawowych funkcji życiowych, typ broni (7, 9, 10, 15, 18, 20, 21). W badaniu TK rozległość obrażeń dzieli się na: jednopłatowy, dwupłatowe, typ centralny i typ przezkomorowy (3, 10, 15, 21). Szczególnie złym rokowaniem charakteryzuje się typ centralny, gdy tor pocisku przebiega 4 cm powyżej grzbietu siodła obejmując jądra podstawy i III komorę (zona fatalis). W doniesieniu Kima



Rycina 1. *Obszary uszkodzenia w ranie postrzałowej, cyt. wg 16.*



Rycina 2. *Objaw „śladu szyn tramwajowych" (tram-track sign).*

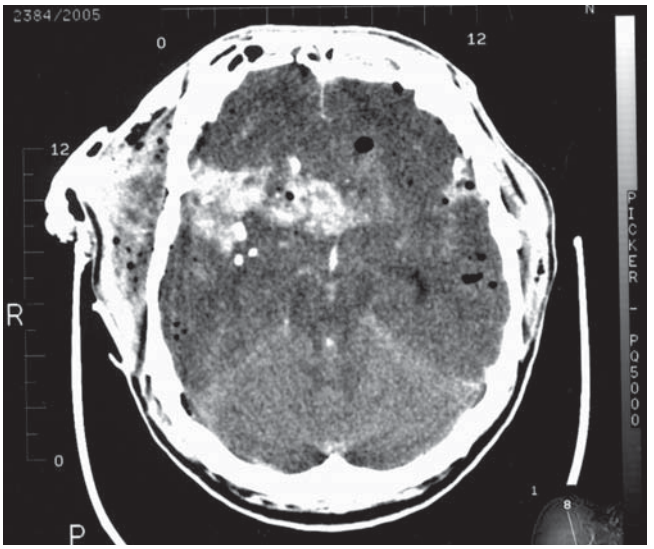


Rycina 3. *Tor pocisku przezkomorowy, cyt. wg 4.*

i wsp. (10) we wszystkich przypadkach z typem centralnym toru pocisku śmiertelność wynosiła 100%. Taką samą śmiertelność stwierdzono w typie przezkomorowym. Przykładem postrzału przez układ komorowy (ryc. 3) jest rana postrzałowa, która była przyczyną zgonu prezydenta Lincolna (4).

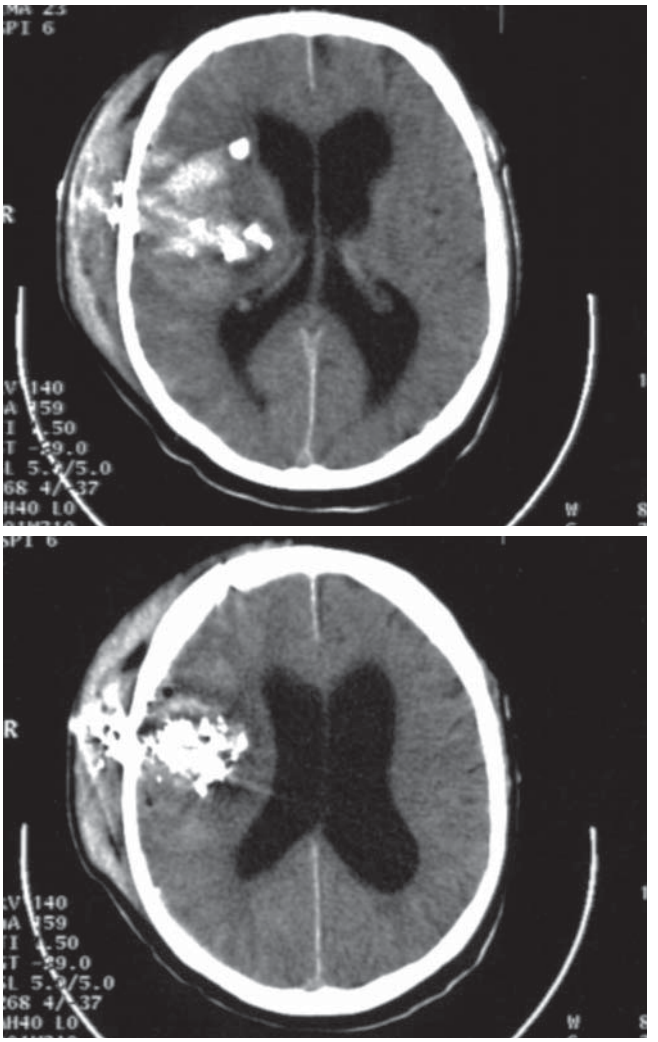
Materiał i metoda

W latach 1990-2008 leczono w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM w Poznaniu 5 chorych z penetrującymi postrzałowymi ranami głowy. Dokonano retrospektywnej analizy na podstawie danych uzyskanych z historii chorób. Stan neurologiczny i wynik leczenia oceniano w skali GCS i GOS (1 - zgon, 2 - trwały stan wegetatywny, 3 - ciężka niepełnosprawność, 4 - średnia niepełnosprawność, 5 - duży stopień wyzdrowienia). Wszyscy pacjenci

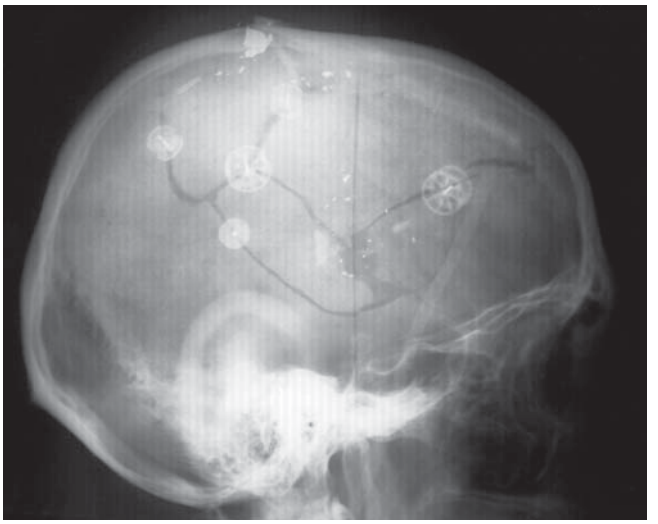


Rycina 4. *Chory M.J. W badaniu TK widoczne po stronie prawej złamanie kości, objaw „śladu szyn tramwajowych" oraz drobne bańki powietrza obecne również przy ranie wylotowej.*

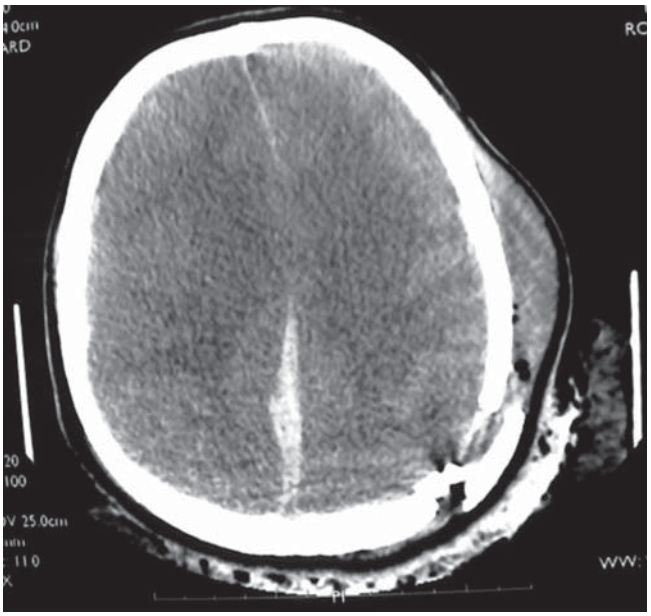
byli mężczyznami w wieku od 23 do 61 lat, średnia wieku 39,4 lat. Przy przyjęciu w 3 przypadkach stwierdzono GCS od 3-4 punktów, a w dwóch GCS 15. Dominującą przyczyną postrzału głowy (4 przypadki) było samobójstwo, a w jednym wypadek spowodowany niewłaściwym posługiwaniem się bronią. W 2 przypadkach użyto broni ręcznej (pistolet), broni myśliwskiej również w 2 przypadkach i w jednym pistoletu do uboju bydła. U 4 pacjentów bezpośrednio po przyjęciu dokonano opracowania rany. W jednym (pacjent M.J.) przypadku z względu na ciężki stan GCS 3, brak reakcji źrenic na światło, zaburzenia hemodynamiczne odstąpiono od leczenia operacyjnego. W badaniu TK stwierdzono objaw tram-track (ryc. 4). Pacjent zmarł w 5 godzinie od przyjęcia do kliniki. Pacjent G.T. przy przyjęciu do kliniki GCS 4 punkty, źrenice szerokie ze śladową reakcją na światło. Opracowano ranę wlotową i wylotową w okolicach ciemieniowych. Samobójstwo okazało się skuteczne - pacjent zmarł w pierwszej dobie od zabiegu. Pacjent B.A. dwukrotnie podejmował próbę samobójczą używając pistoletu do uboju bydła. Strzał został wykonany przez bezpośrednie przyłożenie pistoletu do prawej okolicy skroniowej. Stan pacjenta przy przyjęciu do kliniki oceniono w skali GCS na 15 punktów. Bezpośrednio po przyjęciu wykonano opracowanie rany wlotowej prawej okolicy skroniowej. Stwierdzono wieloodłamowe złamanie kości z rozerwaniem opony, pocisk usunięto. Pacjent W.S. - strzał oddano z broni myśliwskiej w prawą okolicę skroniową. Przy przyjęciu do kliniki stan chorego w skali GC 15 punktów. Bezpośrednio po przyjęciu chorego operowano. Śródoperacyjnie stwierdzono wieloodłamowe złamanie kości skroniowej, czołowej i ciemieniowej oraz rozerwanie opony i kory

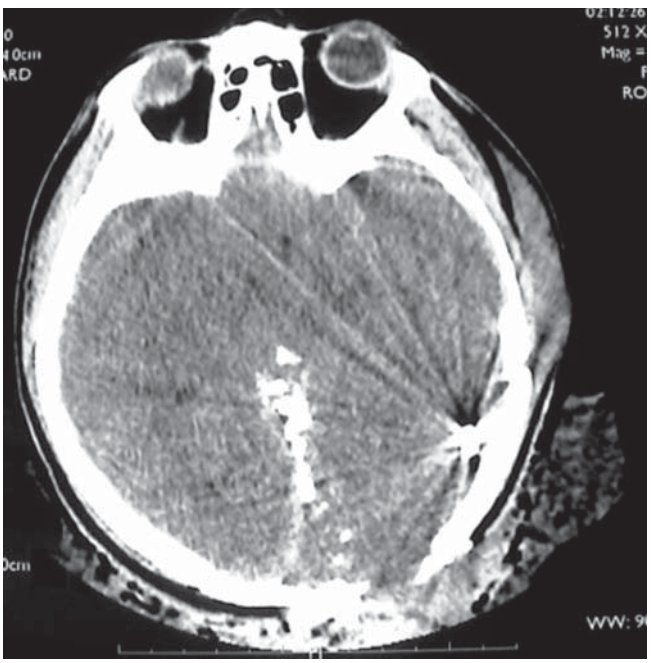


Rycina 5. *Pacjent W.S. Badanie TK – rana wlotowa w prawej okolicy skroniowej, widoczny kanał rany.*



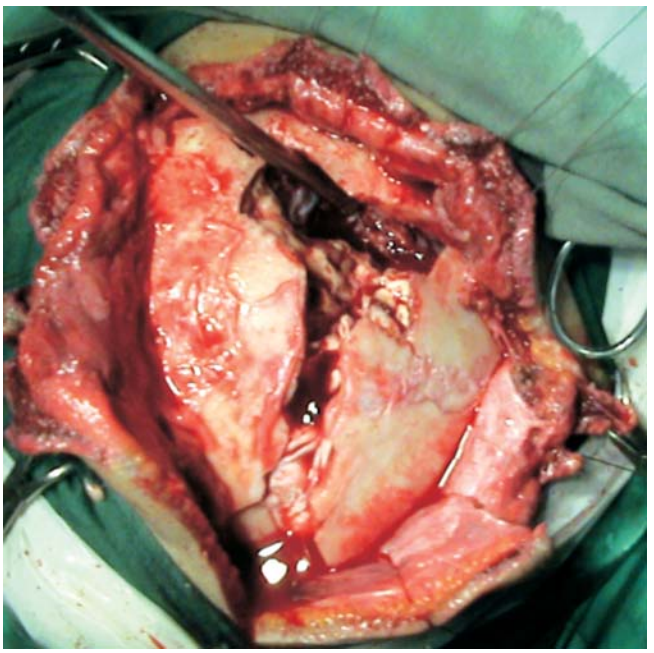
Rycina 6. *Chory W.S. Odłamy kostne zespolone kraniofiskami.*





Rycina 7. *Chory G.K. Badanie TK - kanał rany wlotowej.*

Rycina 8. *Chory G.K. Rozległa otwarta rana z widoczną tkanką mózgową.*



Rycina 9. *Chory G.K. Otwarte złamanie z ubytkiem kości czaszki.*

mózgu. Pocisk umiejscowiony przy zatoce strzałkowej ze względu na obfite krwawienie pozostawiono. Odłamy kostne zespolono kraniofiksami (ryc. 5, 6). Pacjent G.K. jako kierowca został postrzelony z broni myśliwskiej przez pijanego pasażera z tylnego siedzenia podczas demonstracji z broni. Chory został przyjęty do kliniki w stanie krytycznym (oddech kontrolowany, ciśnienie tętnicze 60/40 mm Hg, GCS 3, źrenice bez reakcji na światło. W okolicy potylicznej lewej stwierdzono otwarte złamanie kości z obficie krwawiącym wyciekiem tkanki mózgowej. W czasie zabiegu usunięto penetrujące do mózgu fragmenty kości i pocisku (ryc. 7, 8, 9). Dokonano hemostazy i zeszycia rany. Pacjent zmarł w pierwszej dobie od urazu. Charakterystykę kliniczną opisanych przypadków przedstawiono w tab. 1.

Omówienie

Przyczyny prowadzące do obrażeń postrzałowych czaszkowo-mózgowych w okresie pokoju są różne. W piśmiennictwie na pierwszym miejscu wymienia się samobójstwa, na drugim zabójstwa, a na 3, nieliczne przypadki, niewłaściwego obchodzenia się z bronią (11,

Tabela 1. Rany postrzałowe głowy.

L.przyp.	Wiek /Płeć	GCS	Źrenice	Rana wlotowa	Okoliczności	Typ broni	Leczenie operacyjne	GOS
1. G.T.	23/M	4	szerokie	przestrzał okolica ciemieniowa	samobójstwo	pistolet	opracowanie rany	1
2. B.A.	49/M	15	prawidł.	skroniowa prawa	samobójstwo 2x	pistolet do uboju bydła	opracowanie rany, pocisk usunięto	5
3. M.J.	39/M	3	szerokie	przestrzał skroniowa lewa	samobójstwo	Pistolet	nie operowany	1
4. W.S.	61/M	15	prawidł.	skroniowa prawa	samobójstwo	myśliwska	opracowanie rany, pocisk nie usunięty	4
5. G.K.	25/M	3	szerokie	ciemieniowa lewa	polowanie	myśliwska	opracowanie rany, pocisk usunięto	1

12). Kimberley i wsp. (11) w analizie ran postrzałowych głowy 387 przypadków (leczonych w latach 1988-2005) odnotowali: 203 samobójstwa (52%), 180 zabójstw (47%) i tylko 4 wypadki z bronią. Dominowali mężczyźni 343 przypadki. W przypadku samobójstw średnia wieku wynosiła 41,8 lat dla mężczyzn i 36,4 lat dla kobiet (44 przypadki). W 96% przypadków broń bezpośrednio przyłożono do głowy. Najczęściej strzał wykonywano w jamę ustną (50%), w okolicę podbródkową (19%), rzadziej w okolicę ciemienieniową i skroniową. To zdecydowanie odmiennie, niż w naszym skromnym materiale. Lokalizację skroniową stwierdziliśmy w 3 z 5 przypadków. Natomiast w przypadku zabójstw średnia wieku ofiar była niższa - 29,5 lat. W 59% przypadków strzał był oddany z odległości, a obrażenia obejmowały okolicę czołowa w 54%, okolicę ciemieniowa i skroniową w 23%, tył głowy w 14%, a postrzał w jamę ustną tylko w 5% przypadków. Poza głową w 25 % przypadków rany obejmowały klatkę piersiową. Kohlmeir i wsp. (12) analizowali materiał dotyczący ofiar samobójstw w stanie Texas w latach 1984-1998 (1703 przypadki). Wiek samobójców wahał się w szerokich granicach i wynosił od 11 do 93 lat, średnia 42,6 lat. W grupie tej było 1417 (83,2%) mężczyzn i 287 (16,8%) kobiet. Mężczyźni częściej od kobiet wykorzystywali broń myśliwską i karabin, odpowiednio 13,7% i 10,2%. Najczęściej jednak wybierano pistolet (87,4%). Rana wlotowa obejmowała głowę w 87,3%, klatkę piersiową w 14 % i jamę brzuszną tylko w 1,9%. Odmiennie niż w materiale Kimberley'a (12) dominującym miejscem przyłożenia pistolet była okolica skroniowa prawa 733 przypadki (51,5%) jama ustna w 20,6% i okolica czołowa w 8,7% przypadków. W doniesieniach wielu autorów wśród czynników prognostycznych decydujących o złym rokowania wymienia się: stan świadomości w skali GCS 3-5 punktów (śmiertelność 98%), brak reakcji źrenic na światło i/lub poszerzenie, tor pocisku przez dół tylny czaszki (śmiertelność 100%), typ centralny toru pocisku (śmiertelność 96%) i przezkomorowy ze śmiertelnością od 97% do 100% (3, 13, 15, 19). Stone i wsp. (20) w swojej pracy zwracają uwagę na znaczenie prognostyczne zaburzeń hemodynamicznych i oddechowych występujących w pierwszych minutach po postrzale. Autorzy analizowani wyniki leczenia w latach 1983-1992 (Chicago) 480 ofiar z penetrującymi postrzałowymi ranami głowy. Mężczyźni stanowili 90%, a kobiety 10% przypadków, średnia wieku 25,6 lat. Wszyscy pacjenci byli przywiezieni do szpitala przez służby paramedyczne, w tym 281 osób w ciągu 30 minut od zdarzenia. Autorzy stwierdzili, że po resuscytacji w miejscu postrzału tylko u 17% pacjentów stan uległ poprawie, u 65% nie zmienił się, a u 18% uległ pogorszeniu. U pacjentów z ciśnieniem skurczowym poniżej 90 mm Hg stwierdzono 62% zgonów. Jeszcze wyższą śmiertelność - 75% obserwowano u poszkodowanych z depresją oddechową. Tylko 4 (4%) pacjentów bez reakcji źrenic na światło przeżyło, ale trzech było w stanie wegetatywnym. Bardzo istotne znaczenie rokownicze według tych autorów ma rozległość obrażeń w badaniu TK. W cytowanym doniesieniu śmiertelność u pacjentów z obecnością krwiaka śródmózgowego, podtwardówkowego i krwawienie

podpajęczynówkowego wynosiła odpowiednio 35%, 50% i 65%. Natomiast w typie centralnym toru pocisku i przezkomorowym autorzy stwierdzili znacznie niższą śmiertelność 60%, w stosunku do podawanych wartości w piśmiennictwie. Najczęściej w piśmiennictwie autorzy podkreślają korelację pomiędzy zaburzeniami świadomości ocenianymi w skali GCS a śmiertelnością (3, 5, 13, 14, 15). Martins i wsp. (15) podzieli 265 pacjentów na 4 grupy według skali GCS. Wyniki przedstawiały się następująco (tab. 2).

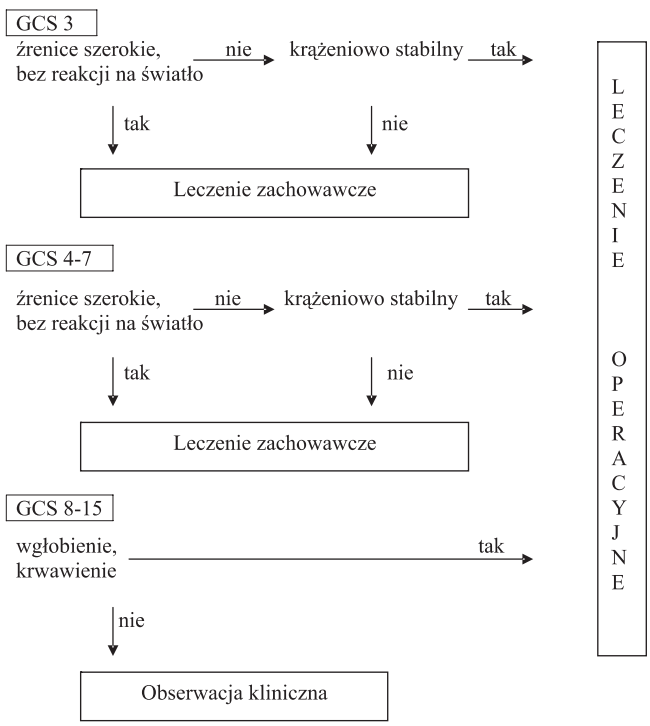
Tabela 2.

Grupy wg GCS	Liczba przypadków (%)	Śmiertelność (%)
A 13-15	59 (22,3)	10,7
B 9-12	32 (12)	25
C 6-8	49 (18,5)	71,5
D 3-5	125 (47,2)	98,5
Razem	265	

Podobną zależność pomiędzy GOS a GCS przedstawił Liebenberg i wsp. (14). Autorzy wyróżnili spośród 125 chorych 3 grupy w oparciu o skalę GCS. W grupie z GCS 3-5 śmiertelność wyniosła 56/57 (98%), z GCS 6-8 zgon stwierdzono u 20/31(64%) i z GCS 9-15 u 11 z 37 (40%) przypadków. Graham i wsp.(5) w retrospektywnej ocenie 100 ofiar postrzałów wyróżnili 4 grupy chorych: w GCS od 3 do 5 punktów było 58 (58%) pacjentów, od 6 do 8 punktów 8 (8%), od 9 do 12 punktów 12 (12%) i 15 punktów 22 (22%) pacjentów. Wyniki w skali GOS przedstawiały się następująco: GOS 1 - 60 (60%) przypadków, GOS 2 - 2 (2%), GOS 3 - 6 (6%), GOS4 - 20 (20%), GOS 5 - 13 (13%). Cytowani autorzy w podsumowaniu swoich doniesień podkreślają korelację pomiędzy oceną chorych w skali GCS a rokowaniem. Omawiając zagadnienie ran postrzałowych głowy nie można pominąć obrażeń spowodowanych bronią gazową. W USA rocznie rejestruje się ponad 30 tysięcy tych urazów (1).

Urazy spowodowane bronią gazowa lub nabojami ślepymi (zawierają czarny proch i nitrocelulozę) dotychczas były niedoceniane. Uważano bowiem, że rany z tego typu broni nie są śmiertelne (2). Okazało się jednak, że postrzały z bliskiej odległości mogą być śmiertelne. Gise i wsp. (6) wśród czynników uszkadzających wymieniają: ciśnienie gazu (100-200 barów), falę ciśnieniową (1200-1500 m/s), wysoką temperaturę do 1500 stopni C (oparzenia powłok skórnych i mięśni), karboksyhemoglobinę (CoHb), odma tkanek miękkich, a nawet zator powietrzny naczyń żylnych. Najczęściej pistolet ranni przykładali do prawej okolicy skroniowej. Stąd charakterystyczne było wieloodłamowe złamanie kości skroniowej z wgłobieniem i obecność pocisków wtórnych (2, 6).

Przed przystąpieniem do jakichkolwiek czynności diagnostyczno-leczniczych należy wdrożyć leczenie resuscytacyjne (3, 5, 13). Po postrzale w czasie od 2 do 5 minut wytwarza się czasowa jama pulsacyjna, która powoduje spadek pojemności wyrzutowej serca, wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, pogorszeniu ulega autoregulacja krążenia mózgowego, a przepływ mózgowy jest zredukowany do krytycznego poziomu (16, 22). W piśmiennictwie jest brak zgodności odnośnie kwalifikacji rannych do leczenia operacyjnego, dotyczy to szczególnie chorych z GCS od 3 do 5 punktów. Część autorów (3, 5) uważa, że pacjenci z GCS 3-5 powinni być leczenie zachowawczo. Semple i Domingo (19) zalecają leczenie zachowawcze u pacjentów z GCS poniżej 8 punktów z torem pocisku centralnym lub przezkomorowym, ponieważ zabieg operacyjny nie poprawia wyników leczenia (śmiertelność 90% do 100%). Natomiast Graham i wsp. (9) zaleca operację u pacjentów z GCS 3-5, jeżeli w badaniu TK stwierdza się obecność krwiaka z efektem masy (przemieszczenie linii środkowej 5-10 mm). Taką samą opinię podziela Stone i wsp. (20). Spośród 480 leczonych chorych u 150 (31%) przeprowadzono leczenie operacyjne drogą kraniotomii lub kraniektomii. Algorytm kwalifikacji chorych do leczenia operacyjnego przedstawia ryc. 10. Operację przeprowadzono w 55%



Rycina 10. *Algorytm kwalifikacji chorych do leczenia operacyjnegego, cyt wg 20.*

przypadkach w ciągu 6 godzin, a w 91% w ciągu 24 godz. Wyniki leczenia korelowały ze stanem rannych ocenianych w skali GCS i tak: 50% pacjentów przeżyło z GCS od 3 do 7, 90% z GCS 8-14 i 100% z GCS 15. Autorzy podkreślają dużą przydatność monitorowania ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ICP). Wynik leczenia był dobry, gdy leczeniem farmakologicznym ICP był poniżej 20 mmHg. Natomiast przy ICP powyżej 25 mmHg śmiertelność wynosiła 73%. Wczesne leczenie operacyjne rekomendują także Liebenberg i wsp. (14) - w ciągu 8 godzin oraz Zhang i wsp. (22) - w okresie 72 godzin. W piśmiennictwie przedmiotem dyskusji jest także, zakres radykalności opracowania rany postrzałowej. Pociski lub fragmenty kości tkwiące powierzchownie oraz tkankę martwiczą najlepiej usuwać metodą irrygacji, a ciała obce tkwiące w głębokich strukturach mózgu pozostawiać , bo odsetek infekcji jest niski (9, 13, 14, 15, 20, 22).

Podsumowanie

Rany postrzałowe głowy w okresie pokoju charakteryzują się wysoką śmiertelności, ponieważ strzał oddawany jest z bliskiej odległością. Wśród ofiar dominują młodzi mężczyźni. Najczęstszą przyczyną RPG są samobójstwa. Dwa czynniki prognostyczne negatywne najbardziej istotne, to: stan świadomości w skali GCS poniżej 5 punktów oraz typ centralny i przezkomorowy toru pocisku.

Piśmiennictwo

1. *Aslan S., Uzkeser M., Katirici Y., Cakir Z., Bilir O., Bilge F., Cakir M.:* Air guns. Toys or weapns? Am J Forensic Med. Pathol 2006, 27, 260-262
2. *Clarot F, Emmanuelle Vaza, Fre´de´rique Papinb, Be´ne´dicte Clina, Catherine Vicomtea, Bernard Proust:* Lethal head injury due to teargas cartridge gunshots Forensic Science International 137 (2003) 45-51
3. *Dosoglu M., Orakdogen M., Somay H., Ates O., Ziyal I.:* Civilian gunshot wounds to the head. Neurosurg. 1999, 45,3, 201-207
4. *Friedman W.A., M.D., David Peace:* A Gunshot Wound to the Head-The Case of Abraham Lincoln Surg Neurol 2000, 53, 511-15
5. *Graham T.W., Williams F.C., Harrington T., Spetzler R.F.:* Civilian gunshot wounds to the head: a prospective study. Neurosurgery 1990, 27, 696-700
6. *Giese A, Koops E, Lohmann F. Westphal M, Püschel K.:* Head injury by gunshots from blank cartridges. Surg. Neurol. 2002, 57, 268-77
7. *Jandial R. Reichwage B., Levy M., Duenas V., Sturdivan L.:* Ballistic for the Neurosurgeon. Neurosurg. 2008, 62, 472-480
8. *Kaufman H.H.:* Civilian gunshot wounds to the head. Neurosurg. 1993, 32, 962-964
9. *Kim T.W., MD, Jung-Kil Lee, MD, Kyung-Sub Moon, MD, Hyoung-Jun Kwak, MD, Sung-Pil Joo, MD, Jae-Hyoo Kim, MD, and Soo-Han Kim:* Penetrating Gunshot Injuries to the Brain J Trauma. 2007, 62, 1446-1451
10. *Kim K.A., Wang M.Y., McNatt S.A., Pinsky G.:* Vector analysis correlating bullet trajectory to outcome after through and through gunshot wound to the head: using imaging cues to predict fatal outcome. Neurosurg. 2005, 57 738-747
11. *Kimberley D.M., Wood L.E., Dimaio V.:* Shotgun wounds. A review of range and location as pertaining to manner of Heath. Am J Forensic Med. Pathol. 2007, 2, 99-102
12. *Kohlmeier R., McMahan C., Dimaio V.:* Suicie by firearms. A 15- Lear expirience. Am J Forensic Med. Pathol 2001, 22(4), 337-340
13. *Levy M.L.:* Outcome prediction following penetrating craniocerebral injury in a civilian population: aggressive surgical management in patients with admission Glasgow Coma Scale scores of 6 to 15. Neurosurg Focus 8 (1), 1999,1-6
14. *Liebenberg W.A., Demetriades A.K., Hankins M.; Hardwidge C., Hartzenberg B.H.:* Penetrating civilian cranicerebral gunshot wounds: a protocol of delayed sugery. Neurosurgery, 2005, 57, 293-299
15. *Martins R.S., Siqueira M.G., Santos M.T.S., Zanon-Collange N., Moraes O.J.S.:* Prognostic factors and treatment of penetrating gunshot wounds to the head. Surg Neurol 2003, 60, 98-104
16. *Oehmichen M., C. Meissner, H.G. Koenig:* Brain injury after survived gunshot to the head: reactive alterations at sites remote from the missile track. Forensic Science International 115 (2001) 189-197
17. *Oehmichena M., C. Meissnera, H.G. Königb, H.B. Gehl:* Gunshot injuries to the head and brain caused by low-velocity handguns and rifles A review Forensic Science International 146 (2004) 111-120
18. *Pabuscu Y., Bulakbasi* N., Kocao?lu M., Üstünsöz B., Tajfun C.:* A different approach to missile induced head injuries Computerized Medical Imaging and Graphics 27 (2003) 397-409
19. *Semple P.L., Domingo Z.:* Craniocerebral gunshot injuries in South Africa- a suggested management strategy. S Afr Med. J. 2001, 91, 2, 141-145
20. *Stone J., Terry L., Lynn F.:* Gunshot wounds to the Head in Civilian Practice. Neurosurg.1995, 37,6, 1104-1112
21. *Tsuei Y.S., Sun M.H., Lee H.D., Chiang M.Z., Leu C.H., Cheng W.Y., Shen C.C.:* Civilian gunshot wounds to the brain. J Chin Med. Assos. 2005, 68,3, 126-130
22. *Xiang Zhang MD, Sheng-Yu Yi MD, Wei-Ping Liu MD PhD, Zhi-Wen Zhang MD PhD Li-Gen Wang MD PhD, An-Min Li MD:* Principles for managing penetrating craniocerebral injuries caused by firearm missiles Journal of Clinical Neuroscience 1996, 3 (3), 229-233

Adres do korespondencji:
Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Rany postrzałowe kręgosłupa i rdzenia kręgowego. Opis przypadku.

Gunshot wounds to the spine. Case report.

Roman Jankowski[1], Stanisław Nowak[1], Ryszard Żukiel[1],
Tomasz Blok[1], Włodzimierz Paprzycki[2]

[1] *z Katedry i Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu*
kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Nowak

[2] *z Zakładu Neuroradiologii, Ośrodek Diagnostyki Obrazowej UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu*
kierownik: dr hab. med. Włodzimierz Paprzycki

Streszczenie

Liczba obrażeń postrzałowych kręgosłupa wykazuje stały wzrost. Celem pracy jest przedstawienie opisu przypadku rany postrzałowej kręgosłupa piersiowego i zagadnień związanych z postępowaniem diagnostyczno-leczniczym ran postrzałowych kręgosłupa i rdzenia kręgowego.

Summary

Incidence of gunshot injuries to the spine have still risen in the civilian population each year. We present a case of a man with spinal cord injury after gunshot wound to the thoracic spine. The paper include review of diagnosis methods and treatment of gunshot wounds to the spine.

Słowa kluczowe: kręgosłup, rana postrzałowa, złamania, uraz rdzenia kręgowego

Key words: spine, gunshot wound, fracture, spinal cord injury

Obrażenia kręgosłupa i rdzenia kręgowego w następstwie urazów postrzałowych występują najczęściej w odcinku piersiowym, chociaż do najcięższych uszkodzeń dochodzi w odcinku szyjnym kręgosłupa. O 13% do 17% każdego roku wzrasta ilość przypadków obrażeń kręgosłupa i rdzenia kręgowego w następstwie ran postrzałowych. Wypadki zazwyczaj mają miejsce w dni wolne od pracy, dotyczą osób płci męskiej, zwykle pomiędzy 15 a 34 rokiem życia (2, 3, 5).

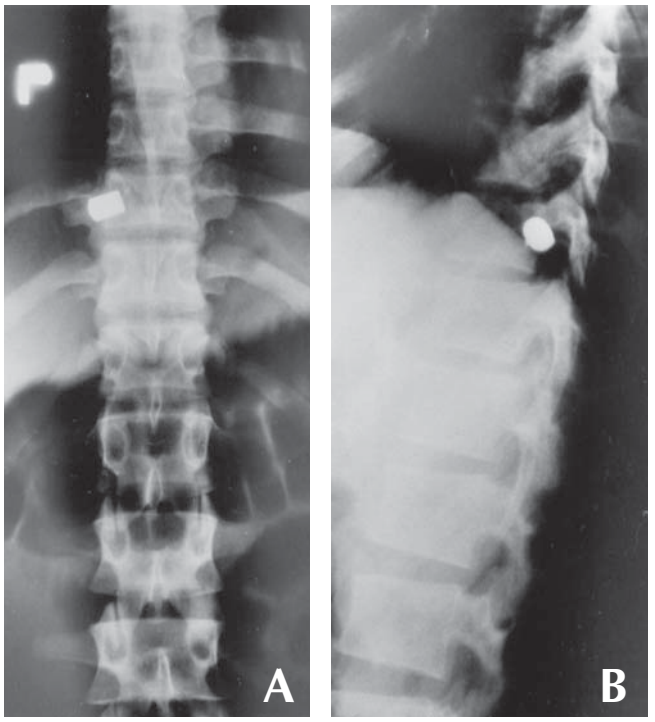
W okresie pokoju rany postrzałowe w większości przypadków pochodzą z broni o niskiej energii kinetycznej. Energia kinetyczna pocisku obliczana jest według wzoru $E = 1/2\ m\ V^2$ (E = energia kinetyczna, m = masa, V = prędkość początkowa). Do broni o niskiej energii kinetycznej pocisku zaliczane są pistolety i rewolwery ($v < 600$ m/s). Karabiny i karabinki charakteryzują się wysoką, początkową prędkością pocisku ($v > 600$m/s). Broń śrutowa ma niską prędkość pocisku, przekazuje jednak wysoka energię z powodu sumowania masy licznych oddzielających się fragmentów. Na uszkodzenie tkanek, przenikanie i umiejscowienie pocisku ma wpływ struktura pocisku. Zbudowany z ołowianego rdzenia pocisk połączony jest z innymi metalami w celu uzyskania pożądanej twardości. Materiałami pokrywającymi pocisk są miedź, mosiądz lub nikiel (3). Niegdyś pociski były tylko z ołowiu, który ma miejscowe i ogólnoustrojowe oddziaływanie toksyczne, chociaż już w XVI w. zaprzeczał temu Ambroise Pare (14). Rozpryskujące się pociski zwiększają obszar zranienia tkanek. Pocisk może być pokryty „płaszczem" częściowo lub całkowicie. „Płaszcz" to cienka metaliczna powłoka. Pocisk „półpłaszczowy" zwiększa uszkodzenie tkanek (3, 9).

Celem pracy jest przedstawienie opisu przypadku rany postrzałowej kręgosłupa i zagadnień związanych z postępowaniem diagnostyczno-leczniczym ran postrzałowych kręgosłupa i rdzenia kręgowego.

Opis przypadku

Chory lat 18, został przyjęty do Kliniki dnia 02.05.2004 roku, po okresie trzech dni po postrzeleniu pociskiem kalibru 9 mm. Doznał wielomiejscowych obrażeń. Stwierdzono uszkodzenie płuca lewego, przepony, śledziony, wątroby i trzonu kręgu Th10. Zdjęcia przeglą-

dowe kręgosłupa wykazały obecność pocisku w kręgu Th10. Pocisk utkwił w dolnej części trzonu kręgu Th10, tuż przy prawej nasadzie łuku (ryc. 1A, B). Natychmiast po urazie pacjent został przyjęty do oddziału chirurgii, gdzie w trybie pilnym opracowano ranę postrzałową i wykonano splenektomię. Po ustabilizowaniu podstawowych czynności życiowych chory został przekazany do naszej Kliniki. W badaniu neurologicznym stwierdzono porażenie wiotkie kończyn dolnych, osłabienie czucia powierzchniowego od poziomu łuków żebrowych oraz zatrzymanie moczu. Bezzwłocznie wykonano KT kręgosłupa, które potwierdziło obecność pocisku w kręgosłupie (ryc. 2). Badania MR nie można było wykonać ze względu na obecność ciała ferromagnetycznego w trzonie kręgu Th10 (pocisk). Dnia 6.05.2004 chorego operowano z dojścia tylno-bocznego, dokonując pedikulotomii Th10 prawostronnej z usunięciem pocisku. Stan kliniczny chorego bezpośrednio po zabiegu nie uległ zmianie. W badaniu MR śródrdzeniowo w odcinku Th8-Th10 uwidoczniono zmiany niedokrwienne (ryc. 3). Przebieg pooperacyjny był powikłany wystąpieniem stanów septycznych, chory wymagał kilkukrotnych nakłuć jamy opłucnowej z powodu obecności krwistego płynu (konsekwencja urazu płuca), doszło do infekcji układu moczowego i pojawienia się niedużej odleżyny na kości krzyżowej. Pacjent po zabiegu był uruchamiany, uzyskano poprawę neurologiczną, częściowy powrót czucia od poziomu Th10 i ślad ruchów czynnych w zakresie przywodzicieli uda lewego. Kontrolne badanie rtg połączenia piersiowo-lędźwiowego wykazało stabilność kręgosłupa (ryc. 4). Dnia 09.06.2004 chorego wypisano do oddziału rehabilitacji.

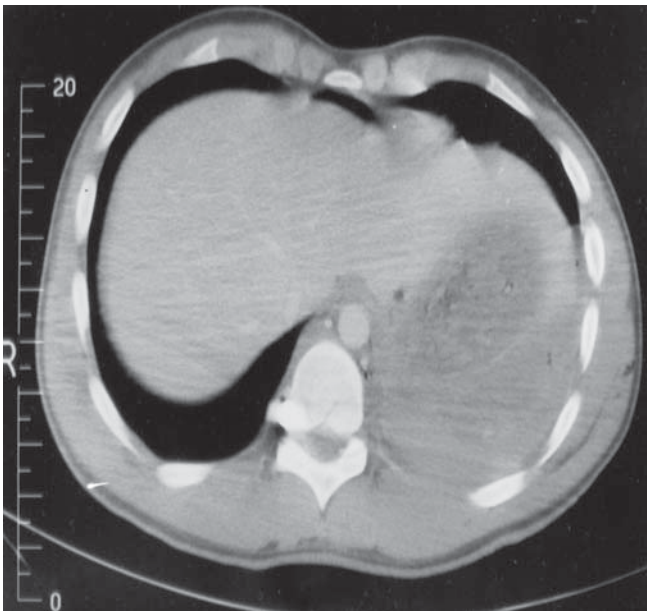


Rycina 1. *Zdjęcia rtg w projekcjach a-p (A) i bocznej (B) wykazują pocisk w dolnej części trzonu kręgu Th10 przy prawej nasadzie łuku.*

Dyskusja

Początkowe badanie kliniczne ludzi, którzy doznali rany postrzałowej kręgosłupa musi być ukierunkowane na obrażenia zagrażające życiu. Celem postępowania medycznego jest utrzymanie drożności dróg oddechowych, wydolnego oddechu i krążenia krwi. Do czasu stabilizacji oddechowo - krążeniowej ocena kręgosłupa i czynności rdzenia kręgowego jest drugoplanowa. Urazy kręgosłupa spowodowane postrzałem z broni palnej, o niskiej prędkości pocisku, są w aspekcie biomechaniki stabilne, ale odcinek szyjny kręgosłupa powinien być unieruchomiony kołnierzem ortopedycznym dopóki nie zostaną wykonane zdjęcia rentgenowskie (1, 2, 6).

Uszkodzenia współistniejące z ranami postrzałowymi kręgosłupa w zakresie szyi dotyczą dróg oddechowych, układu pokarmowego, naczyń krwionośnych szyjnych i kręgowych. Ranom postrzałowym odcinka piersiowego kręgosłupa towarzyszą zranienia płuc, serca, naczyń krwionośnych, przełyku, żołądka i dwunastnicy, natomiast ranom w odcinku lędźwiowo-krzyżowym kręgosłupa - obrażenia jelita cienkiego, okrężnicy, śledziony, wątroby, naczyń krwionośnych biodrowych. Współistniejące uszkodzenia jamy ustnej, gardła, jelit zwłaszcza okrężnicy związane są z dużym ryzykiem wystąpienia infekcji (3, 5, 9).

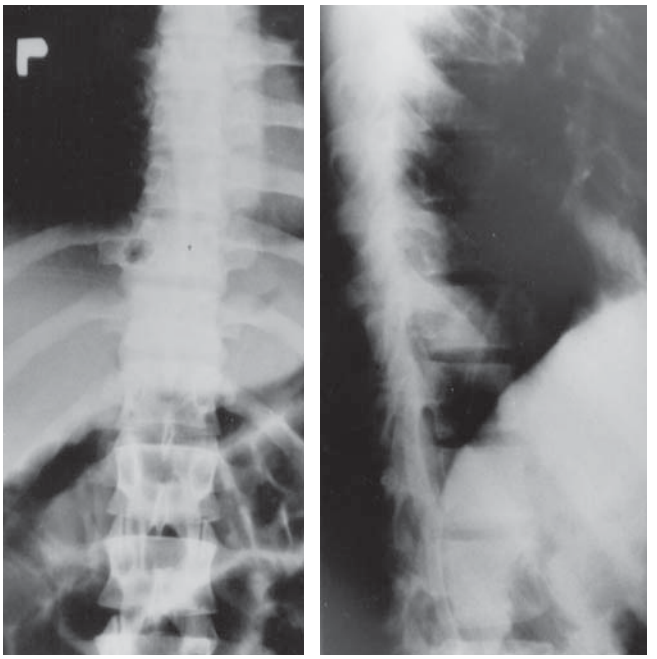


Rycina 2. *Badanie KT potwierdza obecność pocisku w trzonie kręgu Th10. Trzon kręgu jest uszkodzony z licznymi szczelinami złamań, a niewielki fragment kostny uległ przemieszczeniu do kanału kregowego.*

Rycina 3. *Badanie MR uwidacznia stan po postrzale trzonu kręgu Th10. Tylny zarys trzonu jest nieznacznie uwypuklony, w niewielkim stopniu uciska worek oponowy ale nie powoduje ucisku rdzenia kręgowego. Ognisko niejednorodnej intensywności sygnału w trzonie kręgu Th10 odpowiada pozostałym resztkom metalu z pocisku. Śródrdzeniowo na odcinku Th8-Th10 widoczne są ogniska hiperintensywne (zmiany niedokrwienne) w obrazach T2 zależnych.*

Wlot i wylot pocisku należy dokładnie określić. W miejscu wlotu rana jest bardziej rozfragmentowana, a okoliczne tkanki obrzęknięte. Konieczne jest oczyszczenie rany z ciał obcych (odzież), odkażenie rany i założenie opatrunku oraz podanie szczepionki przeciwtężcowej (2, 3, 12).

Badanie fizykalne kręgosłupa i czynności rdzenia kręgowego nie różnią się od badania w innych obrażeniach kręgosłupa. W badaniu palpacyjnym kręgosłupa określa się bolesność, patologiczną ruchomość wyrostków kolczystych. Należy ocenić czynności ruchowe, czuciowe, odruchy i napięcie mięśniowe (12).

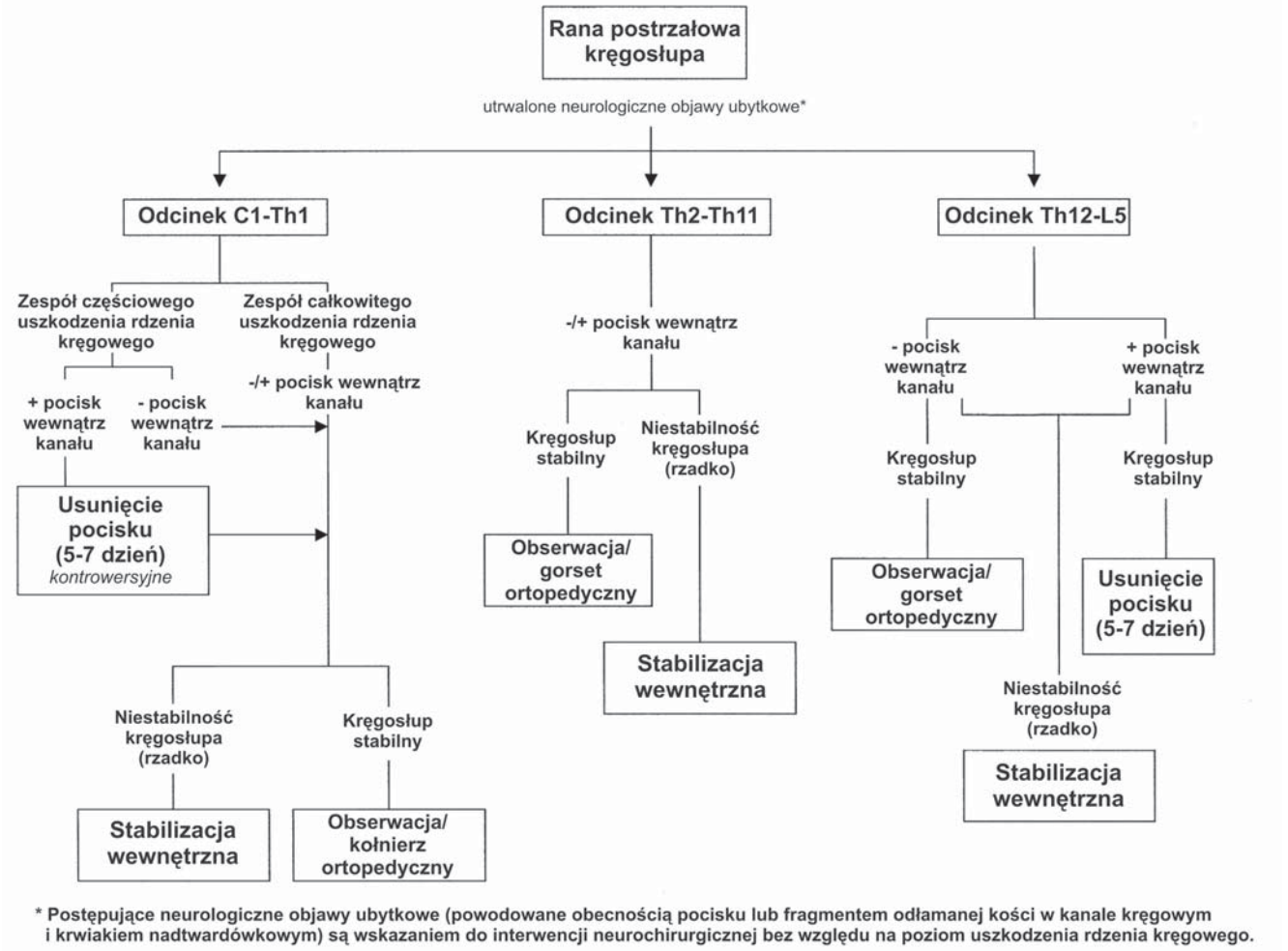


Rycina 4. *Zdjęcia rtg w projekcjach a-p (a) i bocznej (b) przedstawiają stan po usunięciu pocisku i zachowaną integralność struktur kostnych kręgosłupa w miejscu operacji.*

Przeglądowe zdjęcia rentgenowskie wykazują uszkodzenie struktur kostnych kręgosłupa, uwidaczniają obecność pocisku w kręgosłupie. Pocisk lub fragmenty pocisku mogą być umiejscowione w tkankach okołokręgosłupowych, dysku międzykręgowym, w strukturach kostnych, w kanale kręgowym. Oznaczenie ran wlotowych i wylotowych markerami radiograficznymi umożliwia prześledzenie drogi pocisku. Zdjęcia czynnościowe kręgosłupa szyjnego lub lędźwiowo-krzyżowego powinno być wykonane u chorych przytomnych, współpracujących przy badaniu, bez ubytkowych objawów neurologicznych, u których kwestionowana jest stabilność kręgosłupa. Można je wykonać po dwóch tygodniach od urazu, kiedy ustąpił ból i przykurcz mięśni (1, 3, 5, 12).

Badanie KT kręgosłupa pozwala na bardziej dokładne określenie umiejscowienia pocisku w kręgosłupie i kanale kręgowym. W badaniu tomografii komputerowej kręgosłupa cienkie warstwy (od 1mm do 3 mm) są przydatne do oceny integralności struktur kostnych. Obrazy KT często są niewyraźne z powodu artefaktów związanych z jego metalowymi komponentami. Wykonywanie badania MR kręgosłupa jest kontrowersyjne. Oddziaływanie pola magnetycznego na metalowy pocisk tkwiący w kanale kręgowym może prowadzić do nasilenia objawów uszkodzenia rdzenia kręgowego (2, 3, 12).

Diagnostyka innych okolic ciała obejmuje rtg klatki piersiowej (odma i krwawienie do jamy opłucnowej, niedrożność oskrzela, uszkodzenia serca i śródpiersia). W przypadku uszkodzenia narządów miąższowych jamy



Rycina 5. *Algorytm postępowania w ranach postrzałowych kręgosłupa wg Bono i Heary (3).*

brzusznej (śledziona, wątroba) i krwawienia do przestrzeni zaotrzewnowej konieczne jest wykonanie badania ultrasonograficznego (USG), KT jamy brzusznej, punkcji igłowej jamy otrzewnowej lub przestrzeni zaotrzewnowej. Objawy uszkodzenia naczyń krwionośnych są wskazaniem do badania angiograficznego i doraźnego zaopatrzenia krwawienia techniką wewnątrznaczyniową (założenie protezy naczyniowej) (2, 3, 5, 9).

Do najczęstszych powikłań zalicza się zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie struktur kostnych i więzadłowych kręgosłupa, ropnie kanału kręgowego. Antybiotykoterapia jest prowadzona przez 48 godzin do 72 godzin. W ranach postrzałowych powikłanych uszkodzeniem jamy ustnej, perforacją gardła, przewodu pokarmowego (zwłaszcza okrężnicy) antybiotyk o szerokim spektrum działania powinien być kontynuowany przez okres 7dni do 14 dni (3).

Podanie metylprednisolonu wg zaleceń National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS – II) lub deksametazonu nie poprawia w sposób znaczący stanu neurologicznego. U chorych, którzy otrzymali sterydy częściej występują powikłania z przewodu pokarmowego (krwawienie), spadek odporności i powikłania w gojeniu rany operacyjnej. Fehlings twierdzi, ze leki sterydowe nie powinny być stosowane (8).

Leczenie w przypadkach wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego z rany obejmuje opracowanie chirurgiczne rany przez wycięcie zdewitalizowanej skóry i przyległych tkanek. Obecność płynu mózgowo-rdzeniowego potwierdza badanie zawartości beta – 2 – transferazy. Zalecany jest drenaż lędźwiowy płynu mózgowo-rdzeniowego. W przypadkach przetrwałego płynotoku z rany konieczna jest plastyka opony twardej. U ofiar wypadków, u których nie występują objawy uszkodzenia rdzenia kręgowego i zachowana jest stabilność kręgosłupa stosuje się leczenie zachowawcze. Wskazaniem do operacji neurochirurgicznej jest pojawienie się ubytkowych objawów neurologicznych z powodu umiejscowionego wewnątrzkanałowo pocisku, przemieszczenia odłamanego fragmentu kostnego i obecności krwiaka

zewnątrzoponowego w kanale kręgowym. W przypadkach pozostawienia w ciele pocisku ołowiowego poziom ołowiu we krwi powinien być monitorowany. Zarówno wzrastający poziom ołowiu i zmiany hematopoetyczne w szpiku kostnym mogą być wskazaniem do usunięcia pocisku. Obecność objawów uszkodzenia rdzenia kręgowego jest wskazaniem do interwencji operacyjnej, która ma na celu usunięcie pocisku, odbarczenie kanału kręgowego i ewentualną stabilizację wewnętrzną kręgosłupa. Algorytm leczenia urazów w następstwie postrzałów kręgosłupa i rdzenia kręgowego przedstawił Bono i wsp. (3) (ryc. 5).

Obserwowana jest poprawa stanu neurologicznego po operacjach w odcinku lędźwiowym kanału kręgowego, czego nie zanotowano w odcinkach szyjnym i piersiowym. Jakkolwiek wykazano, że wczesna interwencja chirurgiczna nie poprawia stanu neurologicznego chorego to jednak czas, w którym interwencja operacyjna jest podjęta wpływa na częstość wystąpienia powikłań w trakcie leczenia. Wyższy odsetek powikłań występuje u chorych leczonych operacyjnie później niż po upływie tygodnia od urazu (2, 3, 9).

U pacjentów, którzy doznali urazu kręgosłupa i rdzenia kręgowego z powodu postrzału z broni palnej mogą wystąpić późne następstwa i powikłania. Intoksykacja ołowiem jest rzadkim powikłaniem. Objawami ołowicy są odczyny stawowe, w krążkach międzykręgowych, anemia, encefalopatia i neuropatie. Gdy poziom ołowiu w krwi obwodowej jest podwyższony, a biopsja szpiku wykazuje zmiany, to leczenie objawowe polega na podawaniu środków chelatujących. Ból o charakterze neuropatii zwykle występuje w uszkodzeniach stożka rdzeniowego i ogona końskiego. Ból nie ustępuje po usunięciu pocisku. Jego podłożem są patologiczne wyładowania w uszkodzonych neuronach rogów tylnych rdzenia kręgowego. Częściej dolegliwości bólowe są postrzegane u pacjentów leczonych operacyjnie niż zachowawczo. Neuropatyczna artropatia Charcot'a jest progresywną deformacją kręgosłupa. Występuje poniżej miejsca urazu i towarzyszy jej ból. Leczenie operacyjne obejmuje korekcję i stabilizację kręgosłupa przez przednie, tylne i łączone dostępy operacyjne. Przemieszczanie się pocisku w późnym okresie po urazie powodować może neurologiczne objawy ubytkowe (4, 7, 10, 11, 13).

Podsumowanie

Wskazaniem do operacji u chorych leczonych z powodu ran postrzałowych kręgosłupa i rdzenia kręgowego w trybie pilnym jest obecność płynotoku, ucisk struktur nerwowych, ubytkowe objawy neurologiczne powodowane obecnością pocisku lub fragmentów odłamanej kości w kanale kręgowym, krwiakiem nadtwardówkowym i niestabilnością kręgosłupa.

Wskazaniem do operacji w późnym okresie jest przemieszczanie pocisku, odczyn toksyczny, niestabilność kręgosłupa spowodowana operacją ze wskazań pilnych.

Piśmiennictwo

1. *Apfelbaum J.D., Cantril S.V., Waldman N.:* Unstable cervical spine without spinal cord injury in penetrating neck trauma. Am. J. Emerg. Med. 1999, 18, 55-57
2. *Barros T.E.P., Zigler J., Aito S., Lorenzo N.Di., Wing P.:* Gunshot wound to the spine. Spinal Cord 2001, 39, 541-544
3. *Bono Ch.M., Heary R.F.:* Gunshot wounds to the spine. Spine J. 2004, 4, 230-240
4. *Cagavi F., Kalayci M., Seckiner I., Cagavi Z., Gul S., Atasoy H.T., Demircan N., Acigos B.:* Migration of a bullet in the spinal canal. J. Clin. Neurosci. 2007, 14, 74-76
5. *Carroll C.M.:* Spinal cord injuries in Arkansas due to violence: 1980-1989. Spinal Cord 1997, 35, 341-348
6. *Cornwall E.E., Chang D.C., Bonar J.P.:* Thoracolumbar immobilization for trauma patients with torso gunshot wounds: is it necessary?. Arch. Surg. 2001, 136, 324-327
7. *Farooq M., Dhar S.A., Butt M.F.:* Last onset neurogenic claudication in a case of metallic intradural ballistic fragment. Joint Bone Spine 2007, 74, 187-189
8. *Fehlings M.G.:* Recommendations regarding the use of methylprednisolone in acute spinal cord injury: making sense out of the controversy. Spine 2001, 26, S56-S57
9. *Isiklar U.Z., Lindsey R.W.:* Gunshot wounds to the spine. Injury 1998,29, Suppl.1, S-A7-S - A12
10. *Jeffery J.A., Borgstein R.:* Case report of a retained bullet in the lumbar spinal canal with preservation of cauda equine function. Injury 1998, 29, 724-726
11. *Kafadar A.M., Kemerdere R., Isler C., Hanci M.:* Intradural migration of a bullet following spinal gunshot injury. Case report. Spinal Cord 2006, 44,326-329
12. *Rosenfeld J.V.:* Gunshot injury to the head and spine. J. Clin. Neurosci. 2002, 9, 9-16
13. *Vaccaro A.R., Silber J.S.:* Post-traumatic spinal deformity. Spine 2001, 26, S111-S118
14. *Viale G.L.:* Gunshot wounds to the head in the 16 th century. Neurosurgery 2005, 57, 1306-1315

Adres do korespondencji:
Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Tętniaki nawrotowe tętnic mózgowych po zabiegach embolizacji wewnątrznaczyniowej

Recurrent aneurysms of cerebral arteries after endovascular embolisation

Robert Juszkat, Piotr Czyżewski, Stanisław Nowak, Rafał Piestrzeniewicz

z Katedry i Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Nowak

Streszczenie

Autorzy poddają analizie grupę 111 chorych po kontrolnych badaniach angiograficznych, ze 193 embolizowanych metodą embolizacji klasycznej, w latach 2004-2006 w Klinice Neurochirurgii w Poznaniu.

Zaobserwowano 22 (19,8%) tętniaki nawrotowe. Ponowną embolizację zastosowano u 12 chorych. W grupie tej nie zanotowano powikłań. Wykazano zależność pomiędzy wielkością tętniaka, oraz stopniem embolizacji a częstością występowania tętniaków nawrotowych.

Summary

The authors analyze a group of 111 patients, who underwent control angiographic examinations, out of 193 patients who had undergone the procedure of classic embolization of the intracranial aneurysms in The Department of Neurosurgery in Poznań, between the years 2004 and 2006.

There were 22 (19,8%) recurrent aneurysms observed. Reembolizations were performed in 12 patients. There were no complications noted in this group.

Statistical correlation between the size of aneurysm, completeness of embolization and frequency of aneurysms recurrency was proved.

Słowa kluczowe: krwawienie podpajęczynówkowe, tętniaki wewnątrzczaszkowe, wewnątrznaczyniowa embolizacja tętniaków

Key words: subarachnoid haemorrhage, intracranial aneurysms, endovascular embolisation of aneurysms

Wstęp

Rozwój metod endowaskularnych w leczeniu tętniaków naczyń mózgowych nastąpił w latach 60 i 70-tych XX wieku, zapoczątkowany przez Lussenhopa, Velasqueza i Serbinienkę (19, 24).

Pierwsze embolizacje tętniaków wykonywano za pomocą balonów oraz spirali niezwiązanych (24). Zabiegi te obarczone były ryzykiem wielu powikłań występujących w trakcie przeprowadzania systemów przez naczynia, jak i bezpośrednio w momencie rozprężania w samym tętniaku. Dynamiczny rozwój technik embolizacyjnych nastąpił po roku 1988, kiedy po raz pierwszy zastosowano spirale odczepialne (16). W 1990 roku do embolizacji tętniaka mózgu użyto spirali elektrolitycznie uwalnianych GDC (Guglielmi Detachable Coils) firmy Boston Scientific (9, 10). Zastosowanie spirali odczepialnych w zdecydowany sposób zwiększyło bezpieczeństwo i skuteczność wewnątrznaczyniowych zabiegów wyłączenia tętniaków z krążenia. Zniwelowały one do minimum ryzyko ich migracji, oraz umożliwiły skuteczniejsze i dokładniejsze wypełnienie worka tętniaka.

Obecnie w wewnątrznaczyniowym leczeniu tętniaków naczyń mózgowych stosuje się trzy podstawowe systemy spirali: odczepiane hydrolitycznie, mechanicznie i hydraulicznie.

Wprowadzenie po 1999 roku nowych generacji spiral z „pamięcią kształtu", układających się przestrzennie w formację trójwymiarową 3D, rozszerzyło wskazania anatomiczne do leczenia endowaskularnego (8, 20). Ma to szczególnie znaczenie w przypadku niekorzystnego współczynnika worek/szyja oraz w dużych tętniakach, w których następuje stabilizacja zwojów (8, 20).

Za pomocą tych spiral można skutecznie i bezpiecznie embolizować tętniaki ze stosunkowo szeroką szyją. Natomiast wprowadzenie na rynek miękkich i bardzo cienkich spiral typu „soft", umożliwiło znacznie dokładniejsze i skuteczniejsze wypełnianie worka tętniaka, wyraźnie redukując ryzyko krwawień nawrotowych po embolizacji. Ujemną stroną stosowanych spiral, w przypadkach niekompletnie wypełnionych tętniaków, jest występowanie nieznacznego spadku ciśnienia w worku tętniaka, mimo znacznej redukcji przepływu w jego obrębie (27).

Celem embolizacji tętniaków naczyń mózgowych jest ich całkowite wyłączenie z krążenia i wyeliminowanie

możliwości ich ponownego krwawienia. Za kompletną embolizację tętniaka uważa się jego wypełnienie spiralami na poziomie 95-100% (26, 25). Skuteczne i całkowite wypełnienie worka tętniaka za pomocą odczepialnych spirali, w zależności od jego wielkości, szacuje się według różnych doniesień na poziomie 35-76% (16, 39, 30).

Jeszcze do niedawna, mimo zaawansowanych technologii, wskazania do embolizacji tętniaków z szeroką szyją, przekraczającą 50% średnicy worka tętniaka, były bardzo ograniczone. Wynikało to z dużego ryzyka zabiegu, związanego przede wszystkim z możliwością przemieszczenia się spirali do naczynia zaopatrującego, oraz niekompletnego wypełnienia spiralami worka tętniaka. Wg Brillstry i wsp. 17% embolizowanych małych tętniaków z wąską szyją ulega rekanalizacji, w porównaniu z 42 % z szeroką szyją (3). Natomiast wg Hayakawy rekanalizacja następuje aż w 87-90% tętniaków dużych i olbrzymich (12). Proporcje te mogą być jeszcze bardziej niekorzystne w przypadkach tętniaków krwawiących w porównaniu do tętniaków niemych (2). Obecnie w przypadkach tętniaków z szeroką szyją, z niekorzystnym stosunkiem tętniak/szyja (<1,5-2,0), stosowane są dwie techniki protekcji naczynia zaopatrującego, technika remodelingu balonowego oraz implantacja samorozprężalnego stentu (1, 2, 5, 7, 8, 13, 17).

Technika remodelingu balonowego polega na wprowadzeniu do worka tętniaka mikrocewnika, poprzez który wprowadzane są odczepialne spirale oraz drugiego cewnika balonowego usytuowanego w naczyniu w miejscu odejścia tętniaka, wprowadzanego najczęściej poprzez przeciwległy dostęp udowy. Rozprężony pod niewielkim ciśnieniem lateksowy balon zabezpiecza naczynie przed migracją uwalnianych spiral. Ten sposób zaopatrzenia tętniaka po raz pierwszy opisany został 1997 roku przez Moreta i współautorów (21).

Wielu autorów donosi o skuteczności tej metody w przypadkach tętniaków z niekorzystnym stosunkiem worek tętniaka/szyja, jakkolwiek zabiegi te mogą być nieefektywne w przypadkach tętniaków z bardzo szeroką szyją (5, 17, 18).

Inną stosowaną techniką w przypadkach tętniaków z szeroką szyją, tętniaków wrzecionowatych oraz olbrzymich, jest implantacja samorozprężalnych nitynolowych stentów przeznaczonych wyłącznie do naczyń mózgowych (8, 2, 14). Zastosowanie stentów w leczeniu tętniaków naczyń mózgowych niesie za sobą wielorakie korzyści. Przede wszystkim zabezpieczają one naczynie zaopatrujące tętniaka przed migracją spirali w przypadku szerokiej szyi, a także umożliwiają dokładniejsze wypełnienie dużych i olbrzymich tętniaków (8). Stenty mózgowe znalazły zastosowanie przede wszystkim w tętniakach niekrwawiących, z uwagi na konieczność przygotowania farmakologicznego chorego, w celu protekcji przeciwzakrzepowej w obrębie stentu (8). Mimo powszechnego stosowania leczenia przeciwpłytkowego, ryzyko powikłań zakrzepowych jest dość znaczne i wynosi 4-13% (15).

Cel pracy

Celem pracy była ocena częstości występowania tętniaków nawrotowych w kontrolnych, odległych badaniach angiograficznych, u chorych z przebytym krwawieniem podpajęczynówkowym oraz identyfikacja czynników mających wpływ na powstawanie tętniaków nawrotowych.

Materiał

Od stycznia 2004 do lipca 2006 r. w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu wykonano 286 zabiegów wewnątrznaczyniowej embolizacji tętniaków naczyń mózgowych. Wśród nich, 235 zabiegów wykonano u pacjentów po przebytym krwawieniu oponowo-mózgowym. Z badania wyłączono pacjentów z tętniakami wrzecionowatymi, pacjentów, którzy trafili na leczenie po 30 dobie od początku objawów klinicznych krwawienia oraz pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni z powodu krwawienia podpajęczynówkowego endowaskularnie lub chirurgicznie. U 215 chorych po świeżym krwawieniu podpajęczynówkowym, z tętniakami workowatymi, zaplanowano zabieg wewnątrznaczyniowej embolizacji. Skuteczne embolizacje przeprowadzono u 209 chorych. U sześciu wykonanie zabiegu okazało się niemożliwe: u 4 z nich nie udało się umieścić mikrocewnika w worku tętniaka, natomiast u 2 nie udało się wprowadzić spirali do worka tętniaka.

Analizą objęto 193 chorych leczonych za pomocą embolizacji klasycznej. Z opracowania wyłączono 16 chorych leczonych za pomocą embolizacji z zastosowaniem samorozprężalnego stentu. Kontrolnemu badaniu angiograficznemu po 6-12 miesiącach poddano 111 (57,5%) ze 193 chorych, ze 111 tętniakami leczonych za pomocą klasycznej embolizacji. Spośród 82 chorych, u których zastosowano klasyczną embolizację, wykonanie badań kontrolnych nie było możliwe z następujących powodów: zgonu u 26 chorych, stanu wegetatywnego u 11 chorych, złego stanu neurologicznego u 24 chorych (stopień III w GOS) oraz nieznanych u pozostałych 21 chorych.

Metodyka

Ocena angiograficzna skuteczności embolizacji

Technicznej oceny embolizacji dokonywano na podstawie trzystopniowej skali (tab. 1) opisanej przez Roya (23).

Embolizację uważano za całkowitą, gdy worek tętniaka wraz z szyją nie wykazywały napływu krwi w angiografii kontrolnej. Szyja resztkowa oznaczała przepływ w zakresie szyi tętniaka, bez śladu napływu krwi do worka

tętniaka. Natomiast embolizację uznawano za niepełną, gdy w zakresie szyi i worka tętniaka stwierdzano przepływ krwi cieniującej.

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia embolizacji tętniaka.

Klasa	Embolizacja
1	Całkowita
2	Szyja resztkowa
3	Niepełna

Badania kontrolne oraz ocena tętniaków nawrotowych

Wszystkim chorym zalecono kontrolne badania angiograficzne w okresie 6-12 miesięcy po zabiegu embolizacji tętniaka. W przypadku chorych, u których w angiografii wykonanej bezpośrednio po zabiegu stopień wypełnienia tętniaka uznano za całkowity, badania kontrolne wykonywano po 12 miesiącach od embolizacji.

Chorzy, u których embolizację oceniono jako niecałkowitą (resztkowa szyja lub embolizacja niepełna), kontrolnym badaniom poddani zostali po 6 miesiącach. Za nawroty tętniaków uznawano następujące sytuacje:

1. przy pierwotnie całkowitej okluzji tętniaka, w badaniu kontrolnym wypełniała się krwią cieniującą szyja tętniaka

2. przy pierwotnie całkowitej okluzji tętniaka, w badaniu kontrolnym wypełniał się krwią cieniującą worek tętniaka

3. przy pierwotnej szyi resztkowej, w badaniu kontrolnym wypełniał się krwią cieniującą worek tętniaka

4. przy pierwotnie niepełnej embolizacji, badanie kontrolne ujawniło kompresję spiral bez powiększenia wymiaru tętniaka

5. przy pierwotnie niepełnej embolizacji, badanie kontrolne ujawniło wzrost średnicy tętniaka.

Jeżeli przynajmniej jeden z wyżej wymienionych warunków był spełniony, rozważano powtórny zabieg embolizacji z dołożeniem spiral. Decyzję o powtórnej embolizacji podejmowano indywidualnie, na podstawie stanu ogólnego chorego, możliwości technicznych dołożenia spiral oraz zgody chorego.

Metody statystyczne

Zmienne ciągłe przedstawiono jako średnia arytmetyczna +/- odchylenie standardowe, zmienne kategorialnie, jako liczbę i odsetek obserwowanych przypadków.

W analizie jednowymiarowej zastosowano test t-Studenta, test Chi^2, test Chi^2 dla trendu liniowego a zmiennych powiązanych zastosowano test Chi^2 (test McNemara) (28, 6). Dla zmiennych, których rozkład odbiegał istotnie od rozkładu normalnego zastosowano test U Manna-Whitney`a (28).

W obliczeniach wykorzystano arkusz kalkulacyjny Microsoft Excel 2003 oraz programy statystyczne GraphPad Instant v.3.06 i CSSx Statistica v.7.1.

Wyniki

Spośród analizowanych w badaniu kontrolnym 111 chorych ze 111 tętniakami, zaobserwowano 22 tętniaki nawrotowe (19,8%): 5 w przypadku tętniaków małych, 10 w przypadku tętniaków średnich oraz 7 w przypadku tętniaków dużych.

Nawroty zaobserwowano w 5 z 45 tętniaków małych, w 10 z 48 tętniaków średnich oraz w 7 z 18 tętniaków dużych (tab. 2).

Wykazano istotny związek pomiędzy częstością rekanalizacji tętniaka, a jego wymiarem (chi^2=6,297; p=0,043).

Wykazano również istotność trendu liniowego pomiędzy odsetkiem tętniaków nawrotowych, a rozmiarem tętniaków (chi^2_{trend}=6,026; p=0,014).

Spośród 22 tętniaków nawrotowych, 7 było pierwotnie zembolizowanych całkowicie, natomiast w przypadku pozostałych 15 embolizacja pierwotna była niecałkowita (szyja resztkowa lub embolizacja niepełna). Wśród 89 tętniaków bez nawrotów, 75 tętniaków było pierwotnie zembolizowanych całkowicie, natomiast pozostałych 14 niecałkowicie (tab. 3).

Wykazano istotny związek pomiędzy stopniem embolizacji a częstością nawrotów tętniaków (OR=11,5; 95% CI, 3,96-33,2; p<0,0001).

Embolizacja niecałkowita wiązała się z częstszym występowaniem tętniaków nawrotowych.

Tabela 2. Tętniaki nawrotowe n =111

Rozmiar tętniaka	Ilość tętniaków nawrotowych (%)	Ilość tętniaków bez nawrotu (%)	suma
≤ 5 mm	5 (11,1)	40 (88,9)	45
6-10 mm	10 (20,8)	38 (79,2)	48
>10 mm	7 (38,9)	11 (61,1)	18
suma	22	89	111

Tabela 3. Tętniaki nawrotowe n=111

Pierwotny wynik embolizacji	Ilość tętniaków nawrotowych (%)	Ilość tętniaków bez nawrotu (%)	suma
całkowita	7 (8,5)	75 (91,5)	82
niecałkowita (szyja resztkowa + niepełna)	15 (51,7)	14 (48,3)	29
Suma	22	89	111

Powtórne embolizacje

Na powtórny zabieg embolizacji zdecydowano się w przypadku 12 spośród 22 chorych z tętniakami nawrotowymi (54,5%). U pozostałych 10 chorych powtórnych zabiegów nie wykonano z powodu niewielkiego stopnia rekanalizacji, dużego ryzyka dołożenia spiral, bądź z powodu braku zgody ze strony chorego. W przypadku 10 z 12 leczonych powtórnie chorych, dołożono kolejne spirale uzyskując w 6 przypadkach całkowitą embolizację.

U pozostałych dwóch, z powodu niekorzystnego stosunku resztkowego tętniaka do jego szyi, zastosowano samorozprężalne stenty Leo (ryc. 1).

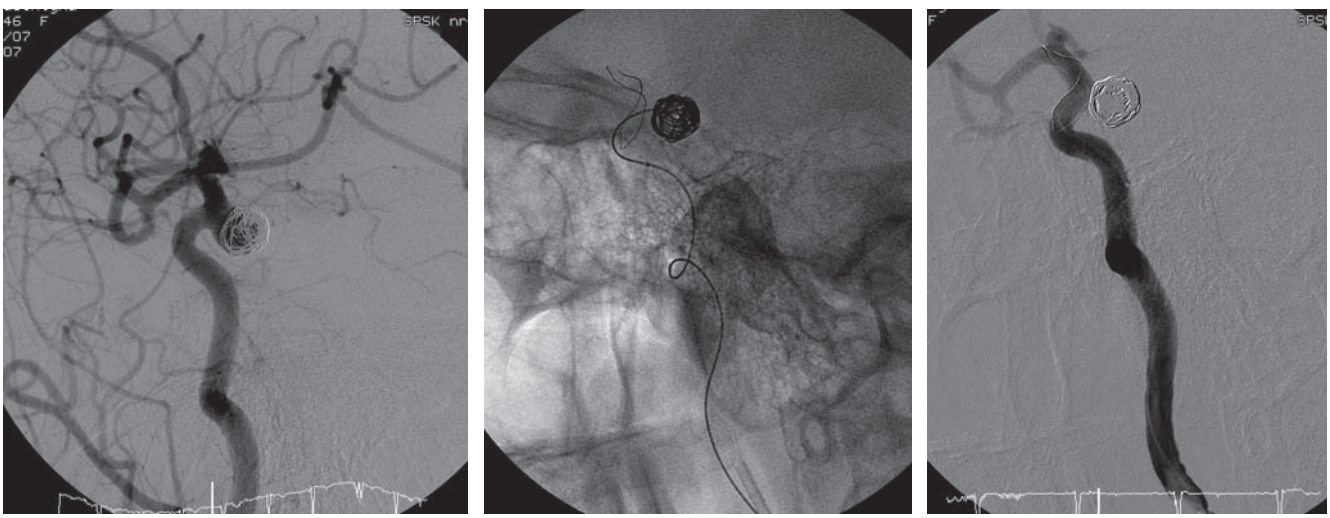
W jednym przypadku zastosowano stent o wymiarze 3,5 x 18 mm, w drugim 3,5 x 25 mm. Oba przypadki dotyczyły rekanalizacji tętniaków zlokalizowanych na tętnicy szyjnej wewnętrznej. Chorzy otrzymali pełne przygotowanie przeciwpłytkowe: tiklopidynę w dawce 2x 250 mg oraz kwas acetylosalicylowy w dawce 150 mg przez 3 dni przed zabiegiem. W przypadku obu zabiegów wszczepiono stent, a następnie poprzez oczko stentu do worka tętniaka wprowadzono mikrocewnik oraz wykonano embolizacje spiralami.

We wszystkich 12 zabiegach nie zanotowano powikłań. Dziesięciu chorych z tętniakami nawrotowymi, u których nie wykonano embolizacji, poddanych zostało szczegółowym badaniom kontrolnym w okresie 3-6 miesięcy.

Omówienie

Stopień embolizacji, poza istotnym znaczeniem w prewencji krwawienia nawrotowego, ma tez istotny związek z nawrotami embolizowanych tętniaków, a co za tym idzie, z powtórnym leczeniem. Uważa się, ze czynnikami wpływającymi na nawroty tętniaków są: embolizacja tuż po świeżym krwawieniu podpajęczynówkowym, rozmiar tętniaka, szerokość szyi tętniaka, niecałkowita embolizacja pierwotna (szyja resztkowa bądź embolizacja niepełna) oraz długość okresu kontrolnego (22). Tętniaki duże, powyżej 10 mm, wiążą się z większym ryzykiem rekanalizacji. Także szerokość szyi wykazuje związek z częstością nawrotów tętniaków (22). Raymond i wsp. wykazali związek pomiędzy wymiarem szyi powyżej 4 mm a częstszym występowaniem nawrotów tętniaków (22).

Z badań ISAT wynika, że większy odsetek nawrotów jest związany z lokalizacją tętniaków na tętnicy łączącej tylnej (4). Raymond i wsp. ocenili częstość występowania tętniaków nawrotowych na 33,6% wszystkich embolizacji, przy czym nawroty 20,7% wszystkich embolizacji,



Rycina 1. *Embolizacja uzupełniająca tętniaka nawrotowego po założeniu stentu do tętnicy szyjnej wewnętrznej prawej.*

ocenili jako nawroty znaczące (22). Odsetek nawrotów całkowitych rośnie w przypadku pierwotnie niecałkowitych embolizacji (40,1% dla szyi resztkowej oraz 51,1% dla tętniaków resztkowych) (22).

W przedstawianej analizie, do wystąpienia tętniaków nawrotowych doszło u 19,8% skontrolowanych pacjentów, leczonych za pomocą klasycznej embolizacji.

Największy odsetek nawrotów tętniaków w badaniu kontrolnym po 6-12 miesiącach pojawił się w przypadku tętniaków powyżej 10 mm – aż u 38,9% z nich doszło do rekanalizacji. Natomiast w przypadku tętniaków małych, do nawrotów doszło w przypadku 11,1% skontrolowanych tętniaków. Wykazano istotny związek pomiędzy częstością rekanalizacji tętniaka a jego wymiarem (p=0,043).

Związek pomiędzy stopniem embolizacji pierwotnej, a częstością rekanalizacji także został potwierdzony w prezentowanej analizie. Embolizacja niecałkowita wiązała się z częstszym występowaniem tętniaków nawrotowych (p<0,0001).

Pomimo ponad trzydziestoprocentowego odsetka tętniaków nawrotowych, częstość wykonywania powtórnych zabiegów jest niższa i wg ISAT wynosi jedynie 9% (22). Z badania jednoośrodkowego wynika, że częstość ta może być jeszcze niższa – 4,7% (11). Wiąże się to z tym, że mniej niż 50% nawrotów tętniaków uważana jest za nawroty wymagające ponownego leczenia (4). Uważa się, że część tętniaków nawrotowych jest stabilna i prawdopodobieństwo ich powiększenia lub ponownego krwawienia jest bardzo małe (4).

W przedstawianej analizie do nawrotów tętniaków doszło w przypadku 22 ze 111 (19,8%) chorych poddanych badaniom kontrolnym. Natomiast na powtórną embolizację zdecydowano się jedynie u 12 (54,5%) spośród 22 z nich. W przypadku pozostałych dziesięciu (45,5%) uznano, że stopień rekanalizacji jest niewielki bądź powtórna embolizacja niesie ze sobą zbyt duże ryzyko.

Z badania ISAT wynika, że czynnikami prognozującymi ponowne leczenie tętniaków są: młodszy wiek, duży rozmiar tętniaka oraz niecałkowita embolizacja pierwotna (4). Jakkolwiek związek rozmiaru tętniaka oraz pierwotnego stopnia embolizacji z koniecznością ponownych zabiegów jest zrozumiały, tak związek młodego wieku z częstością ponownego leczenia jest niejasny (4).

Jednak badanie ISAT dotyczyło wyłącznie embolizacji klasycznej, nie obejmowało technik protekcji naczynia takich jak remodeling balonowy i stenty. Zastosowanie wyżej wymienionych metod pozwala na embolizację całkowitą tętniaków o morfologii sprzyjającej niecałkowitemu wypełnieniu worka spiralami. Ponieważ embolizacja niecałkowita jest czynnikiem predestynującym tętniaki do nawrotów, większy odsetek embolizacji całkowitych powinien przyczynić się do zmniejszenia częstości tętniaków nawrotowych. Stenty oraz remodelling balonowy w naczyniach mózgowych powszechnie stosuje się od niedawna. Brak zatem danych na temat długoterminowych (kilkunasto – i kilkudziesięcioletnich) wyników leczenia z zastosowaniem tej techniki. Obecnie nieznana jest historia naturalna oraz częstość powikłań odległych, leczenia tętniaków za pomocą embolizacji z zastosowaniem stentów. Dopiero wieloośrodkowe, długoterminowe badania pokażą na przestrzeni lat skuteczność i trwałość stosowanych technik endowaskularnych, w leczeniu pękniętych tętniaków wewnątrzczaszkowych. Co więcej, nieustanny rozwój tych technik wymagał będzie przeprowadzania coraz to nowych badań oraz dostosowania standardów postępowania w leczeniu tego rodzaju anomalii naczyń mózgowych.

Wnioski

1. Tętniaki nawrotowe występują u ok. 20% embolizowanych chorych

2. Na częstość ich występowania mają wpływ: wielkość embolizowanego tętniaka oraz niecałkowita embolizacja pierwotna.

Piśmiennictwo

1. *Alfke K., Straube T., Dorner L. et al.:* Treatment of intracranial broad-neck aneurysms with a new self-expanding stent and coil embolization. AJNR Am. J. Neuroradiol., 2004, 25, 584-591
2. *Benitez R.P., Silva M.T., Klem J. et al.:* Endovascular occlusion of wide-necked aneurysms with a new intracranial microstent (Neuroform) and detachable coils. Nerosurgery, 2004, 54, 1359-1368
3. *Brillstra E.H., Rinkel G.J., van der Rooij W.J. et al.:* Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: A systematic review. Stroke, 1999, 30, 470-476
4. *Campi A., Ramzi N., Molyneux A.J. et al.:* Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Stroke, 2007, 38, 1538-1544
5. *Cotier J.P., Pasco A., Gallas S. et al.:* Utility of balloon asisted Guglielmi Detachable Coiling in the treatment of 49cerebral aneurysms. A retrospective, multicenter study. AJNR Am. J. Neuroradiol., 2001, 22, 345-351
6. *Domański C., Pruska K.:* Nieklasyczne metody statystyczne. PWE. Warszawa 2000
7. *Dos Santos Souza M.P., Agid R., Wilinsky R.A. et al.:* Mikrostent-assisted coiling for wide-necked intracranial aneurysms. Can. J. Neurol. Sci., 2005, 32, 71-81
8. *Fiorella D., Albuquerque F., Han P. et al.:* Preliminary experience using the Neuroform Stent for treatment of cerebral aneurysms. Neurosurgery, 2004, 54, 6-16
9. *Flett L.M., Chandler C.S., Giddings D. et al.:* Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Menagment strategies and clinical outcomes in a regional neuroscience center AJNR Am. J. Neuroradiol., 2005, 26, 367-372
10. *Friedman J.A., Nichols D.A., Meyer F.B. et al.:* Guglielmi Detachable Coil treatment of ruptured saccular cerebral aneurysms: retrospective review of a 10-year single center experience. AJNR Am. J. Neuroradiol., 2003, 24, 526-533

11. *Gallas S., Pasco A., Cottier J. et al.:* A multicenter study of 705 ruptured intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. AJNR Am. J Neuroradiol., 2005, 26, 1723–1731
12. *Hayakawa M., Murayama Y., Duckwiler G.R. et al.:* Natural history of the neck remnant of a cerebral aneurysm treated with the Guglielmi detachable coil system. J. Neurosurg., 2000, 93, 561-568
13. *Henkes H., Bose A., Felber S. et al.:* Endovascular coil occlusion of intracranial aneurysms assisted by a novel self-expandable nitinol microstent (Neuroform). Intervent. Neuroradiol., 2002, 8, 107-119
14. *Juszkat R., Majewski T., Kociemba W. et al.:* Leczenie mnogich tętniaków wewnątrz- i zewnątrzczaszkowych za pomocą różnych technik endowaskularnych. Neuroskop, 2006, 8, 112-117
15. *Kis B., Weber W., Berlit P. et al.:* Elective treatment of saccular and broad-necked intracranial aneurysms using a closed-cell nitinol stent (Leo). Neurosurgery, 2006, 58, 443-451
16. *Lasek W., Serafin Z., Strześniewski P. et al.:* Endovascular treatment of intracranial aneurysms with the use of detachable coils – own experience. Pol. J. Radiol., 2004, 69, 62-67
17. *Lubicz B., Leclerc X., Gauvrit J.Y. et al.:* Hyperform remodeling – balloon for endovascular treatment of wide- neck intracranial aneurysms. AJNR Am. J. Neuroradiol., 2004, 25, 1381-1383
18. *Lubicz B., Leclerc X., Levinier M. et al.:* Retractable self-expandable stent for endovascular treatment of wide – necked intracranial aneurysm: preliminary experience. Neurosurgery, 2006, 58, 1-6
19. *Lussenhop A.J., Velazquez A.C.:* Observations on the tolerance of intracranial arteries to catheterization. J. Neurosurg., 1964, 21, 85-91
20. *Malek A.M., Higashida R.T., Phatouros C.C. et al.:* Treatment of an intracranial aneurysm using a new three-dimensional-shape Guglielmi Detachable Coil: Technical case report. Neurosurgery, 1999, 44, 1142-1145
21. *Moret J., Cognard C., Weill A. et al.:* Reconstruction technique in the treatment of wide-neck intracranial aneurysms: Long-term angiographic and clinical results – Apropos of 56 cases (in French). J. Neuroradiol., 1997, 24, 30-44
22. *Raymond J., Guilbert F., Weill A. et al.:* Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. Stroke, 2003, 34, 1398–1403
23. *Roy D., Milot G., Raymond J.:* Endovascular treatment of unruptured aneurysms. Stroke, 2001, 32, 1998-2004
24. *Serbinienko F.A.:* Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. J. Neurosurg., 1974, 41, 125-145
25. *Służewski M., Menovsky T., van Rooij W. et al.:* Coiling of very large or giant cerebral aneurysm: long-term clinical and serial angiographic results. Am. J. Neuroradiol., 2003, 24, 257-262
26. *Sluzewski M., van Rooij W., Rinkel G. et al.:* Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysm with detachable coils: long-term clinical and serial angiographic results. Neuroradiology, 2003, 227, 720-724
27. *Sonteberg A., Sonteberg W., Rappe A. et al.:* Effect of Guglielmi detachaible coils on intraaneurysmal flow: experimental study in canines. Am. J. Neuroradiol., 2002, 23, 288-294
28. *Stanisz A.:* Przystępny kurs statystyki z wykorzystaniem programu STATISTICA PL na przykładach z medycyny. C.H. Beck Kraków 2000
29. *Szajner M., Szczerbo-Trojanowska M.:* Ocena wyników przeznaczyniowego leczenia tętniaków wewnątrzczaszkowych przy użyciu elektroodczepialnych spiral GDC. Pol. Przegl. Rad., 2002, 67, 10-14
30. *Vinuela F., Duckwiler G., Mowad M.:* Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: preoperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. J. Neurosurg., 1997, 86, 475-482

Adres do korespondencji:
Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Nawrotowe krwawienie podpajęczynówkowe z tętniaka tętnicy szyjnej wewnętrznej u pacjentki leczonej z powodu tocznia rumieniowatego. Opis przypadku.

Recurrent subarachnoid hemorrhage caused by cervical artery aneurysm in a patient with systemic lupus erythematosus. Case report.

Sławomir Smól[1], Stanisław Nowak[1], Robert Juszkat[1], Jakub Moskal[1], Wojciech Kociemba[2], Janusz Szymaś[3]

[1] *z Katedry i Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Nowak*

[2] *z Zakładu Neuroradiologii, Ośrodek Diagnostyki Obrazowej UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu kierownik: dr hab. med. Włodzimierz Paprzycki*

[3] *z Pracowni Patomorfologii Neurochirurgicznej Katedry Patomorfologii Klinicznej UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu kierownik: prof. dr hab. med. Janusz Szymaś*

Streszczenie

W pracy przedstawiono przypadek pacjentki z tętniakiem mózgu powstającym „de novo" i ze współistniejącą chorobą układową - toczniem rumieniowatym. Nawrotowe krwawienie podpajęczynówkowe z tętniaka naczyń mózgowych powstającego „de novo" jest rzadkim, ale niebezpiecznym i trudnym w leczeniu powikłaniem tocznia rumieniowatego. Po pierwszym krwawieniu podpajęczynówkowym zdiagnozowano tętniak tętnicy szyjnej wewnętrznej, który skutecznie leczono metodą klipsowania. Po trzech latach wystąpiło kolejne krwawienie z tętniaka okolicy uprzednio operowanej, które tym razem zaopatrzono metodą obłożenia worka tętniaka. Po kolejnych trzech latach rozpoznano trzecie z kolei krwawienie z worka tętniaka tej samej okolicy, które zaopatrzono metodą embolizacji wewnątrznaczyniowej.

Summary

A case of a female patient with de novo brain aneurysm and a concomitant systemic lupus erythematosus has been described**.** Recurrent subarachnoid hemorrhage caused by de novo brain aneurysm is a rare but dangerous and difficult to treat complication of systemic lupus erythematosus. After the first episode of subarachnoid hemorrhage a cervical artery aneurysm had been diagnosed and it was successfully treated by means of clipping. Three years later the next episode of hemorrhage from previously clipped aneurysm occurred and it was treated by means of wrapping. After the next three years a third episode of hemorrhage from the same aneurysm had been diagnosed and it was treated by endovascular coiling.

Słowa kluczowe: krwawienie podpajęczynówkowe, toczeń rumieniowaty układowy, tętniak mózgu

Key words: subarachnoid hemorrhage, lupus erythematosus systemicus, brain aneurysm

Wstęp

Krwawienie podpajęczynówkowe jest chorobą realnie zagrażającą życiu, często o ciężkim przebiegu klinicznym, wg wielu autorów w ok. 70% przypadków śmiertelną, a zgon przed przyjęciem do szpitala dotyczy nawet do 60% pacjentów (3, 26, 34, 35). Najczęstszą przyczyną samoistnego krwawienia podpajęczynówkowego jest krwawienie z wady naczyniowej mózgu pod postacią tętniaka naczyń mózgowych (19, 26). Częstość krwawienia wewnątrzczaszkowego z pękniętego tętniaka naczyń mózgowych wynosi 10-15 na 100 000 mieszkańców na rok (19, 25, 26). Częstość występowania tętniaków naczyń mózgowych wynosi 2-5% całej populacji (6, 30, 33),

wg niektórych autorów tętniak występuje nawet w 8% (26). Ryzyko krwawienia z rozpoznanego tętniaka naczyń mózgowych określane jest na 1-1,5% rocznie (3, 26). Ubytki różnego stopnia oraz innego typu zaburzenia budowy ścian tętnic mogą być podstawą powstawania oraz rozwoju tętniaków tętnic mózgowia (32, 44). Etiopatogeneza powstawania tętniaków ma swoje odzwierciedlenie w podziale tętniaków na workowate, wrzecionowate oraz pozapalne (mykotyczne) (41). Różne czynniki mogą mieć wpływ na występowanie oraz powiększanie rozmiarów tętniaka naczyń mózgowych. Możemy zaliczyć do nich pierwotny, rozwojowy ubytek ściany naczynia tętniczego, być może spowodowany czynnikami genetycznymi (3, 26, 45). Za teorią genetyczną powstania tętniaków mózgowych przemawia ich współwystępowanie w zespołach Ehlersa-Danlosa, Marfana (26), jak również ich częstsza reprezentacja u kobiet (3, 42).

Celem leczenia zespołu krwawienia podpajęczynówkowego (krwawienia oponowo-mózgowego) w zależności od jego postaci, jest zarówno minimalizacja skutków klinicznych wewnątrzczaszkowych procesów patologicznych powstałych skutkiem krwawienia jak i protekcja powtórnego krwawienia z pękniętego tętniaka (1, 8, 10, 11, 37). Leczenie to możemy podzielić na zachowawcze (farmakologiczne) leczenie przedoperacyjne, operacyjne, a następnie wczesne pooperacyjne oraz leczenie rehabilitacyjne (42). Leczenie zabiegowe mające na celu wyłączenie tętniaka z krążenia może być prowadzone w dwojaki sposób. Zarówno techniką zewnątrznaczyniową (drogą kraniotomii i klipsowania szyi tętniaka) jak i wewnątrznaczyniową (embolizacji wewnątrznaczyniowej) (7, 9, 16, 21, 24, 36, 43). Jednym z czynników wikłających występowanie tocznia rumieniowatego jest wystąpienie krwawienia podpajęczynówkowego, w tym krwawienie z tętniaka naczyń mózgowych (2, 27, 29, 39). Toczeń rumieniowaty układowy (SLE - Lupus Erythematosus Systemicus) to choroba autoimmunologiczna, rozwijająca się wskutek złożonych zaburzeń układu odpornościowego, prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach. Toczeń rumieniowaty układowy należy do klasycznych kolagenoz. Objawy kliniczne i przebieg tocznia są różnorodne. W postaci rozwiniętej występują zmiany wielonarządowe obejmujące przede wszystkim stawy, nerki, skórę, płuca i układ krążenia. Cechą charakterystyczną choroby jest występowanie licznych przeciwciał przeciw składnikom jąder komórkowych i współistnienie innych zaburzeń immunologicznych. Czynnik wywołujący chorobę nie jest znany. Przypuszcza się, iż może nim być zakażenie wirusowe nakładające się na pewne predyspozycje genetyczne oraz tło hormonalne. Również niektóre leki mogą wywoływać objawy kliniczne przypominające do złudzenia toczeń układowy.

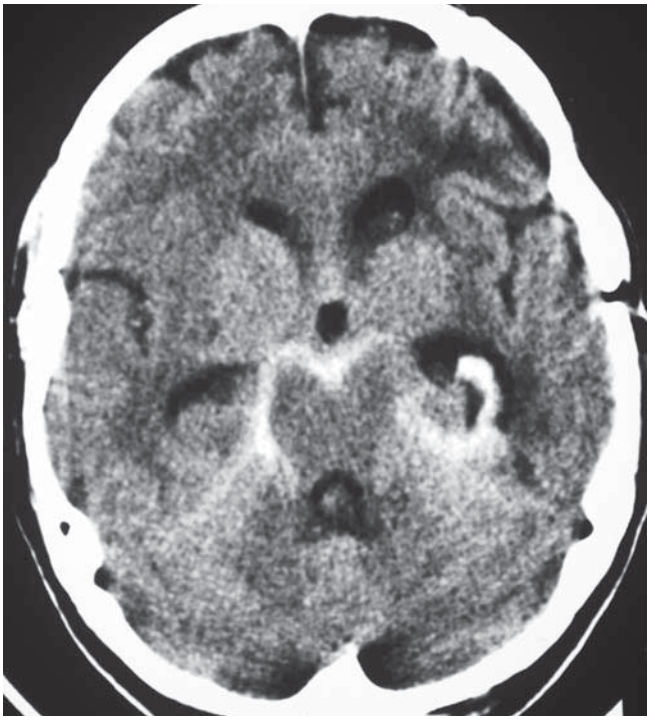
Wśród wielu objawów klinicznych istotne z punktu widzenia niniejszej pracy są objawy neurologiczne. Możemy wyodrębnić 3 grupy objawów: objawy uogólnione (zaburzenia pamięci, orientacji, sprawności umysłowej, apatia lub pobudzenie), napady padaczkowe oraz objawy ogniskowe. Ogniskowe uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu tocznia mogą zależeć od zmian zapalnych w naczyniach - utrata wzroku, porażenia, poprzeczne porażenie rdzenia. Zmiany zapalne w naczyniach mogą prowadzić do zmian w strukturze ścian naczyń mózgowych. Przypuszcza się, że zmiany te mogą być przyczyną powstawania malformacji naczyniowych (22, 46, 47).

Poniżej przedstawiamy przypadek nawrotowego krwawienia podpajęczynówkowego w przebiegu pęknięcia tętniaka tętnicy szyjnej wewnętrznej u chorej leczonej z powodu tocznia rumieniowatego.

Opis przypadku

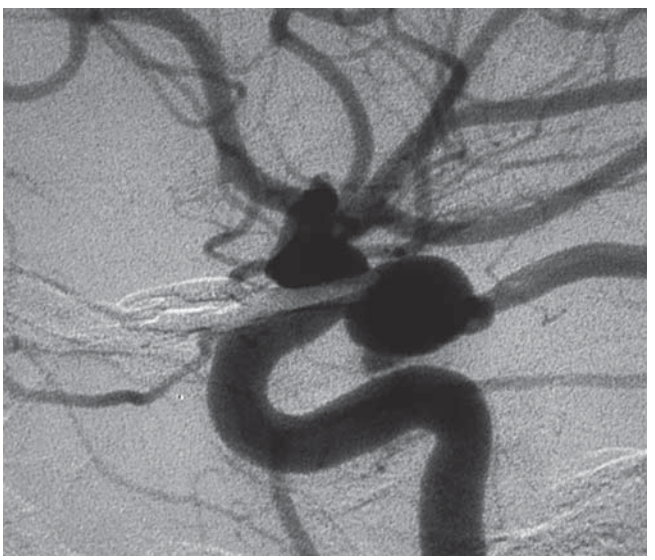
Pacjentka lat 46 leczona od 20 lat z powodu tocznia rumieniowatego doznała krwawienia podpajęczynówkowego w styczniu 2001 roku. Stan kliniczny pacjentki został oceniony na III^{o} w skali Hunta-Hessa (17) - znacznego stopnia zespół oponowy, zaburzenia świadomości. Przeprowadzona diagnostyka badaniem KT głowy oraz badaniem angiograficznym ujawniła obecność tętniaka tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej w miejscu jej podziału. Przeprowadzono leczenie operacyjne - neurochirurgiczne. Drogą kraniotomii pterionalnej dokonano zaklipsowania szyi tętniaka wg protokołu operacyjnego uzyskując zapadnięcie worka - klips objął całą szyjkę. Stan kliniczny w skali GOS (20) przy wypisie z Kliniki oceniono na V^{o}. W toku ambulatoryjnych kolejnych wizyt w zmodyfikowanej skali Rankina (zRS) - (38) stan kliniczny oceniono na stopień 0. W trzy lata później u pacjentki doszło do kolejnego krwawienia podpajęczynówkowego. Pacjentka była hospitalizowanana w Klinice, stan kliniczny pacjentki oceniono na II^{o} w skali Hunta - Hessa. Wykonane badania diagnostyczne ujawniły krwawienie podpajęczynówkowe z wcześniej zaopatrzonego metodą clippingu tętniaka tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej. Przeprowadzono rekraniotomię, zrewidowano okolicę podziału tętnicy szyjnej wewnętrznej. Warunki anatomiczno-morfologiczne oraz obraz śródoperacyjny nie pozwoliły na zmianę umiejscowienia klipsa naczyniowego założonego podczas pierwszej operacji, jak również na wykonanie clippingu widocznego worka tętniaka. W związku z tym zastosowano technikę wrappingu – wzmocniono ścianę worka tętniaka poprzez obłożenie worka fragmentem tkanki pobranej z mięśnia skroniowego oraz oblanie klejem tkankowym. Uzyskano dobry efekt terapeutyczny - pacjentkę wypisano z Kliniki w V^{o} w skali GOS, w okresie kontroli ambulatoryjnej w 0^{o} w zRS. Po okresie

następnych trzech lat doszło do kolejnego, trzeciego, krwawienia podpajęczynówkowego. Pacjentka została ponownie przyjęta do Kliniki Neurochirurgii. Wykonana tomografia komputerowa głowy wykazała obraz krwawienia podpajęczynówkowego w obrębie zbiorników płynowych podstawy mózgu oraz krwawienia do układu komorowego (ryc. 1). W trybie pilnym wykonano badanie angiograficzne, które ujawniło obecność worka tętniaka w obrębie podziału tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej, w okolicy poprzednio wykonanych zabiegów neurochirurgicznych (ryc. 2). Jednoczasowo, w znieczuleniu ogólnym, dokonano embolizacji wewnątrznaczyniowej uzyskując pełne wypełnienie worka tętniaka materiałem embolizacyjnym (ryc. 3). Pacjentka została wypisana do domu w stanie ogólnym i neurologicznym dobrym (V° w skali GOS), w kontroli ambulatoryjnej stan kliniczny oceniono na stopień 0 w zRS. Wykonana w dwa lata później kontrolna angiografia tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej wykazała pełne wypełnienie worka tętniaka mate-

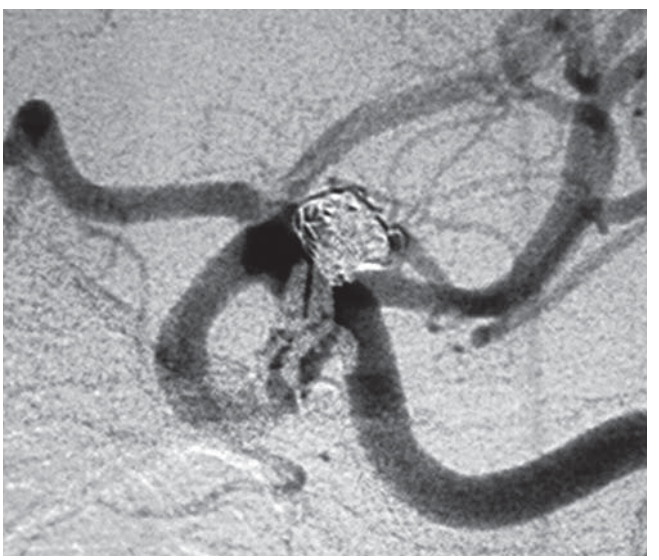


Rycina 1. *Obraz krwawienia podpajęczynówkowego oraz dokomorowego w badaniu głowy metodą tomografii komputerowej u pacjentki leczonej z powodu pękniętego tętniaka tętnicy szyjnej wewnętrznej.*

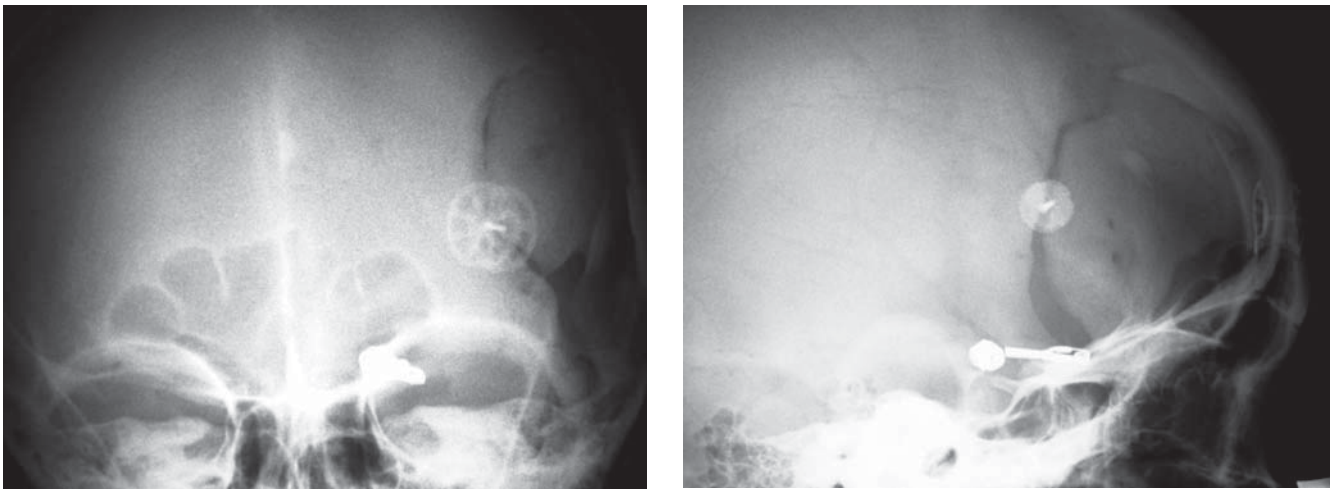
Rycina 3. *Stan po embolizacji wewnątrznaczyniowej tętniaka „de novo" tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej.*



Rycina 2. *Obraz angiograficzny tętniaka „de novo" tętnicy szyjnej wewnetrznej po zabiegu clippingu i wrrapingu.*



Rycina 4. *Kontrolne badanie angiograficzne po okresie 2 lat od leczenia wewnątrznaczyniowego.*



Rycina 5. *Radiogramy p-a (a) oraz boczne (b) czaszki u pacjentki leczonej z powodu pękniętego tętniaka tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej drogą kraniotomii oraz embolizacji wewnątrznaczyniowej.*

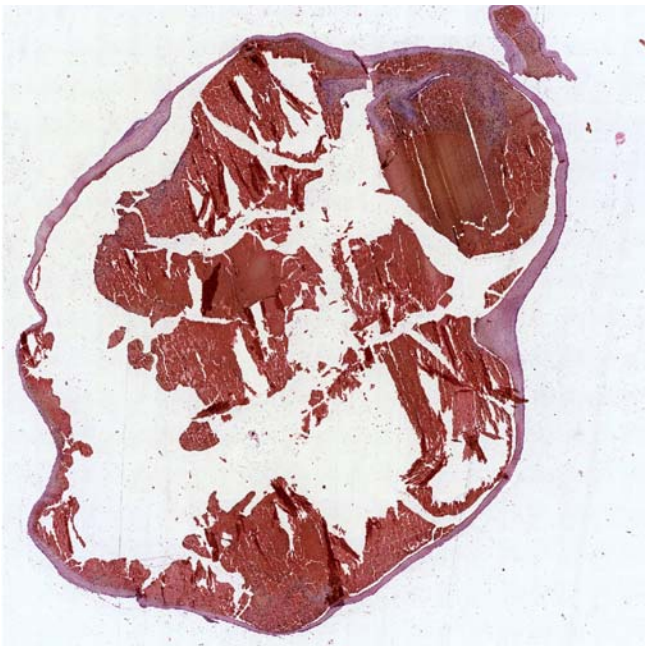
riałem embolizacyjnym – bez wskazań do reembolizacji (ryc. 4). Ryc. 5 przedstawia obraz radiograficzny położenia klipsa naczyniowego oraz materiału embolizacyjnego wypełniającego worek tętniaka.

Dyskusja

Celem leczenia zabiegowego pękniętego tętniaka naczyń mózgowych jest jego skuteczne wyłączenie z krążenia a tym samym uniemożliwienie powtórnego krwawienia ze zdiagnozowanego tętniaka naczyń mózgowych (1, 8, 10, 11, 37). Leczenie operacyjne tętniaków mózgu metodą klipsowania szyi tętniaka datuje się od czasu przeprowadzonego przez Dandy'ego w 1937 roku zabiegu z zastosowaniem klipsa Cushinga do wyłączenia tętniaka z krążenia (25). Wprowadzona przez Guglielmi'ego technika wewnątrznaczyniowego leczenia poprzez wypełnienie worka tętniaka odczepialnymi spiralami embolizującymi światło worka tętniaka stała się metodą alternatywną, czy też wręcz dominującą w leczeniu zabiegowym tętniaków wewnątrzczaszkowych (5, 7, 9, 13, 14, 16, 21, 24, 36, 43). Jednym z czynników determinujących zastosowanie do leczenia jednej z dwóch metod (zewnątrz- czy też wewnątrznaczyniowej) jest jej skuteczność. Każda z obydwu metod niesie ze sobą ograniczenia wynikające z warunków anatomicznych i morfologii tętniaka jak również konsekwencje wynikające z techniki zastosowanej metody (36). Osiągnięcie celu jakim jest całkowite wyłączenie wady naczyniowej z krążenia musi mieć na uwadze ewentualne powstanie tętniaka „de novo", a co za tym idzie ryzyko powtórnego krwawienia z wady naczyniowej. W dostępnej literaturze znane są przypadki obserwacji krwawienia nawrotowego z leczonych tętniaków, w przeważającej części metodą embolizacji wewnątrznaczyniowej, choć wg ISAT po okresie 5 lat od przeprowadzonego leczenia ryzyko to wyrównuje się w obydwu zastosowanych metodach (28). Warunki anatomiczne i/lub morfologiczne tętniaka nie zawsze pozwalają na założenie klipsa naczyniowego w pełni eliminującego przepływ krwi w szyjce i/lub worku tętniaka (23), co stanowi, że leczenie metodą klipsowania nie zawsze daje pewność pełnego wyleczenia (4, 15). Ishida i wsp. przedstawili dynamikę rozwoju tętniaka w badaniach obrazowych przy zastosowaniu metody rekonstrukcji naczyniowej w badaniu tomografii komputerowej (18). Jednak ani metoda leczenia drogą kraniotomii (zewnątrznaczyniowego)

Tabela 1. Podział tętniaków wg Suzuki uwzględniający ich budowę histopatologiczną.

typ budowy tętniaka	relacja worek/szyjka	budowa histopatologiczna ściany
typ I	cienka/cienka	luźna tkanka włóknista podobna w budowie do przydanki naczynia żywiącego
typ II	gruba/cienka	ściana worka - komórki wyściółki, fibroblasty, włókna sprężyste
typ III	nieregularna/cienka	fragmenty cienkie - włókna kolagenowe, fragmenty grube - komórki wyściółki oraz włókna kolagenowe
typ IV	nieregularna/gruba	włókna kolagenowe



Rycina 6. *Obraz mikroskopowy fragmentu worka tętniaka wypełnionego skrzepliną z ekstremalnie ścieńczałą ścianą o zatartej strukturze (barwienie H+E).*

jak i embolizacji wewnątrznaczyniowej nie przynosi informacji dotyczącej budowy morfologicznej ściany tętniaka. Podany przez Suzuki podział tętniaków ze względu na ich budowę histopatologiczną (tab. 1) tłumaczyć może nieskuteczność leczenia zabiegowego w kontekście wytworzenia tętniaka „de novo" w tożsamej z leczeniem lokalizacji (45). W przypadku tętniaka o „cienkiej" ścianie zarówno w obrębie szyi jak i worka (ryc. 6) możliwe staje się wytworzenie worka tętniaka „de novo" po zabiegu leczenia metodą klipsowania (4, 12, 40). Dostępne w piśmiennictwie doniesienia określające ryzyko krwawienia z tętniaka analizują je pod kątem morfologii tętniaka, bez uwzględnienia jednak budowy histopatologicznej ściany wady naczyniowej (31). W opisywanym przypadku protokół leczenia operacyjnego drogą kraniotomii i klipsowania szyi tętniaka jednoznacznie określał całkowite objęcie przez klips szyi oraz „zapadnięcie się" worka tętniaka, co jest dowodem śródoperacyjnym na wyłączenie światła worka z krążenia. Podczas drugiego zabiegu operacyjnego warunki morfologiczne tętniaka „de novo" oraz okołonaczyniowe zmiany pooperacyjne nie zezwalały ani na zmianę położenia klipsa naczyniowego ani też na założenie drugiego klipsa. Protokół postępowania pooperacyjnego w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu nie zakłada pooperacyjnej weryfikacji angiograficznej celem oceny skuteczności leczenia. Weryfikacja taka prowadzona jest w niewielu ośrodkach neurochirurgicznych (28). Weryfikacja taka nie przynosi jednakże informacji co do morfologii ściany i szyi tętniaka w kontekście podziału Suzuki. W naszym ośrodku, w przypadkach tętniaków dużych i olbrzymich stosowana jest często kontrola śródoperacyjna prawidłowości założenia klipsa poprzez koagulację oraz wycięcie worka tętniaka, a tym samym osiągnięcie skuteczności leczenia w sposób pewny. W opisywanym jednakże przypadku, przy uwzględnieniu ew. możliwej budowy histopatologicznej jak również prezentowanej przez pacjentkę choroby układowej wydaje się, że taka weryfikacja nie dałaby pewności co do wytworzenia tętniaka „de novo" w operowanej uprzednio lokalizacji.

Wnioski

1. Możliwe jest wystąpienie nawrotowego krwawienia wewnątrzczaszkowego z tętniaka naczyń mózgowych leczonego metodą klipsowania szyi tętniaka.

2. Nawrotowe krwawienie wewnątrzczaszkowe może być wynikiem wytworzenia tętniaka „de novo" w okolicy uprzednio operowanej.

3. Skuteczność leczenia neurochirurgicznego tętniaka naczyń mózgowych w przypadku współistniejących chorób układowych powinna być weryfikowana badaniem angiograficznym zarówno bezpośrednio po leczeniu operacyjnym jak i w okresach późniejszych.

Piśmiennictwo

1. *Asakura F., Tenjin H., Sugawa N., Kiura S., Oki F.:* Valuation of intra-aneurysmal blood flow by digital subtraction angiography: blood flow change after coil embolization. Surg. Neurol. 2003, 59, 310-319
2. *Baizabal C.J.F., Cantú B.C., Estañol B., Garcia R.G.S.:* Subarachnoid hemorrhage as a complication of systemic lupus erythematosus. Cerebrovasc Dis 2007, 24 (2-3), 301-304
3. *Barrow D.L., Reisner A.:* Natural history of intracranial aneurysms and vascular malformations. Clin Neurosurg 1993, 40, 3-39
4. *Bendok B.R., Ali M.J., Malisch T.W., Russell E.J., Batjer H.H.:* Coiling of cerebral aneurysm remnants after clipping. Neurosurg. 2002, 51, 693-698
5. *Berenstein A., Song J.K., Niimi Y.:* Personal accounts of the evolution of endovascular neurosurgery. Neurosurg. 2006, 59, S3-15-S3-21
6. *Chyatte D., Lewis I.:* Gelatinase activity and the occurrence of cerebral aneurysms. Stroke 1997, 28, 799-804
7. *Cowan J.A., Ziewacz J., Dimick J.B., Upchurch G.R., Thompson B.G.:* Use of endovascular coil embolization and surgical clip occlusion for cerebral artery aneurysm. J Neurosurg. 2007, 107, 530-535
8. *Dovey Z., Misra M., Thorton J., Charbel F.T., Debrun G.M., Ausman J.I:* Gugliemi detachable coiling for intracranial aneurysms. Arch Nerol. 2001, 559-564
9. *Ecker R.D., Levy E.I., Hopkins L.N:* Workforce needs for endovascular neurosurgery. Neurosurgery 2006, 59, S3-271-S3-276
10. *Frazer D., Ahuja A., Watkins L., Cipolotti L.:* Coiling versus clipping for the treatment of aneurismal subarachnoid hemorrhage: a longitudinal investigation into cognitive outcome. Neurosurgery 2007, 60, 434-442
11. *Friedman J.A., Nichols D.A., Meyer F.B., Pichelmann M.A., McIver J.I., Toussaint L.G., Axley P.L., Brown R.D.:* Gugliemi detachable coil treatment of ruptured saccular cerebral aneurysms: retrospective review of a 10-year single-center experience. Am J Neuroradiol 2003, 24, 526-533

12. *Graf C.J., Hamby W.B.:* Report of a case of cerebral aneurysm in an adult developing apparently de novo. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1964, 27, 153-156
13. *Guglielmi G., Viñuela F., Dion J., Duckwiler G.:* Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. J Neurosurg. 1991, 75, 1-7
14. *Guglielmi G., Vinuela F., Dion J., Duckwiler G.:* Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. J Neurosurgery 1991, 75, 8-14
15. *Hoh B.L., Carter B.S., Putman C.M., Ogilvy C.S.:* Important factors for a combined neurovascular team to consider in selecting a treatment modality for patients with previously clipped residual and recurrent intracranial aneurysms. Neurosurg 2003, 52, 732-739
16. *Horie N., Kitagawa N., Morikawa M., Tsutsumi K., Kaminogo M., Nagata I.:* Progressive perianeurysmal edema induced after endovascular coil embolization. Report of three cases and review of the literature. J Neurosurg 2007, 106, 916-920
17. *Hunt W.E., Hess R.M.:* Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. J Neurosurg 1968, 28, 14-28
18. *Ishida F., Ogawa H., Simizu T., Kojima T., Taki W.:* Visualizing the dynamics of cerebral aneurysms with four-dimensional computed tomographic angiography. Neurosurgery 2005, 57, 460-471
19. *Illingworth R.:* Aneurysms and arteriovenous malformations. In: Medicine International 1987, 1928-1931
20. *Jennett B., Bond M.:* Assessment of outcome after severe brain damage: a practical scale. Lancet; 1975, 480-484
21. *Koebbe C.J., Veznedaroglu E., Jabbour P., Rosenwasser R.H.:* Endovascular management of intracranial aneurysms: Current experience and future advances. Neurosurgery 2006, 59, S3-93-S3-102
22. *Kokot Franciszek.:* Choroby Wewnętrzne. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1996, 607-611
23. *Loon van J.J.L., Yousry T.A., Fink U., Seelos K.C., Reulen H-J., Steiger H.J.:* Postoperative spiral Computed Tomography and Magnetic Resonance Angiography after aneurysm clipping with titanium clips. Neurosurgery 1997, 41, 851-857
24. *Malisch T.W., Gugliemi G., Viñuela F., Duckwiler G., Gobin P., Martin N.A., Frazze J.G.:* Intracranial aneurysms treated with the Gugliemi detachable coil: midterm clinical results in a consecutive series of 100 patients. J Neurosurg 1997, 87, 176-183
25. *McFadden J.T.:* Evolution of the crossed-action intracranial aneurysm clip. J Neurosurg 1989, 71, 293-296
26. *Meyer F.B, Morita A., Puumala M.R., Nichols D.A.:* Medical and surgical management of intracranial aneurysms. Mayo Clin Proc 1995, 70, 153-172
27. *Mimori A., Suzuki T., Hashimoto M., Nara H., Yoshio T., Masuyama J.I., Okazaki H., Hirata D., Kano S., Minota S.:* Subarachnoid hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Lupus 2000, 9(7), 521-526
28. *Molyneux A.J., Kerr R.S.C., Yu L-M., Clarke M., Sneade M., Yarnold J.A., Sandercock P.:* International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. Lancet 2005, 366, 809-817
29. *Nakai Y., Hyodo A., Yanaka K., Akutsu H., Nose T.:* Distal superior cerebellar artery aneurysm in a patient with systemic lupus erythematosus: case report. Surg Neurol 2000, 54(1), 73-76
30. *Naso W.B., Rhea A.H., Poole A.:* Management and outcomes in a low-volume cerebral aneurysm practice. Neurosurgery 2001, 48, 91-99
31. *Ohshima T., Miyachi S., Hattori K., Takahashi I., Ishii K., Izumi T., Yoshida J.:* Risk of aneurysmal rupture: the importance of neck orifice positioning – assessment using computional flow simulation. neurosurgery 2008, 62, 767-775
32. *Řstergaard J.R., Reske-Nielsen E., Oxlund H.:* Histological and morphometric observations on the reticular fibers in the arterial beds of patients with ruptured intracranial saccular aneurysms. Neurosurgery 1987, 20, 554-558
33. *Qureshi A.I., Suri M.F.K., Nasar A., Kirmani J.F., Divani A.A., He W., Hopkins L.N.:* Trends in hospitalization and mortality for subarachnoid hemorrhage and unruptured aneurysms in the United States. Neurosurgery 2005, 57, 1-8
34. *Pakarinen S.:* Incidence, aetiology and prognosis of primary subarachnoid haemorrhage: a study based on 589 cases diagnosed in a defined urban population during a defined period. Acta Neurol Scand Suppl 1967, 29, 1-128
35. *Phillips L.H., Whisnant J.P., O'Fallon W.M., Sundt T.M.:* The unchanging pattern of subarachnoid hemorrhage in a community. Neurology 1980, 30, 1034-1040
36. Raja P.V., Huang J., Germanwala A.V., Gailloud P., Murphy K.P.J., Tamargo R.J.: Microsurgical clipping and endovascular coiling of intracranial aneurysms: a critical review of the literature. Neurosurgery 2008, 62(6), 1187-1201
37. *Raymond J., Roy D.:* Safety and efficacy of endovascular treatment of acutely ruptured aneurysms. Neurosurgery 1997, 41, 1235-1246
38. *Rankin J.:* Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. 2. Prognosis. Scott Med J 1957, 2, 200-215
39. *Rozet I., Vavilala M.S., Souter M., Lam A.M.:* Global cerebral edema and subarachnoid hemorrhage in a patient with systemic lupus erythematosus. J Neurosurg Anesthesiol 2004, 16(2), 164-166
40. *Schebesch K-M., Doenitz C., Zoephel R., Finken1zeller T., Brawanski A.T.:* Recurrent subarachnoid hemorrhage caused by a de novo basilar tip aneurysm developing within 8 weeks after clipping of a ruptured anterior communicating artery aneurysm: case report. Neurosurgery 2008, 62, E259-E260
41. *Sekhar L.N., Heros R.C.:* Origin, growth and rupture of saccular aneurysms: a review. Neurosurgery 1981, 8, 248-260
42. *Smól S.:* Krwawienie oponowo – mózgowe w przebiegu pękniętego tętniaka naczyń mózgowych – standard postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, 2008
43. *Smól S., Majewski T., Liebert W., Blok T.:* Niepowodzenia i powikłania leczenia tętniaków mózgu metodą embolizacji wewnątrznaczyniowej. Neuroskop 2002, 4, 91-94
44. *Stehbens W.E., Phil D.:* Etiology of intracranial berry aneurysms. J Neurosurg 1989, 70, 823-831
45. *Suzuki J., Ohara H.:* Clinicopathological study of cerebral aneurysms. J Neurosurg 1978, 48, 505-514
46. *Szczeklik A.:* Choroby Wewnętrzne. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Kraków 2006, 1659-1665
47. *Zimmermann-Górska I.:* Choroby reumatyczne. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1993, 163-175

Adres do korespondencji:
Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Krwawienie do układu komorowego u pacjentów z pękniętym tętniakiem naczyń mózgowych

Haemorrhages into the ventricular system in patients with ruptured cerebral aneurysm

Sławomir Smól[1], Jakub Moskal[1], Robert Juszkat[1], Stanisław Nowak[1], Wojciech Kociemba[2]

[1] *z Katedry i Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Nowak*

[2] *z Zakładu Neuroradiologii, Ośrodek Diagnostyki Obrazowej UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu kierownik: dr hab. med. Włodzimierz Paprzycki*

Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie wyników leczenia metodą embolizacji wewnątrznaczyniowej pacjentów z krwawieniem oponowo - mózgowym w przebiegu pękniętego tętniaka naczyń mózgowych, u których stwierdzono krwawienie do układu komorowego. Analizą kliniczną objęto 255 chorych leczonych w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w latach 2004-2006. Stan kliniczny pacjentów przy przyjęciu do kliniki oceniano za pomocą skali H-H, a po embolizacji w skali GOS, natomiast rozległość krwawienia w skali Fishera. Na podstawie piśmiennictwa i analizy przedstawionego materiału, autorzy uważają, że pilne leczenie dwuetapowe - embolizacja wewnątrznaczyniowa i drenaż komorowy winno być standardem postępowania u chorych z krwawieniem do układu komorowego wymagających drenażu komorowego

Summary

The purpose of this paper is to present the results of treatment of patients with meningo cerebral hemorrhage and bleeding within ventricular system due to a ruptured aneurysm of cerebral vessels by means of endovascular embolisation. 255 patients treated at Neurosurgery and Neurotraumatology Department and Clinic of Medical University in Poznan during the years 2004-2006 were analyzed. On admission the patients' clinical condition had been evaluated by H-H scale, after embolisation GOS scale was utilized. Fisher grading was used to assess the extent of bleeding. Basing on the available medical literature and analysis of depicted cases authors think that urgent two-stage treatment - endovascular embolisation and ventricular drainage should be a standard of care of patients with ventricular bleeding who require ventricular drainage.

Słowa kluczowe: tętniak wewnątrzczaszkowy, krwawienie do układu komorowego, leczenie endowaskularne, krwawienie podpajęczynówkowe

Key words: intracranial aneurysm, haemorrhage into the ventricular system, endovascular treatment, subarachnoid hemorrhage

Wstęp

Krwawienie podpajęczynówkowe w przebiegu pękniętego tętniaka naczyń mózgowych jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, w przypadkach nie leczonych śmiertelną. Śmiertelność wszystkich chorych, u których doszło do krwawienia oceniana jest na 60-70% przypadków (2, 18, 22, 23). W zależności od warunków morfologicznych wady naczyniowej, jej lokalizacji oraz innych czynników, obszar dystrybucji wynaczynionej krwi obejmuje nie tylko przestrzeń podpajęczynówkową, ale także prowadzi do wystąpienia krwiaka śródmózgowego i/lub krwawienia do układu komorowego (18). Z tego też względu w takich przypadkach stosuje się określenie krwawienia oponowo - mózgowego (13). Obecność wynaczynionej krwi w układzie komorowym ma swoje negatywne znaczenie dla przebiegu klinicznego leczonych pacjentów. Powodować może nie tylko bezpośrednie zagrożenie życia poprzez obecność krwi w IV komorze, ale również może być przyczyną wodogłowia zarówno ostrego jak i podostrego, powodującego stan bezpośredniego zagrożenia życia (17, 20). W takich też

przypadkach pacjenci, u których doszło do krwawienia do układu komorowego, wymagają nie tylko leczenia samej wady naczyniowej, ale również drenażu komorowego (16, 17).

Celem prezentowanej pracy jest ocena wpływu krwawienia do układu komorowego na stan kliniczny pacjentów leczonych metodą embolizacji wewnątrznaczyniowej z powodu krwawienia oponowo - mózgowego w przebiegu pękniętego tętniaka naczyń mózgowych.

Materiał i metoda

W latach 2004-2006 w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu leczono metodą embolizacji wewnątrznaczyniowej w przebiegu pękniętego tętniaka naczyń mózgowych 255 pacjentów, w tym 160 kobiet i 95 mężczyzn. Wiek pacjentów wahał się od 16 do 81 lat, średnia wieku wyniosła 50,11 ± 21. Największy odsetek hospitalizowanych pacjentów był w 6 i 5 dekadzie życia.

Stan kliniczny chorych przy przyjęciu oceniano w skali Hunta - Hessa. Przewagę stanowili pacjenci w I do III° w skali H+H - 76% przypadków.

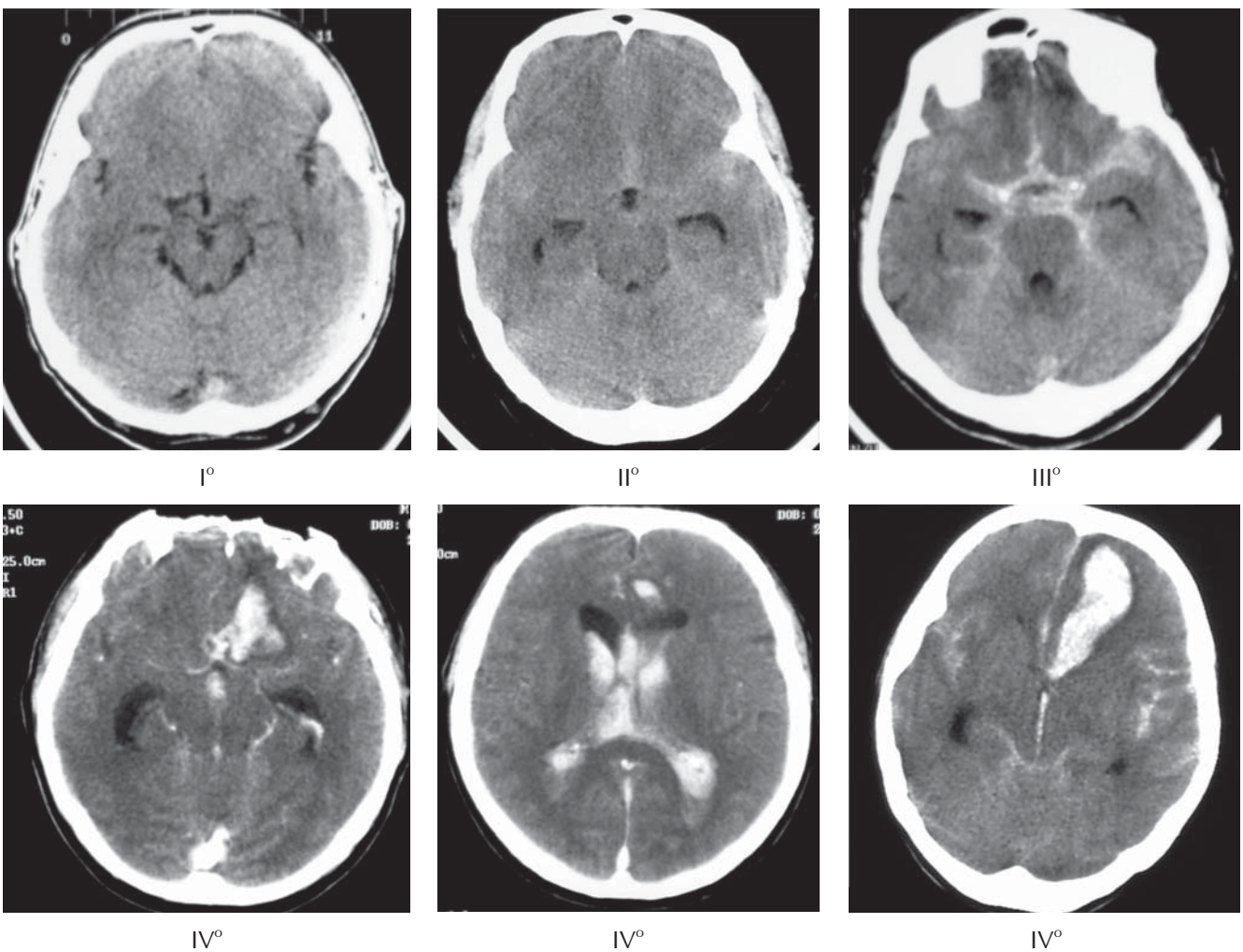
Rozległość krwawienia podpajęczynówkowego oceniano na podstawie tomografii komputerowej głowy (KT) w skali Fishera (ryc. 1).

Wskazania do drenażu komorowego oceniano według kryteriów podanych przez Greenberga (ryc. 2).

Stan kliniczny pacjentów po leczeniu oceniano według Glasgow Outcome Scale (GOS), (12), w dniu wypisu z Kliniki (tab. 1).

Omówienie

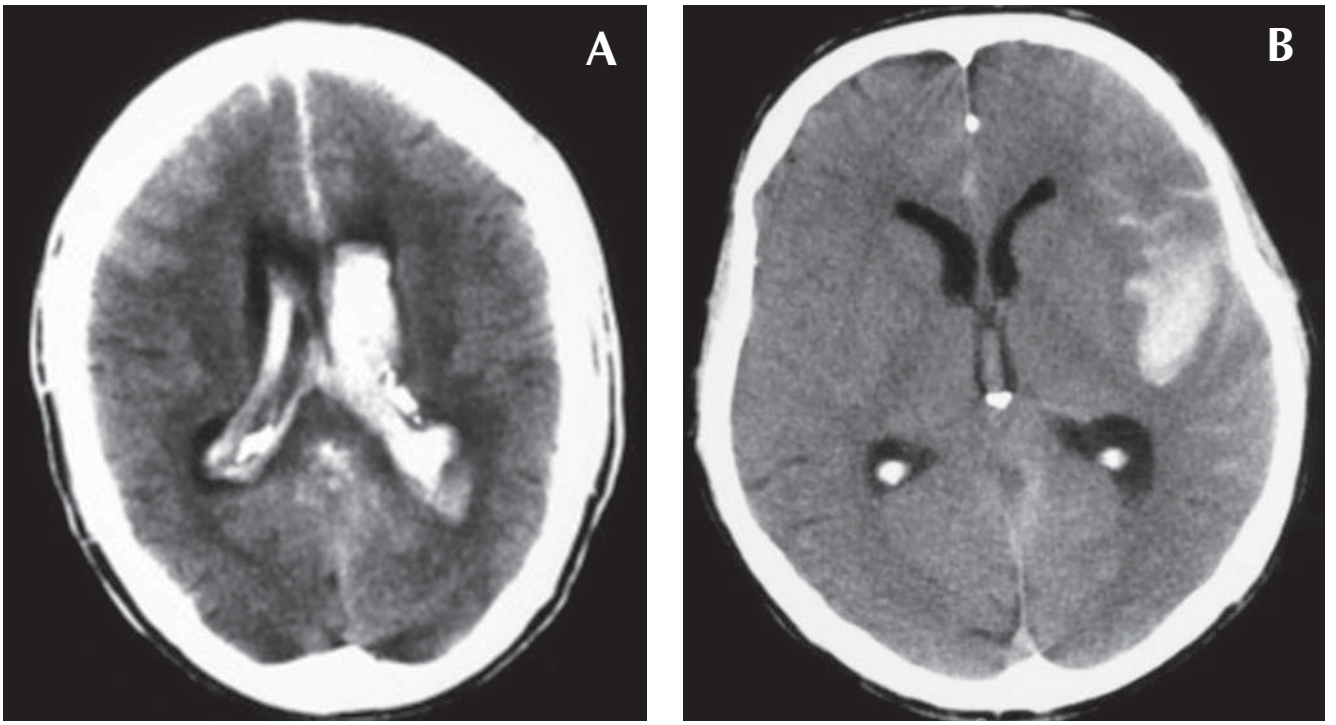
Wśród całej grupy pacjentów w dobrym stanie klinicznym (I i II° w skali H+H) przyjętych było 45% chorych, w IV° wg skali Fishera dobry stan kliniczny stwierdzono u 20% chorych. 18,5% pacjentów z obecnością krwawienia do układu komorowego zostało przyjętych w I lub II° w skali H+H, pacjentów wymagających drenażu komo-



I° II° III°

IV° IV° IV°

Rycina 1. *Ocena rozległości krwawienia oponowo-mózgowego w badaniu głowy metodą tomografii komputerowej w skali Fishera.*



Rycina 2. *Obraz KT krwawienia do układu komorowego wymagającego drenażu komorowego (A) i nie wymagającego drenażu (B).*

Tabela 1. Skala Glasgow (GOS) oceny wyników leczenia.

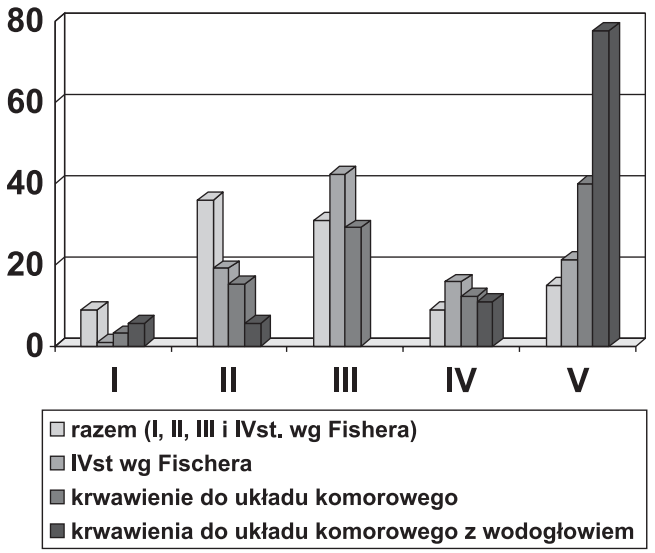
stopień	ocena wyniku leczenia i stanu klinicznego
V	wyleczenie – powrót do normalnego życia
IV	niesprawność w stopniu umiarkowanym – pacjent samodzielny w codziennym życiu
III	niesprawność w stopniu znaczącym – pacjent zależny od otoczenia
II	stan wegetatywny – brak kontaktu werbalnego i reaktywności pacjenta, możliwa reakcja otwierania oczu i zachowany cykl snu i czuwania
I	zgon

rowego tylko 11%. Najcięższy stan kliniczny (V° H+H) w całej grupie chorych stwierdzono w 15% przypadków, natomiast w IV° Fishera u 21%, w przypadku krwawienia do układu komorowego w 40%, a dla krwawienia dokomorowego wymagającego drenażu w 78% przypadków (ryc. 3).

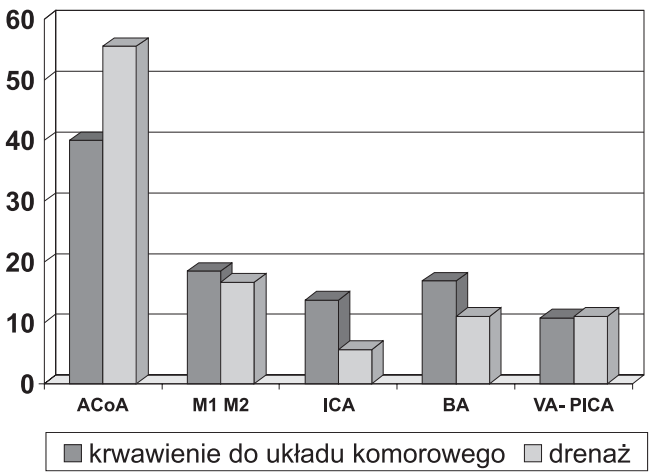
Największy odsetek pacjentów całej analizowanej grupy (44,31%) stanowili pacjenci w IV° wg skali Fishera. Wśród chorych, u których rozległość krwawienia oceniano na IV° wg skali Fishera było 65 chorych (57,5% przyp.) u których występowało krwawienie do układu komorowego.

Najczęstszą lokalizacją tętniaków będących przyczyną krwawienia do układu komorowego były tętniaki kompleksu tętnicy łączącej przedniej (40%), następnie tętnicy mózgu środkowej. Wśród chorych, u których stwierdzono krwawienie do układu komorowego konieczność drenażu komorowego w trybie pilnym występowała u 18 chorych (27,6% chorych z krwawieniem do układu komorowego). W ponad połowie przypadków (55,5%) krwawienie do układu komorowego wymagające drenażu pochodziło z tętniaka zlokalizowanego w kompleksie tętnicy łączącej przedniej (ryc. 4).

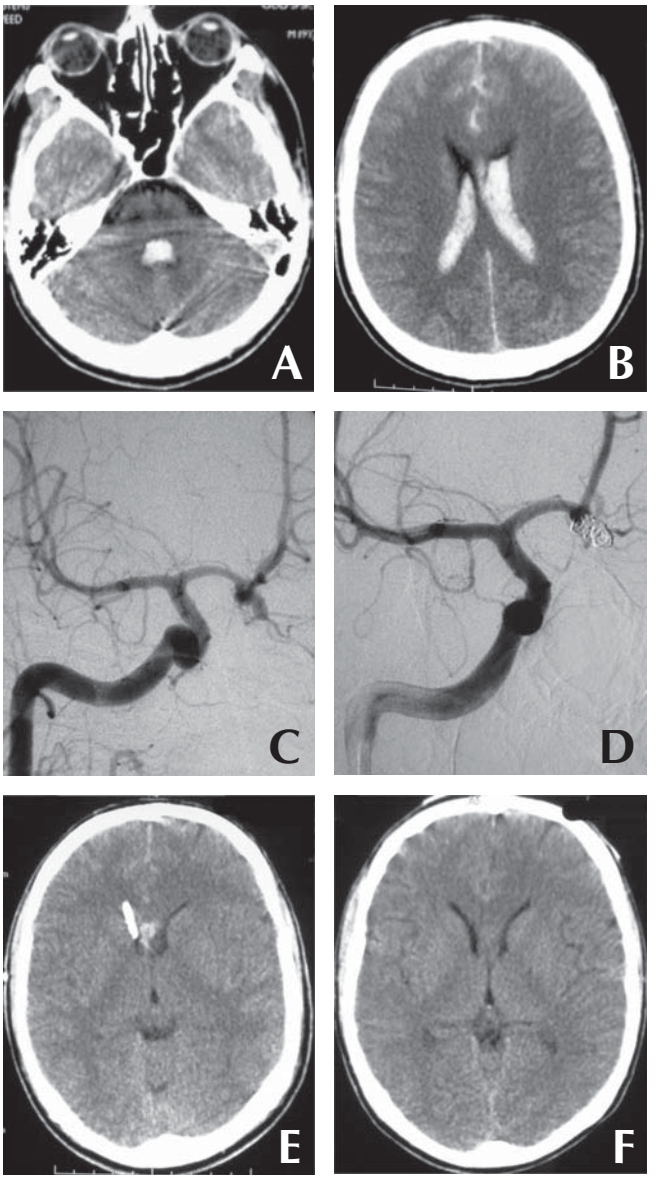
Standardem postępowania w Klinice w przypadkach wymagających pilnej interwencji neurochirurgicznej, np. stosowania drenażu komorowego celem leczenia krwawienia dokomorowego, jest pierwotne wykonanie w trybie pilnym angiografii i jednoczasowo embolizacji wewnątrznaczyniowej, a następnie bezpośrednio po przeprowadzonej procedurze neuroradiologicznej leczenie neurochirurgiczne. Taki tryb postępowania ilustruje przedstawiony poniżej przypadek pacjenta lat 19, przyjętego do Kliniki w ciężkim stanie klinicznym (V° w skali



Rycina 3. *Stan kliniczny pacjentów w ujęciu procentowym w zależności od rozległości krwawienia w skali Hunta - Hessa.*



Rycina 4. *Krwawienie do układu komorowego w zależności od lokalizacji tętniaka.*



Rycina 5. *Postępowanie w przypadku krwawienia do układu komorowego wymagającego drenażu komorowego w przebiegu pękniętego tętniaka tętnicy łączącej przedniej: A, B - obraz KT krwawienia do układu komorowego, C - obraz angiograficzny tętniaka tętnicy łączącej przedniej, D - obraz angiograficzny po embolizacji wewnątrznaczyniowej tętniaka, E - obraz KT po implantacji drenu dokomorowego, F - obraz KT po usunięciu drenażu komorowego w 12-tej dobie po krwawieniu.*

H+H). Wykonana panarteriografia ujawniła obecność tętniaka kompleksu tętnicy łączącej przedniej. Jednoczasowo wykonano wewnątrznaczyniową embolizację tętniaka, a następnie otwarty drenaż komorowy. W 12 dobie od krwawienia oponowo - mózgowego usunięto drenaż komorowy. Pacjent został wypisany z Kliniki w dobrym stanie klinicznym (V^{o} w skali GOS) - (ryc. 5).

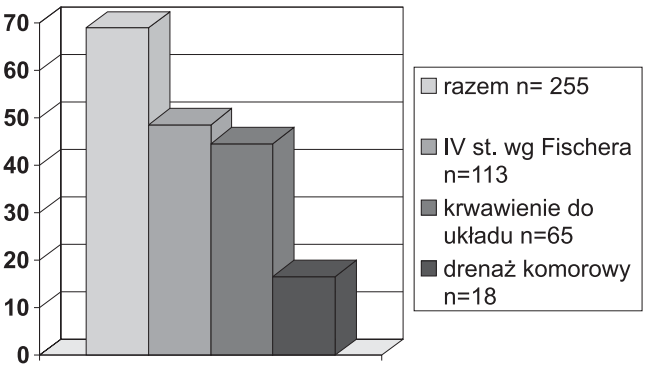
W analizie całego materiału wynik dobry i bardzo dobry leczenia (IV i V^{o} w skali GOS) uzyskano u 176 chorych (69% przyp.). Wśród chorych, u których rozległość krwawienia oceniono na IV^{o} Fischera wynik bardzo dobry i dobry uzyskano u 55 chorych tj. w 48,6% przypadków. Wśród chorych, u których stwierdzano krwawienia do układu komorowego IV i V^{o} GOS u 29 chorych tj. w 44,6% przypadków. Wśród chorych wymagających drenażu IV i V^{o} GOS u 3 chorych (16,6% przyp.). Różnice te wykazują statystyczną znamienność ($p < 0,0001$) - (ryc. 6).

Wśród wszystkich hospitalizowanych chorych zgon wystąpił u 31 chorych tj. w 12,16% przypadków. Wśród chorych u których rozległość krwawienia oceniono na IV^{o} Fischera śmiertelność wyniosła 16,81%. Wśród chorych, u których wystąpiło krwawienie do układu komorowego śmiertelność wyniosła 21,5%. Wśród chorych wymagających drenażu ko-

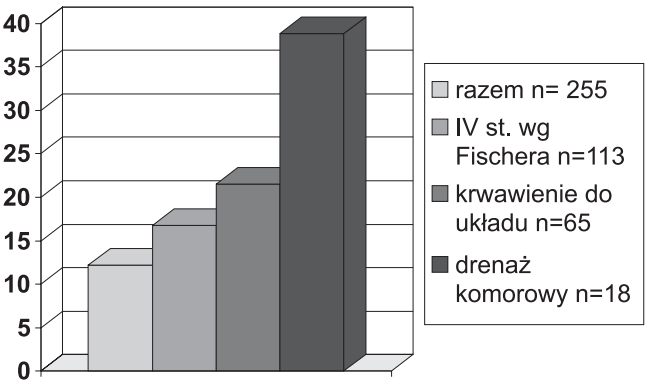
morowego - 38,8% przypadków. Różnice te mają znaczenie statystycznie znamienne (p=0,0001) - (ryc. 7).

Dyskusja

Głównym celem leczenia krwawienia oponowo - mózgowego spowodowanego pęknięciem tętniaka naczyń mózgowych jest przeciwdziałanie powtórnemu wystąpieniu krwawienia (4, 5, 6, 24). Leczenie to obejmuje wyłączenie tętniaka z krążenia za pomocą różnych stosowanych obecnie technik zabiegowych (1, 24, 28). Rozległość krwawienia oponowo - mózgowego wymaga również neurochirurgicznego leczenia jego skutków w kontekście zarówno obecności krwiaka śródmózgowego jak i krwawienia do układu komorowego. Jednym z zespołów klinicznych występujących w wyniku krwawienia oponowo - mózgowego jest zespół wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Może on być wynikiem zarówno zaburzenia krążenia płynu mózgowo - rdzeniowego, obrzęku mózgu jak i obecności krwiaka wewnątrzczaszkowego. Obecność wynaczynionej krwi w przestrzeni podpajęczynówkowej, w tym w zbiornikach podstawy mózgu, stanowić może czynnik utrudniający krążenie płynu i może być czynnikiem powodującym wystąpienie ostrego lub podostrego wodogłowia (8, 10, 18). Zaburzenie krążenia płynu w obrębie wodociągu oraz komory IV może być powodem wystąpienia ostrego wodogłowia niekomunikującego (17, 18). Jednocześnie mechanizm powstawania późnego wodogłowia pokrwotocznego występuje skutkiem wtórnych zmian degeneratywnych ziarnistości pajęczynówki i zaburzeń wchłaniania płynu mózgowo - rdzeniowego (3, 18, 27). Jednym z kryteriów oceniających skuteczność leczenia krwawienia oponowo - mózgowego w przebiegu pękniętego tętniaka naczyń mózgowych jest śmiertelność leczonych pacjentów. W pracy Raji i wsp. oceniającej doniesienia kilkudziesięciu autorów porównujących wyniki leczenia metodą klipsowania z embolizacją wewnątrznaczyniową średnia śmiertelność wśród pacjentów embolizowanych wynosi 13,9% (25). W analizowanym w tej pracy materiale po przeprowadzonym leczeniu wewnątrznaczyniowym zmarło 12,16% pacjentów. Krwawienie do układu komorowego jest czynnikiem pogarszającym rokowanie (16, 15, 20), w swojej pracy Raji i wsp. nie odnieśli się do tego kryterium w ocenie wyników leczenia. Również w opracowaniu Qureshi i wsp. podającym ponad 25% śmiertelność wszystkich chorych hospitalizowanych z powodu samoistnego krwawienia podpajęczynówkowego w przebiegu pękniętego tętniaka naczyń mózgowych, w tym niemalże 20% śmiertelność chorych embolizowanych, nie znajdujemy odniesienia co do stanu klinicznego leczonych chorych oraz kwalifikacji do leczenia (21). Z kolei Raymond i Roy w doniesieniu z 1997 roku podają 22,7% śmiertelność wśród chorych leczonych metodą embolizacji wewnątrznaczyniowej,



Rycina 6. *Wyniki leczenia - stan kliniczny pacjentów w IV i V° w skali GOS w zależności od rozległości krwawienia oponowo - mózgowego w ujęciu procentowym.*



Rycina 7. *Śmiertelność w ujęciu procentowym w zależności od rozległości krwawienia oponowo - mózgowego oraz krwawienia do układu komorowego.*

ale w ich materiale ciężki stan kliniczny (IV i V° w skali Hunta - Hessa) prezentowało aż 19% chorych (26). W analizowanym materiale w ciężkim stanie klinicznym (IV i V° w skali H+H) zostało przyjętych 24% pacjentów. Wyniki leczenia pacjentów z krwawieniem oponowo - mózgowym zależą bezpośrednio od wyjściowego stanu klinicznego pacjenta (7, 11, 14, 19). Krwawienie do układu komorowego ze względu na swoje konsekwencje pogarsza stan kliniczny pacjenta. Leczenie pękniętego tętniaka naczyń mózgowych metodą embolizacji wewnątrznaczyniowej w przypadku krwawienia do układu komorowego jest możliwe, gdy zostaje przeprowadzone w trybie ultra – pilnym, a bezpośrednio po nim zostaje przeprowadzony zabieg operacyjny neurochirurgiczny drenażu komorowego. Taki tryb postępowania został jako rutynowy wdrożony w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Wnioski

1. Najczęstszą przyczyną krwawienia do układu komorowego są tętniaki zlokalizowane w kompleksie tętnicy łączącej przedniej.

2. Wystąpienie krwawienia do układu komorowego jest czynnikiem pogarszającym wyniki leczenia tętniaków naczyń mózgowych metodą embolizacji wewnątrznaczyniowej.

3. Pilne leczenie dwuetapowe - embolizacja wewnątrznaczyniowa i drenaż komorowy - powinno być standardem postępowania u chorych z krwawieniem do układu komorowego wymagających drenażu komorowego.

Piśmiennictwo

1. *Aymard A., Gobin Y.P., Casasco A., George B., Rousseau P., Merland J.J.:* Anévrysmes intra-crâniens multiples. Traitement endovasculaire par coils. Neurochirurgie 1992, 38, 353-357
2. *Barrow D.L., Reisner A.:* Natural history of intracranial aneurysms and vascular malformations. Clin Neurosurg 1993, 40, 3-39
3. *Dorai Z., Hynan L.S., Kopitnik T.A., Samson D.:* Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachoid hemorrhage. Neurosurgery 2003, 52, 769-771
4. *Dovey Z., Misra M., Thorton J., Charbel F.T., Debrun G.M., Ausman J.I:* Gugliemi detachable coiling for intracranial aneurysms. Arch Nerol, 2001, 559-564
5. *Frazer D., Ahuja A., Watkins L., Cipolotti L.:* Coiling versus clipping for the treatment of aneurismal subarachnoid hemorrhage: a longitudinal investigation into cognitive outcome. Neurosurgery 2007, 60, 434-442
6. *Friedman J.A., Nichols D.A., Meyer F.B., Pichelmann M.A., McIver J.I., Toussaint L.G., Axley P.L., Brown R.D.:* Gugliemi detachable coil treatment of ruptured saccular cerebral aneurysms: retrospective review of a 10-year single-center experience. Am J Neuroradiol 2003, 24, 526-533
7. *Gijn van J., Bromberg J.E.C., Lindsay K.W., Hasan D., Vermeulen M.:* Definition of initial grading, specific events, and overall outcome in patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage. A survey. Stroke 1994, 25, 1623-1627
8. *Gilsbach J.M., Harders A.G.:* Morbidity and mortality after early aneurysm surgery – a prospective study with nimodipine prevention. Acta Neurochir 1989, 96, 1-7
9. *Greenberg M.S.:* Initial management of SAH. Handbook of Neurosurgery 2006, 27, 786-791
10. *Gruber A., Ungersböck K., Reinprecht A., Czech T., Gross C., Bednar M., Richling B.:* Evaluation of cerebral vasospasm after early surgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. Neurosurgery 1998, 42, 258-267
11. *Henkes H., Fisher S., Weber W., Miloslavski E., Felber S., Brew S., Kuehne D.:* Endovascular coil occlusion of 1811 intracranial aneurysms: early angiographic and clinical results. Neurosurgery 2004, 54, 268-285
12. *Jennett B., Bond M.:* Assessment of outcome after severe brain damage: a practical scale. Lancet, 1975, 480-484
13. *Juszkat R., Moskal J., Nowak S., Smól S., Kociemba W., Paprzycki W.:* Ocena leczenia wewnątrznaczyniowego chorych z pękniętymi tętniakami naczyń mózgowych po 65 roku życia. Neuroskop 2007, 9, 102-105
14. *Kassell N.F., Torner J.C., Jane J.A., Haley E.C., Adams H.P. i wsp.:* The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part 2: Surgical results. J Neurosurg 1990, 73, 37-47
15. *Kiymaz N., Demir O., Cirak B.:* Is external ventricular drainage useful in primary intraventricular hemorrhages? Adv Ther 2005, 22(5), 447-452
16. *Longatti P., Fiorindi A., Di Paola F., Curtolo S., Basaldella L., Martinuzzi A.:* Coiling and neuroendoscopy: a new perspective in the treatment of intraventricular haemorrhages due to bleeding aneurysms. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006, 77(12), 1354-1358
17. *Longatti P., Fiorindi A., Martinuzzi A.:* Neuroendoscopic aspiration of hematocephalus totalis: technical note. Neurosurgery 2005, 57 (4 Suppl), E409
18. *Meyer F.B, Morita A., Puumala M.R., Nichols D.A.:* Medical and surgical management of intracranial aneurysms. Mayo Clin Proc 1995, 70, 153-172
19. *Molyneux A.J., Kerr R.S.C., Yu L-M., Clarke M., Sneade M., Yarnold J.A., Sandercock P.:* International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. Lancet 2005, 366, 809-817
20. *Mura J., Rojas-Zalazar D., Ruíz A., Vintimilla L.C., Marengo J.J.:* Improved outcome in high-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage by enhancement of endogenous clearance of cisternal blood clots: a prospective study that demonstrates the role of lamina terminalis fenestration combined with modern microsurgical cisternal blood evacuation. Minim Invasive Neurosurg 2007, 50 (6), 355-362
21. *Qureshi A.I., Suri M.F.K., Nasar A., Kirmani J.F., Divani A.A., He W., Hopkins L.N.:* Trends in hospitalization and mortality for subarachnoid hemorrhage and unruptured aneurysms in the United States. Neurosurgery 2005, 57, 1-8
22. *Pakarinen S.:* Incidence, aetiology and prognosis of primary subarachnoid haemorrhage: a study based on 589 cases diagnosed in a defined urban population during a defined period. Acta Neurol Scand Suppl 1967, 29, 1-128
23. *Phillips L.H., Whisnant J.P., O'Fallon W.M., Sundt T.M.:* The unchanging pattern of subarachnoid hemorrhage in a community. Neurology 1980, 30, 1034-1040
24. *Prestigiacomo C.J.:* Surgical endovascular neuroradiology in the 21st century: what lies ahead? Neurosurgery 2006, 59, S3-48-S3-55
25. *Raja P.V., Huang J., Germanwala A.V., Gailloud P., Murphy K.P.J., Tamargo R.J.:* Microsurgical clipping and endovascular coiling of intracranial aneurysms: a critical review of the literature. Neurosurgery 2008, 62, 1187-1203
26. *Raymond J., Roy D.:* Safety and efficacy of endovascular treatment of acutely ruptured aneurysms. Neurosurgery 1997, 41, 1235-1246
27. *Sethi H., Moore A., Dervin J., Clifton A., MacSweeney J.E.:* Hydrocephalus: comparison of clipping and embolization in aneurysm treatment. J Neurosurg 2000, 92, 991-994
28. *Shanno G.B., Armonda R.A., Benitez R.P., Rosenwasser R.H.:* Assessment of acutely unsuccessful attempts at detachable coiling in intracranial aneurysms. Neurosurgery 2001, 48, 1066-1072

Adres do korespondencji:
Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Olbrzymi tętniak tętnicy podstawnej naśladujący guz szczytu piramidy kości skroniowej

Basilar artery giant aneurysm mimicking tumor of temporal bone pyramid apex

Robert Juszkat[1], Rafał Piestrzeniewicz[1], Stanisław Nowak[1], Włodzimierz Paprzycki[2], Piotr Czyżewski[1]

[1] *z Katedry i Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Nowak*

[2] *z Zakładu Neuroradiologii Ośrodka Diagnostyki Obrazowej UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu kierownik: dr hab. med. Włodzimierz Paprzycki*

Streszczenie

Autorzy prezentują opis przypadku 16 letniej chorej leczonej wewnątrznaczyniowo z powodu olbrzymiego tętniaka z szeroką szyją pnia tętnicy podstawnej. Zaopatrzenie tętniaka przeprowadzono wyłącznie za pomocą implantacji stentu, bez aplikacji spiral embolizacyjnych. Badanie angiograficzne wykonane bezpośrednio po zabiegu wykazało znaczące zmniejszenie napływu krwi do worka tętniaka. W kontrolnej angiografii wykonanej 6 miesięcy po zabiegu, stwierdzono prawie całkowite wyłączenie tętniaka z krążenia. U chorej rozwinęło się wodogłowie, które skutecznie leczono za pomocą implantacji zastawki komorowo-otrzewnowej.

Summary

We report the case of a 16-year-old girl treated endovascularly for a wide-necked basilar trunk aneurysm. The patient was treated with stent implantation without coiling. A control angiographic scan immediately after the procedure revealed significantly decreased intraaneurysmal flow. Follow-up angiography after 6 month demonstrated total occlusion of the aneurysm. There was hydrocephalus progression and implantation of ventriculo-peritoneal shunt was necessary.

Słowa kluczowe: tętniak, tętnica podstawna, leczenie wewnątrznaczyniowe, stent

Key words: aneurysm, basilar artery, endovascular treatment, stent

Wstęp

Wewnątrznaczyniowe zaopatrywanie tętniaków mózgu jest powszechnie uznaną metodą terapii. Leczenie wewnątrznaczyniowe rozwinęło się w znaczący sposób od początku lat 90 dwudziestego wieku. Embolizacja tych wad naczyniowych z zastosowaniem platynowych spiral odczepialnych, prawie całkowicie wyparła tradycyjne metody mikrochirurgiczne (3). Wraz z postępem techniki wewnątrznaczyniowej i rozwojem sprzętu, rozszerzyły się wskazania do tego rodzaju leczenia. Początkowo embolizację stosowano głównie u chorych w złym stanie neurologicznym, szczególnie w przypadku tętniaków umiejscowionych w tylnym krążeniu. Obecnie nawet wrzecionowaty kształt tętniaka lub szeroka szyja nie są przeciwwskazaniem do leczenia wewnątrznaczyniowego, choć te drugie pozostają wciąż dużym problemem. Wewnątrznaczyniowe zaopatrywanie tętniaków z szeroką szyją niesie ze sobą ryzyko migracji spiral do naczynia zaopatrującego, niecałkowitego wyłączenia lub konieczność długotrwałego monitoringu angiograficznego, ze względu na duże ryzyko rekanalizacji (4). Stosowanie samorozprężalnych stentów ułatwia embolizację tętniaka za pomocą spiral, ponieważ wykonuje się aplikację przez oczka stentu. W ten sposób zapobiega się ich migracji. Niekiedy już sama implantacja stentu zmienia warunki hemodynamiczne w tak znaczący sposób, iż zwalniając napływ krwi do worka tętniaka powoduje jego wykrzepnięcie i pełne wyłączenie z krążenia.

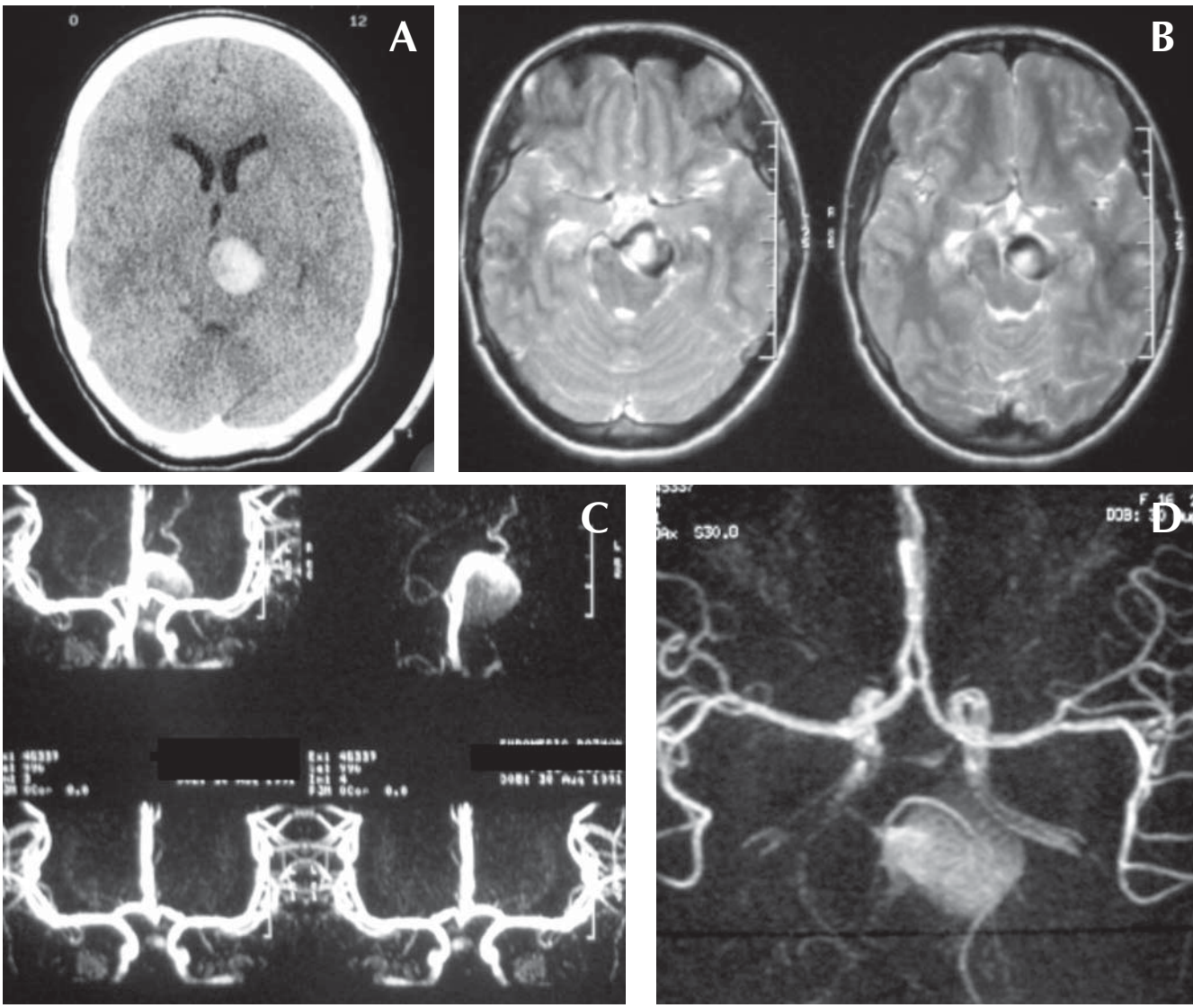
Opis przypadku

Chora W.N., lat 16 została przyjęta do Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM im. K. Marcinkowskiego z powodu niedowładu lewego nerwu okoruchowego, który wystąpił u niej przed 3 tygodniami, oraz bólów głowy występujących od trzech lat. Na podstawie wykonanych badań KT i MR głowy, stwierdzono tętniak tętnicy podstawnej (ryc. 1A, B, C, D).

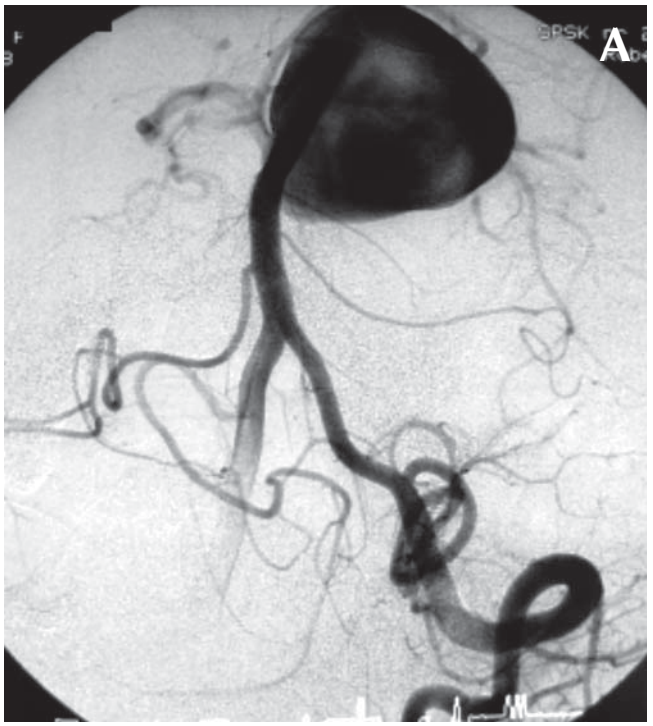
U chorej wykonano cyfrową angiografię subtrakcyjną (DSA) potwierdzając rozpoznanie (ryc. 2A). Ze względu na niekorzystny stosunek worka tętniaka do jego szyi, zwymiarowano tętnicę podstawną celem implantacji stentu (ryc. 2B).

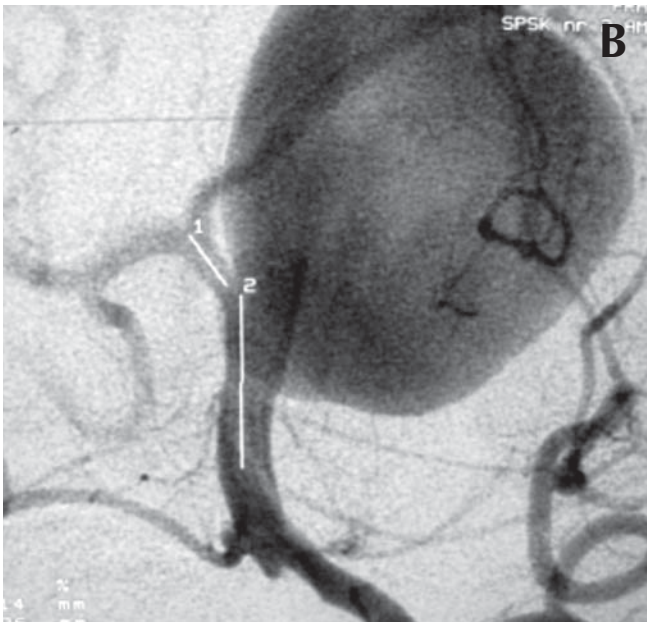
Chorą przygotowano farmakologicznie do zabiegu podając przez 3 doby leki przeciwpłytkowe: kwas acetylosalicowy (ASA) 1 x 75 mg i pochodne tienopirydyny - ticlopidynę 2 x 250 mg na dobę. Następnie implantowano stent LEO o wymiarach 2,5 x 25 mm (ryc. 3A). Zabieg przeprowadzono skutecznie, bez powikłań. W angiografii wykonanej bezpośrednio po implantacji stentu, stwierdzono znaczne osłabienie napływu krwi do worka tętniaka (ryc. 3B).

Po miesiącu pobierania ticlopidyny u chorej rozwinęła się nietolerancja tego leku, co było powodem jego odstawienia i włączenia clopidogrelu, w dawce 1 x 75 mg, który pobierała dalej razem z ASA. Po 2 miesiącach od zabiegu u chorej wykonano kontrolną angiografię, która wykazała dalsze osłabienie napływu krwi do worka tętniaka. Odstawiono clopidogrel zalecając dalsze pobieranie ASA, w dawce 1x75 mg na dobę. Kolejną kontrolną

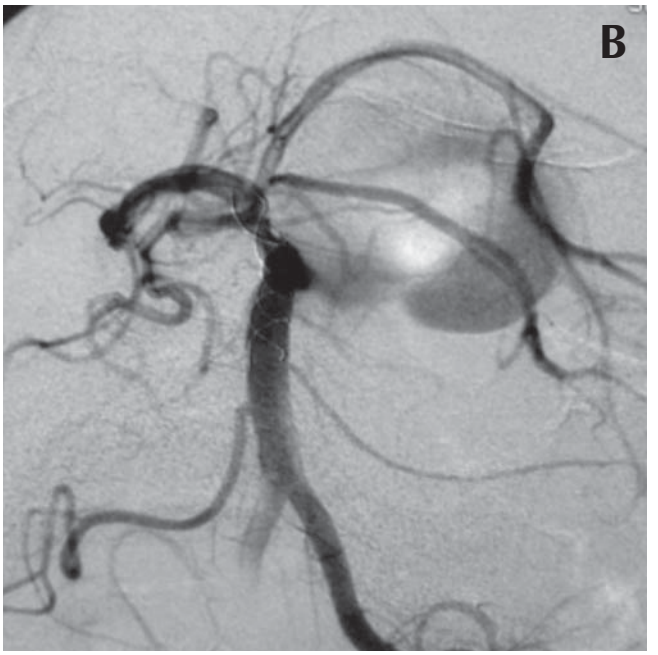


Rycina 1. *Chora W.N., lat 16. A - badanie KT głowy bez kontrastu. B - badanie MR głowy, sekwencja T2. C i D - badanie angio MR - opis w tekście.*





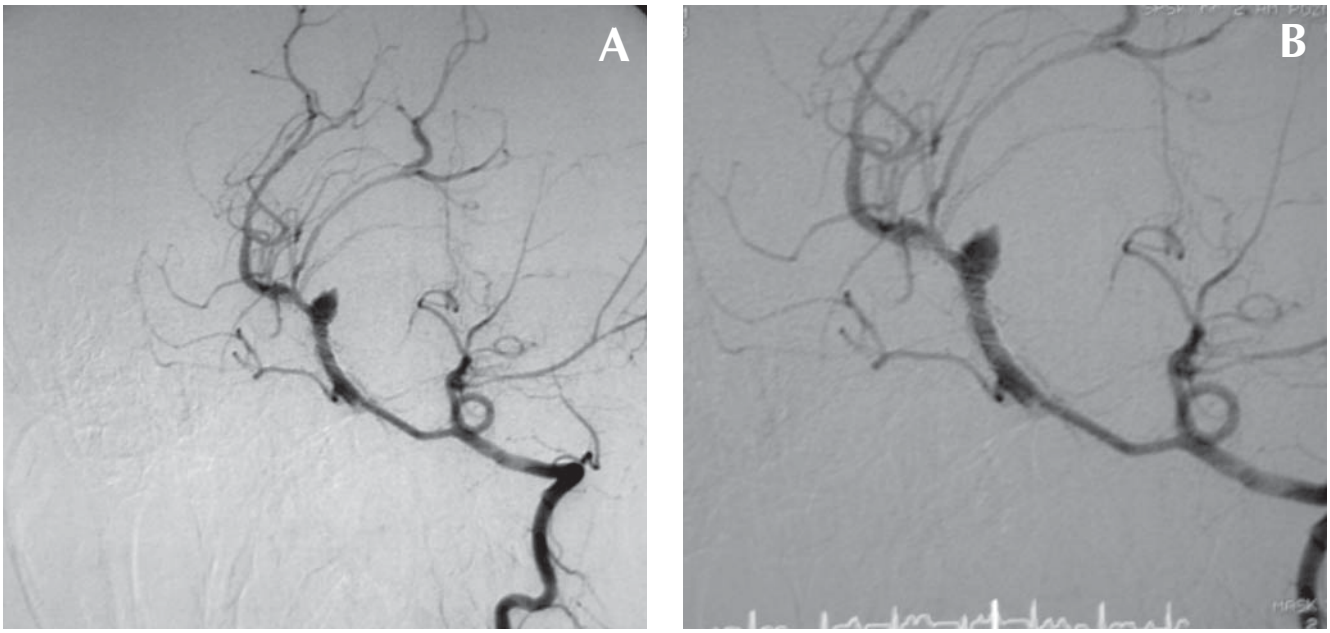
Rycina 2. *Chora W.N., lat 16. A - badanie DSA wykazuje obecność olbrzymiego tętniaka pnia tętnicy podstawnej o śr. 25 mm. B - DSA - wymiarowanie tętnicy celem implantacji stentu.*



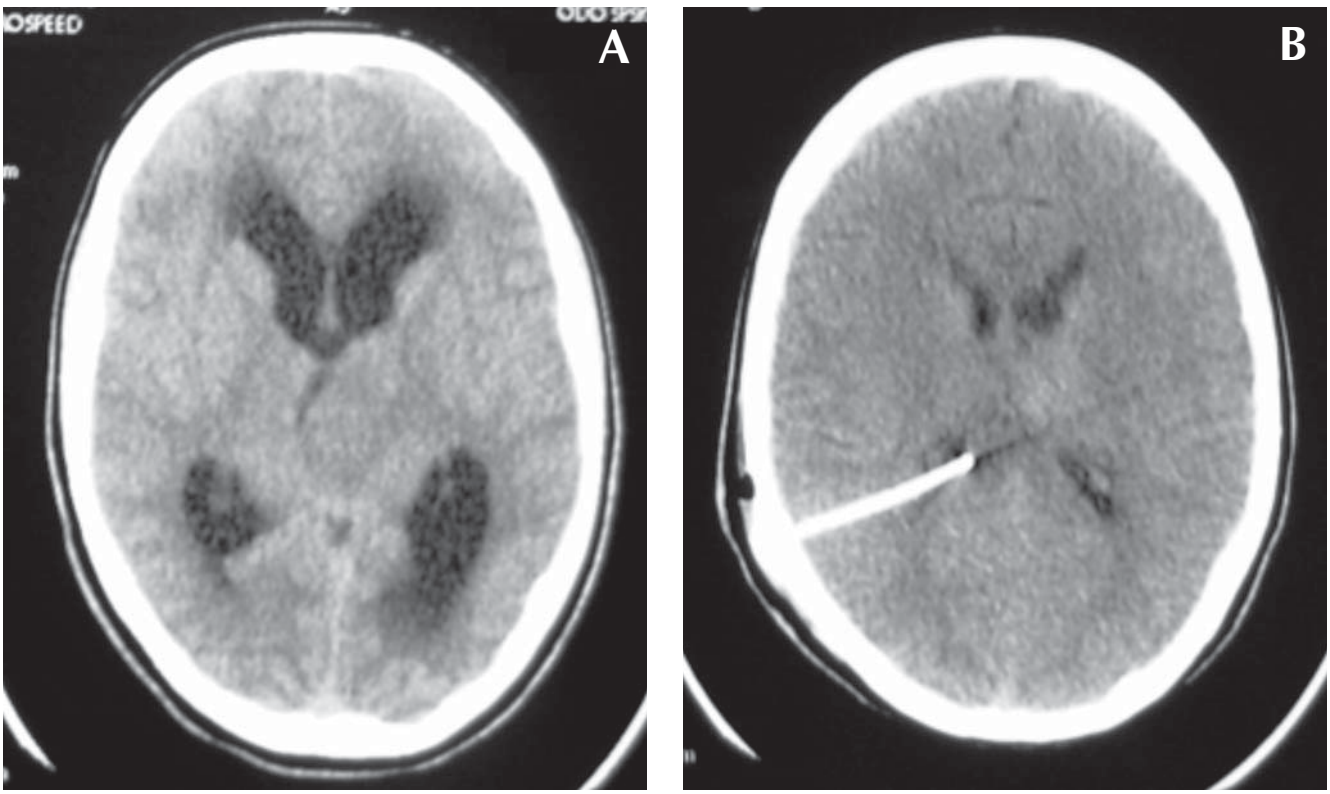
Rycina 3. *Chora W.N., lat 16. A - implantacja stentu LEO - mapping. B - Kontrolna angiografia bezpośrednio po implantacji stentu.*

angiografię wykonano po 4 miesiącach. Wykazała ona prawie całkowite wykrzepnięcie worka tętniaka (ryc. 4A i B).

Ze względu na nasilające się od miesiąca bóle głowy oraz pojawienie się nudności i wymiotów podczas tej samej hospitalizacji wykonano kontrolne badanie KT głowy, które wykazało obecność nadnamiotowego wodogłowia (ryc. 5A). Chorej implantowano zastawkę komorowo-otrzewnową średniociśnieniową Pudenza, uzyskując ustąpienie objawów wodogłowia (ryc. 5B).



Rycina 4. *Chora W.N., lat 16. A i B - kontrolna angiografia wykonana 6 mc po zabiegu implantacji stentu wykazuje prawie całkowite wyłączenie tętniaka z krążenia. Widoczne jest modelowanie gałęzi tętnicy tylnej mózgu na worku tętniaka.*



Rycina 5. *Chora W.N., lat 16. A - badanie KT bez kontrastu wykazuje obecność nadnamiotowego wodogłowia. B - badanie KT - stan po implantacji zastawki komorowo - otrzewnowej.*

Obecny stan neurologiczny chorej jest dobry - utrzymuje się niedowład lewego nerwu okoruchowego, który wykazuje tendencję do ustępowania. Chora kontynuuje naukę w liceum ogólnokształcącym i czuje się dobrze. Następną kontrolę angiograficzną przewidziano u chorej za 2 miesiące.

Dyskusja

Implantacja stentu do zaopatrującej tętniak tętnicy daje trzy główne korzyści. Umożliwia gęste upakowanie spiral embolizacyjnych w worku tętniaka bez kompresji światła naczynia (2, 8), zmienia przepływ krwi wewnątrz worka tętniaka, co ułatwia wykrzepianie i redukuje możliwość ubijania spiral w strefie napływu, zapobiegając rekanalizacji (2, 5, 8). W końcu, siatka stentu może dostarczyć rusztowania dla wzrostu śródbłonka naczynia, umożliwiając remodeling szyi tętniaka, powodując jego trwałe oddzielenie od światła naczynia (2, 8).

W przedstawionym przypadku strumień przepływu w worku tętniaka obniżył się znacząco bezpośrednio po implantacji stentu. Kolejne kontrolne badania angiograficzne wykazały prawie całkowite wyłączenie tętniaka z krążenia. Chociaż chorzy, u których stwierdza się tętniak z szeroką szyją, mogą być również leczeni z wykorzystaniem remodelingu balonowego, nie jest to metoda polecana w przypadku tętniaków tętnicy podstawnej (7). Całkowite wyłączenie tętniaka z krążenia przy użyciu tej metody jest trudne i istnieje ryzyko niespodziewanej migracji spiral do naczynia żywiącego (7).

W literaturze opisano przypadki pełnego wykrzepnięcia tętniaków mózgu po implantacji stentu (9). Lopes i wsp. opisali przypadek wykrzepnięcia tętniaka tętnicy szyjnej wewnętrznej, u pacjenta leczonego cztery miesiące wcześniej poprzez implantację stentu Neuroform, potwierdzony histologicznymi badaniami autopsyjnymi. Stwierdzili oni pełne pokrycie stentu śródbłonkiem i wypełnienie worka tętniaka tkanką łączną. Nie obserwowali jednak obecności tkanki łącznej w centralnej części szyi, która zawierała wyłącznie skrzeplinę (6).

Benndorf i wsp. opisali przypadek implantacji stentu w stent, co znacząco zmniejszało napływ krwi do worka tętniaka i powodowało jego szybsze wykrzepnięcie (1). Podobne efekty udokumentowali Yu i Zhao w badaniach in vitro (10). Stwierdzili, że ruch strumienia krwi wewnątrz worka tętniaka może zostać ograniczony do 5% pierwotnych wartości przepływu po implantacji stentu. Ponadto obszar wysokiego nacisku strumienia krwi w dalszej części szyi może zostać zmniejszony o prawie 90% (10).

Autorzy na podstawie doświadczenia własnego uważają, iż implantacja pojedynczego stentu może być wystarczająca do wyłączenia tętniaka z krążenia, oraz jego pełnego wykrzepnięcia. Przypadki natychmiastowego wyłączenia tętniaka z krążenia bezpośrednio po implantacji pojedynczego stentu są również udokumentowane w literaturze, szczególnie w przypadku tętniaków rzekomych (1).

Choć uważa się, iż implantacja stentu może być leczeniem z wyboru tętniaków z szeroką szyją, nie jest jednak metodą wolną od ryzyka powikłań. Trombogenne właściwości metalowej powierzchni stentu stwarzają ryzyko jego zakrzepicy (2). Dlatego konieczne jest intensywne przygotowanie chorych do tego zabiegu poprzez podawanie dwóch leków przeciwpłytkowych, zwykle ASA i clopidogrel (8). Jednakże u chorych ze świeżym krwawieniem podpajęczynówkowym agresywne leczenie przeciwpłytkowe jest kontrowersyjne. W przypadku takich pacjentów Fiorella i wsp. doradzają zamknięcie brodawki tętniaka przy pomocy spiral i w drugim etapie implantacje stentu, po upływie kilku dni, po przygotowaniu lekami przeciwpłytkowymi (2). W przypadkach, gdy nie jest to możliwe, doradzają podanie 650 mg ASA natychmiast po embolizacji tętniaka i rozpoczęcie podwójnej terapii przeciwpłytkowej następnego dnia (2). W literaturze opisano przypadki ostrej zakrzepicy stentu po jego implantacji, u chorych ze świeżym krwawieniem podpajęczynówkowym, szczególnie nie przygotowywanych uprzednio lekami przeciwpłytkowymi (2, 8).

Autorzy, wykonując zabieg, w pierwszej kolejności implantują stent do naczynia zaopatrującego tętniak, a następnie podejmują próbę umieszczenia spiral w worku. Chorzy są przygotowywani podaniem 150 mg ASA i następnie po wprowadzeniu spiral włącza się podwójne leczenie przeciwpłytkowe. W przypadku niekrwawiących tętniaków chorzy są przygotowywani przez 3 dni dwoma lekami przeciwpłytkowymi, zwykle ASA i ticlopidyną, co według autorów minimalizuje ryzyko zakrzepicy stentu. Wykrzepnięcie tętniaka może nasilić powodowany przez niego efekt masy. W opisanym przypadku wodogłowie spowodowane było zmniejszeniem sprężystości ściany worka tętniaka, po jego wykrzepnięciu i uciskiem wodociągu mózgu.

Stosowanie stentów celem leczenia tętniaków z szeroką szyją zyskuje coraz więcej zwolenników. W wybranych przypadkach implantacja pojedynczego stentu może być leczeniem wystarczającym do pełnego wyłączenia tętniaka.

Wnioski

1. Implantacja stentu LEO jest bezpieczną metodą zaopatrywania olbrzymich tętniaków z szeroką szyją.
2. W wybranych przypadkach implantacja pojedynczego stentu może prowadzić do wyłączenia tętniaka z krążenia, bez konieczności wprowadzania spiral embolizacyjnych do jego worka.

Piśmiennictwo

1. *Benndorf G., Herbon U., Sollmann W.P., Campi A.:* Treatment of a ruptured dissecting vertebral artery aneurysm with double stent placement: case report. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2001, 22, 1844-1848
2. *Fiorella D., Albuquerque F., Han P., McDougall C.G.:* Preliminary experience using the Neuroform Stent for treatment of cerebral aneurysms. Neurosurgery 2004, 54, 6-16

3. *Guglielmi G., Vinuela F., Dion J., Duckwiler G.:* Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. J. Neurosurg. 1991, 75, 8-14
4. *Kis B., Weber W., Berlit P., Kuhne D.:* Elective treatment of saccular and broad-necked intracranial aneurysms using a closed-cell nitinol stent (Leo). Neurosurgery 2006, 58, 443-450
5. *Lieber B.B., Gounis M.J.:* The physics of endoluminal stenting in the treatment of cerebrovascular aneurysms. Neurol. Res. 2002, 24, 33-42
6. *Lopes D., Sani S.:* Histological postmortem study of an internal carotid artery aneurysm treated with the Neuroform stent. Neurosurgery 2005, 56, E416
7. *Soeda A., Sakai N., Sakai H., Iihara K., Nagata I.:* Endovascular treatment of asymptomatic cerebral aneurysms: anatomic and technical factors related to ischemic events and coil stabilization. Neurol. Med. Chir. (Tokyo) 2004, 44, 456-465
8. *Szikora I., Berentei Z., Kulcsar Z., Barath K., Berez A., Bose A., Nyary I.:* Endovascular treatment of intracranial aneurysms with parent vessel reconstruction using balloon and self expandable stents. Acta Neurochir (Wien) 2006, 148, 711-723
9. *Vanninen R., Manninen H., Ronkainen A.:* Broad-based intracranial aneurysms: thrombosis induced by stent placement. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2003, 24, 263-266
10. *Yu S.C., Zhao J.B.:* A steady flow analysis on the stented and non-stented sidewall aneurysm models. Med. Eng. Phys. 1999, 21, 133-141

Adres do korespondencji:
Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Tętniak olbrzymi mózgu imitujący guz czołowo-skroniowy

Giant cerebral aneurysm presenting as a fronto-temporal brain tumor

Wojciech Kociemba[2], Tomasz Majewski[1], Robert Juszkat[1], Stanisław Nowak[1], Włodzimierz Paprzycki[2]

[1] *z Katedry i Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Nowak*

[2] *z Zakładu Neuroradiologii, Ośrodek Diagnostyki Obrazowej UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu kierownik: dr hab. med. Włodzimierz Paprzycki*

Streszczenie

Autorzy prezentują przypadek tętniaka olbrzymiego tętnicy środkowej mózgu imitującego w badaniach obrazowych guz czołowo-skroniowy, leczonego w Katedrze i Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Chory został zakwalifikowany do kraniotomii i operacyjnego leczenia guza, w trakcie zabiegu stwierdzono masę odpowiadającą makroskopowo tętniakowi, leczoną następowo przeznaczyniową embolizacją koilami odczepialnymi MDS.

Summary

The authors present a case of giant intracranial aneurysm of medial brain artery presenting in diagnostic imaging as a fronto-temporal brain tumour, treated in the Department of Neurosurgery and Neurotraumatology of Medical University in Poznań. The patient underwent craniotomy, in course of surgery a mass lesion was found which macroscopically corresponded to aneurysm, subsequently treated with endovascular MDS detachable coils embolization.

Słowa kluczowe: leczenie wewnątrznaczyniowe, tętniak naczyń mózgowych, guz mózgu

Key words: endovascular treatment, cerebral vessels aneurysm, brain tumour

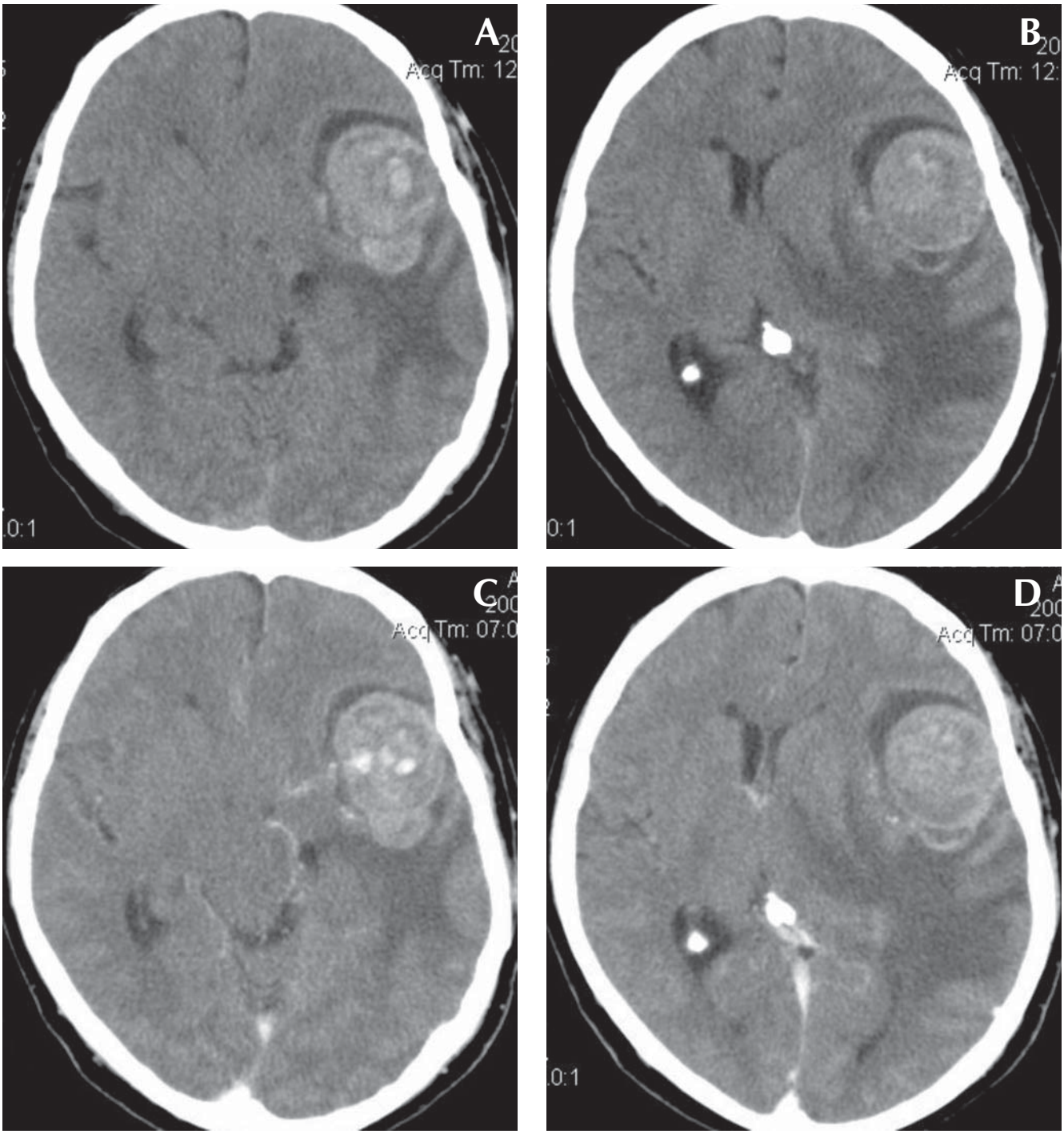
Wstęp

Leczenie endowaskularne tętniaków mózgu datuje się od lat 60 ubiegłego wieku, zabiegi te po raz pierwszy wykonali Lussenhop, Velasquez i Serbinienko (11, 17). Szybki rozwój wielu metod mało inwazyjnych, w tym embolizacji przeznaczyniowych nastąpił od początku lat 90-tych ubiegłego stulecia, ulepszono techniki embolizacyjne, odnotowuje się znaczny postęp techniczny metod diagnostyki neuroradiologicznej jaki i coraz większą i doskonalszą technicznie gamę dostępnego sprzętu.

Tomografia rezonansu magnetycznego jest metodą z wyboru w ocenie przedoperacyjnej zmian rozrostowych mózgu pozwalając na dokładną, wielopłaszczyznową lokalizację anatomiczną zmiany, oszacowanie obrzęku towarzyszącego procesowi rozrostowemu, charakteru wzmocnienia kontrastowego guza, naciekania sąsiadującej tkanki mózgowej, jak i możliwości wykonania doszczętnego zabiegu. Dotętnicza angiografia subtrakcyjna pozostaje „złotym standardem" w diagnostyce wad naczyniowych, jest jednak badaniem inwazyjnym. Coraz częściej stosuje się metody nieinwazyjne rozpoznawania malformacji naczyniowych mózgowia, które w aparatach najnowszej generacji cechuje podobna czułość diagnostyczna w porównaniu z DSA – angiografię tomografii komputerowej (KTA) i rezonansu magnetycznego (MRA). Jedną z wad MRA wykonanej w sekwencji TOF jest między innymi spadek sygnału w przypadku turbulentnego przepływu w tętniakach olbrzymich. Czułość w wykrywaniu tętniaków wzrasta w angiografii MRA wykonanej z podaniem środka kontrastowego (12, 20).

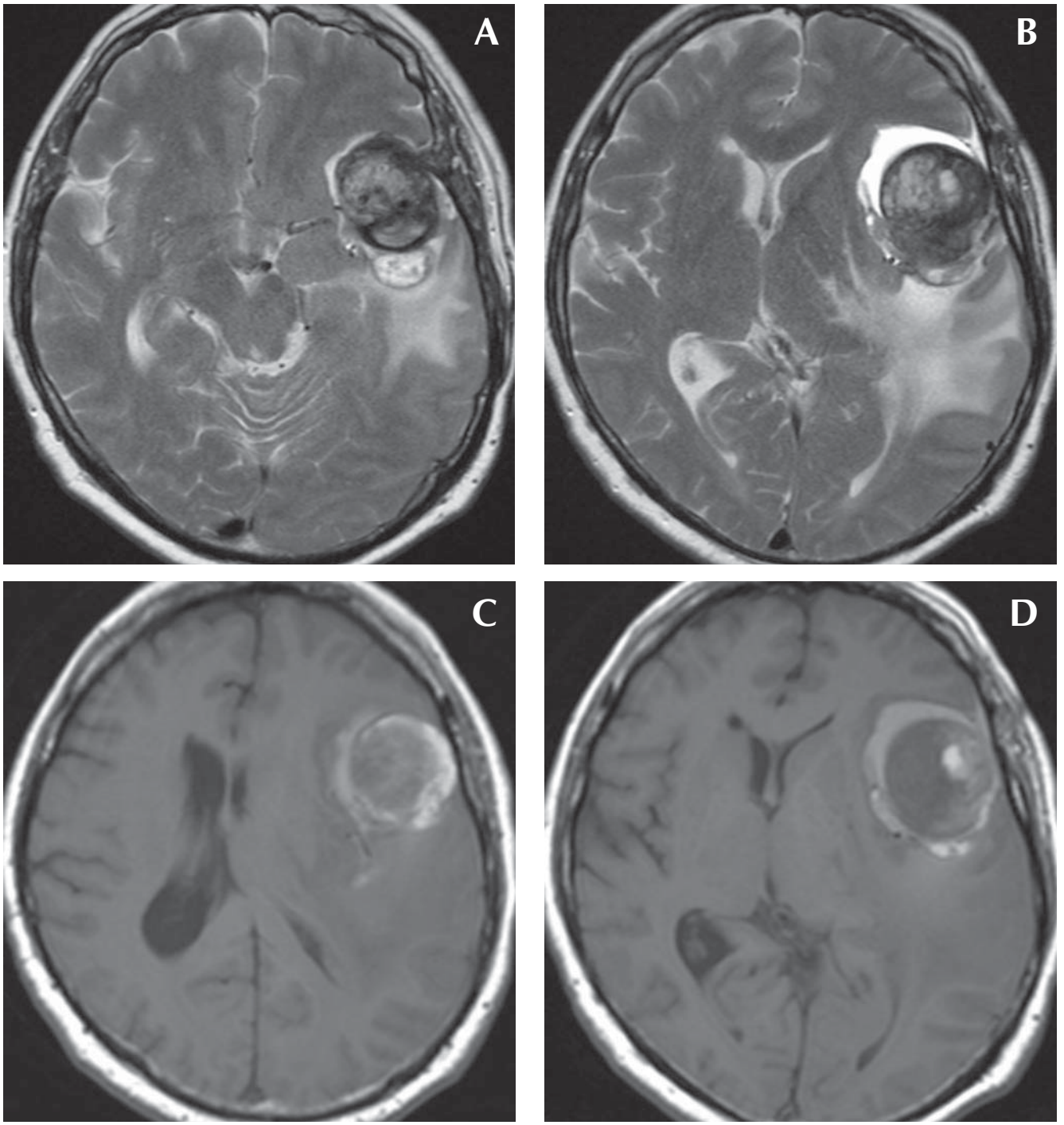
Opis przypadku

Chory E. N. lat 55 został przyjęty do Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu w dniu 09.04.2008 r. celem leczenia operacyjnego guza mózgu okolicy czołowo – skroniowej lewej stwierdzanego w badaniu tomografii komputerowej głowy (ryc. 1A-D).



Rycina 1. *Badanie tomografii komputerowej wykonane przed i po dożylnym podaniu środka cieniującego wykazuje masę patologiczną zlokalizowaną po stronie lewej na pograniczu czołowo-skroniowym, otoczoną strefą palczastego obrzęku.*
A, B - Skany natywne obrazują zmianę wypierającą ze znacznym obrzękiem wokół.
C, D - Skany po podaniu środka cieniującego pokazują niejednorodne, częściowe wzmocnienie dolnej części zmiany.

Choroba rozpoczęła się 25.03.2008 r. nasilonym, utrzymującym się bólem głowy, z powodu którego chorego hospitalizowano na Oddziale Neurologicznym. W wywiadzie około 20-letnie codzienne bóle głowy oraz rozpoznane przed pięciu laty nadciśnienie tętnicze. Przy przyjęciu do Kliniki w badaniu neurologicznym stwierdzono cechy afazji czuciowo-amnestycznej, dysmetrię prawej kończyny górnej oraz dodatnią próbę Romberga.



Rycina 2. *Przedoperacyjne badanie tomografii rezonansu magnetycznego uwidaczniające zmianę w płaszczyźnie horyzontalnej jak i rozległość strefy obrzęku.*
A, B - Obrazy T2-zależne z palczastą strefą hiperintensywnego obrzęku istoty białej.
C, D - Obrazy T1-zależne po podaniu środka kontrastowego – niejednorodne wzmocnienie zmiany przyszyjkowe i przyścienne.

Wykonane wcześniej badanie tomografii komputerowej uzupełniono badaniem rezonansu magnetycznego, które wykazało na pograniczu czołowo-skroniowym po stronie lewej niejednorodną, dobrze ograniczoną, owalną zmianę litą z obszarami krwawienia w części centralnej o wymiarach: poprzecznym 40mm, wysokość 50mm i przednio-tylny 45 mm (ryc. 2A-D).

Badania MR nie uzupełniono o badanie MRA naczyń tętniczych, prawdopodobnie z powodu podania przed jej wykonaniem środka kontrastowego. Po podaniu środka kontrastowego stwierdzono niejednorodne, niewielkie wzmocnienie wewnątrz zmiany. Zmianę tę zinterpretowano jako guz z krwawieniem, któremu towarzyszy strefa palczastego obrzęku z efektem masy i przemieszczeniem układu komorowego na stronę prawą około 9mm.

Wobec powyższego pacjenta zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego, który wykonano 17.04.2008 r., przeprowadzając kraniotomię czołowo-skroniową po stronie lewej, po wykonaniu, której stwierdzono dużą masę o wyglądzie wypełnionego skrzepliną olbrzymiego tętniaka. Z tego powodu podejrzenie guza zmieniło wstępne rozpoznanie na tętniak tętnicy środkowej mózgu lewej wypełniony skrzepliną. Zdecydowano o zakończeniu zabiegu operacyjnego oraz wykonaniu badania angiograficznego celem oceny realności podejrzenia.

Po zabiegu chory niewybudzony utrzymywany w znieczuleniu ogólnym. W wykonanym w tej samej dobie badaniu angiograficznym stwierdzono tętniak tętnicy środkowej mózgu lewej o śr. około 10,2 mm, który został wypełniony 8 spiralami MDS (10x36, 7x20, 6x18, 5x15, 4x14, 4x5, 4x5, 3x5) (ryc. 3A-B).

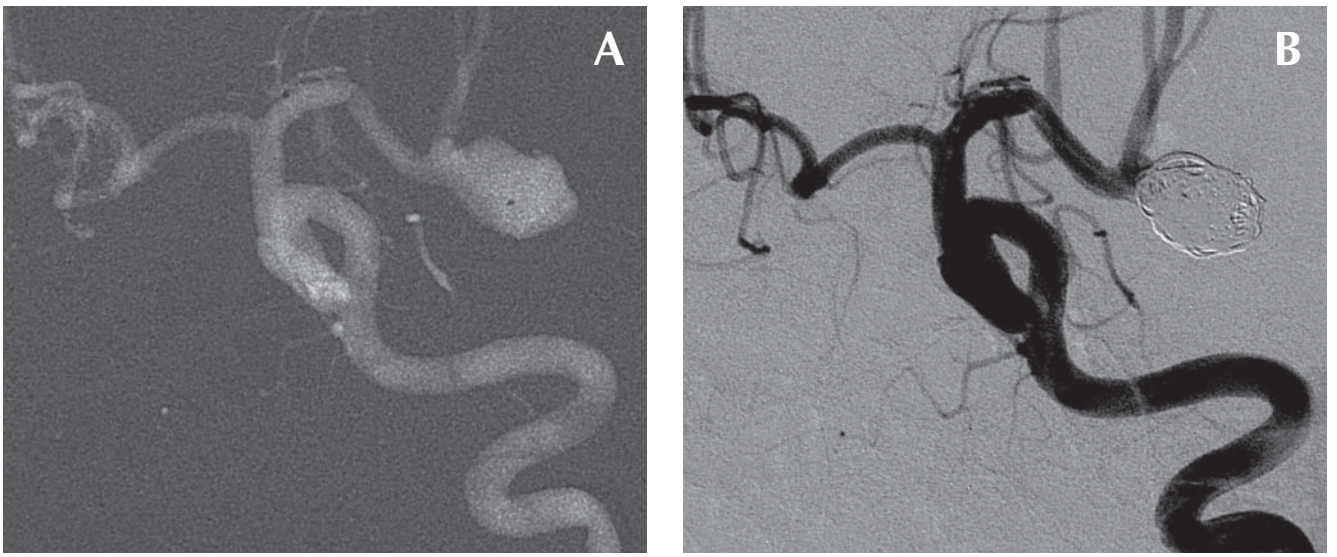
Po embolizacji utrzymywano sedację, w drugiej dobie chory wybudzony bez neurologicznych objawów ubytkowych. W 4 dobie wystąpiły objawy pobudzenia psychoruchowego, które ustąpiły po zastosowaniu leków neuroleptycznych. W 13 dobie po zabiegu pacjent wypisany do domu w stanie ogólnym i neurologicznym dobrym z zaleceniem wykonania kontrolnych badań neuroobrazowych (DSA i MRI) za 3 miesiące.

Ponowne przyjęcie do Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii 27.08.2008. Stan podmiotowy dobry, okresowe bóle głowy, przedmiotowo bez neurologicznych objawów ubytkowych. W wywiadzie w maju 2008 pacjent przebył zawał mięśnia sercowego. Wykonano badanie MRI, które wykazało stan po kraniotomii czołowo-skroniowej lewostronnej i stan po embolizacji tętniaka tętnicy mózgu środkowej lewej (ryc. 4A-B).

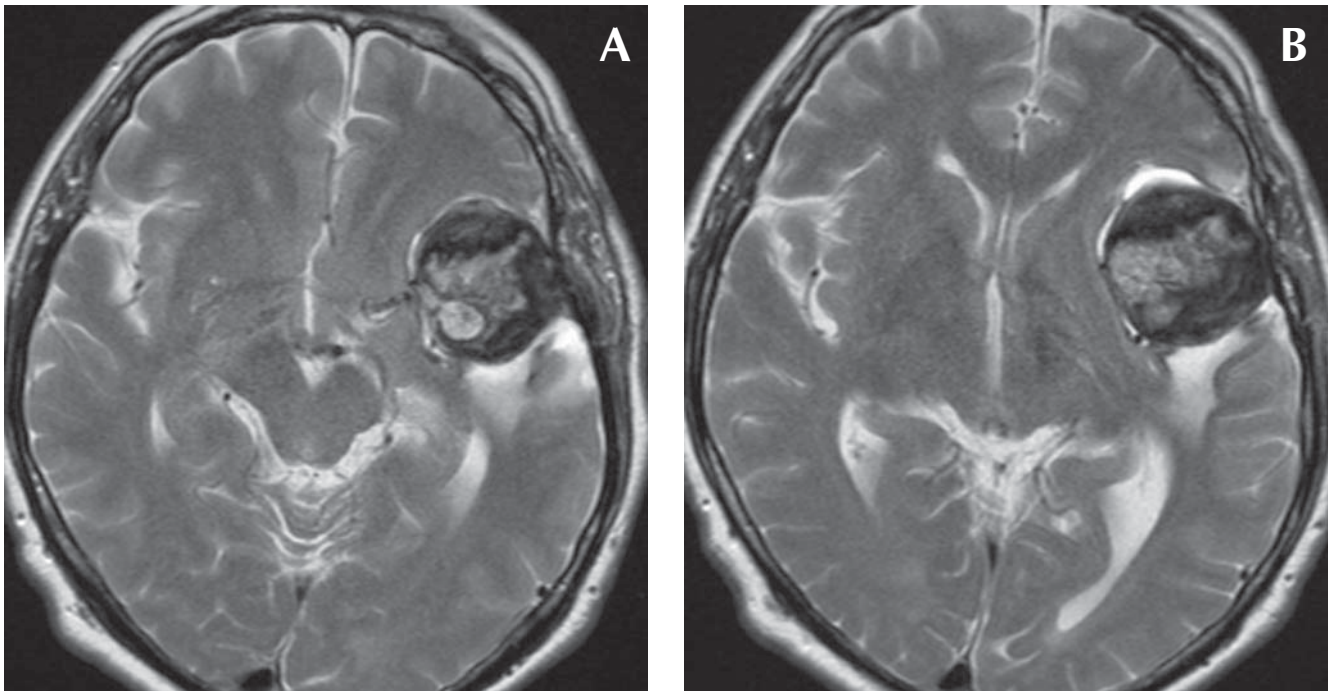
W obrębie embolizowanej części tętniaka widoczny jest obszar bezsygnałowy, odpowiadający artefaktom pochodzącym ze spiral embolizacyjnych. Opisywany obszar ma wymiary 13x10mm, pozostała część tętniaka olbrzymiego ma wymiary 37x36 mm z widocznymi w jego obrębie skrzeplinami. W porównaniu z badaniem z 11.04.2008 r. zmniejszyła się wyraźnie strefa obrzęku wokół tętniaka, mniejszy jest również efekt masy. Wokół opisywanego obszaru nie stwierdza się cech przepływu w obrazie angio-MR jak również nie wykazano przepływu w worku tętniaka w rekonstrukcjach maksymalnej intensywności sygnału MIP. W późniejszej analizie MRA TOF w rekonstrukcjach VR tętnic mózgowia uwidoczniono śladowy przepływ w części przyszyjkowej tętniaka (ryc. 5A-B).

02.09.2008 wykonano kontrolne badanie angiograficzne, które wykazuje niewielki przyszyjkowy przepływ w embolizowanej części tętniaka (ryc. 6A-B).

Resztkowy przepływ nie wymagał dodatkowej embolizacji z dołożeniem koili. Zdecydowano o dalszej obserwacji pacjenta z zaleceniem wykonania kontrolnych badań neuroobrazowych za 12 miesięcy. W stanie ogólnym i neurologicznym dobrym pacjent został wypisany do domu.



Rycina 3. *Badanie DSA wykonane podczas embolizacji tętniaka.*
A - Roadmaping wykonany po wprowadzeniu mikrocewnika do worka tętniaka.
B - Kontrolna angiografia pokazująca wprowadzone koile embolizacyjne do światła zmiany.

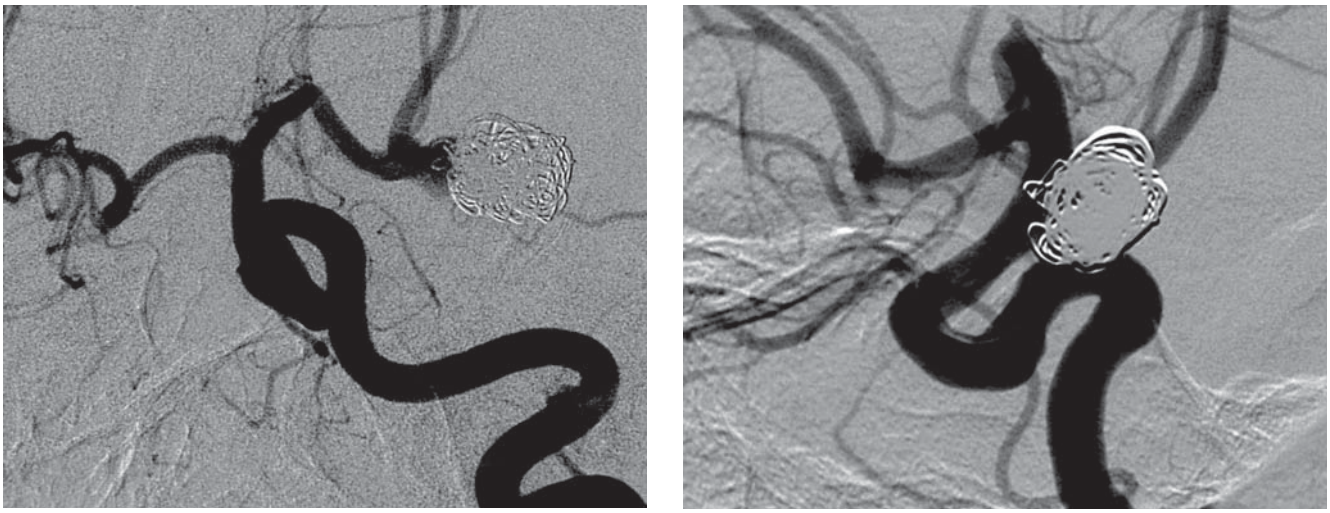


Rycina 4. *Kontrolne badanie MR wykonane po zabiegu embolizacji przeznaczyniowej uwidaczniające zmniejszenie się obrzęku wokół tętniaka i brak przepływu w jego świetle. Obrazy T2-zależne demonstrujące widoczne zmniejszenie obrzęku wokół zmiany.*

Rycina 5. *Angiografia rezonansu magnetycznego po embolizacji.*
A - Rekonstrukcje MIP sekwencji MRA bez widocznego przepływu w tętniaku.
B - Rekonstrukcje objętościowe VR wskazujące na śladowy przepływ przy szyjce tętniaka (strzałka).

Dyskusja

Tętniaki olbrzymie mózgu są wewnątrzczaszkową wadą naczyniową charakteryzującą się w większości przypadków, podobnie do guzów wewnątrzczaszkowych efektem masy. Wolny wzrost tętniaków powoduje, że efekt masy w przeciwieństwie do znacznej części guzów mózgu jest zwykle mniejszy (16). W opisywanym przypadku tętniak wywierał znaczny, nietypowy dla wolnorosnących zmian, efekt masy w postaci strefy palczastego obrzęku, przemieszczając układ komorowy. Współistnienie tętniaków wewnątrzczaszkowych z guzami mózgu jest rzadkie i występuje poniżej 1% przypadków (5, 18). Worek tętniaka jest dobrze odgraniczony o owalnym kształcie, obecność jednej lub większej ilości brodawek może zmieniać tą charakterystykę.



Rycina 6. *Kontrolne badanie DSA wykazuje dobre wypełnienie worka tętniaka z przyszyjkowym niewielkim przepływem nie wymagającym kolejnego zabiegu.*

Tętniaki olbrzymie z uwagi na obecność licznych skrzeplin w świetle mają niejednorodną intensywność sygnału, ulegają wzmocnieniu w miejscu zachowanego przepływu. W przypadku opisywanego chorego wzmocnieniu kontrastowemu uległa strefa obwodowa w górnej części tętniaka i centralna w części przyszyjkowej, co korespondowało z badaniem DSA. Obwodowy charakter wzmocnienia jest częstszy dla guzów mózgu, centralny (target sign) dla częściowo wypełnionych skrzeplinami tętniaków z przepływem przyszyjkowym (15). Jednorodne wzmocnienie kontrastowe jest charakterystyczne dla tętniaków workowatych bez skrzeplin (12, 20).

Objawy kliniczne w przypadku tętniaków mózgu zależą w pełni od ich lokalizacji i wielkości, często nie pozwalają na rozróżnienie między guzem i udarem niedokrwiennym (4, 6). U opisywanego chorego wywiad bólów głowy był wieloletni, objawy przy przyjęciu wynikały z towarzyszącego masie tętniaka obrzęku. Iijima i wsp. (8) opisują w dużej grupie tętniaków leczonych endowaskularnie różnorodne objawy towarzyszące tętniakom tętnicy środkowej mózgu wynikające nie tylko z efektu masy wywieranego przez malformację naczyniową, ale także z powikłań zatorowo-zakrzepowych w tętniakach niepękniętych. Powikłania te dotyczą w szczególności tętniaków dużych i olbrzymich.

Embolizacja przeznaczyniowa z wykorzystaniem platynowych koili mechanicznie, hydrolitycznie i elektrolitycznie odczepialnych jest uznaną mało inwazyjną metodą leczenia zarówno pękniętych jak i niepękniętych tętniaków mózgu (7). Wybór metody leczenia, mimo wykonanej kraniotomii, determinowała konieczność potwierdzenia podejrzeń śródoperacyjnych jak i dobre doświadczenia kliniczne z zastosowania metody endowaskularnej w naszej klinice. Lanzino i wsp. (9) opisują leczenie 100 chorych po przebytym krwawieniu podpajęczynówkowym metodami otwartą i wewnątrznaczyniową określając poza sukcesem technicznym zabiegu także stan kliniczny i jakość życia według zmodyfikowanej skali Rankina. Podkreślają oni podobnie jak i inni autorzy wyższość leczenia przeznaczyniowego (2). Wykonanie embolizacji wewnątrznaczyniowej zmiany prowadziło do zmniejszenia objawów uciskowych poprzez brak napływu krwi do światła tętniaka i spowodowało wyłączenie tętniaka z krążenia.

Wielu autorów opisuje tętniaki imitujące guzy mózgu, jednak lokalizacja anatomiczna zmiany na pograniczu czołowo-skroniowym jest częstsza dla wad naczyniowych tętnicy środkowej (1, 10, 13, 14, 19). Tętniaki dające objawy kliniczne i obrazowe guzów mózgu można spotkać w odcinku wewnątrzjamistym tętnicy szyjnej wewnętrznej czy okolicy kąta mostowo-móżdżkowego. Autorzy koreańscy (21) opisują przypadek guza przysadki z krwawieniem podpajęczynówkowym imitującego pęknięty niewielki tętniak tętnicy łączącej przedniej. Canbaz i wsp. (3) opisują przypadek wewnątrzczaszkowej torbieli skórzastej imitującej tętniaka olbrzymiego tętnicy środkowej mózgu.

W analizie opisywanego przypadku gładki zarys zmiany, niejednorodna intensywność sygnału jak i bardziej typowe dla wady naczyniowej umiejscowienie, w sąsiedztwie z pierwszym podziałem tętnicy środkowej mózgu, powinny wskazywać na konieczność wykonania diagnostyki różnicowej obejmującej wadę naczyniową.

Podsumowanie

Prezentowany przypadek pacjenta ilustruje konieczność przeprowadzenia pełnej przedoperacyjnej diagnostyki różnicowej; biorąc pod uwagę wywiad,

objawy kliniczne, diagnostykę neuroobrazową, lokalizację i częstość występowania zmian w danej lokalizacji anatomicznej.

Piśmiennictwo

1. *Bonneville F. et al.:* Unusual Lesions of the Cerebellopontine Angle: A Segmental Approach. Radiographics 2001, 21, 419-438
2. *Brilstra E., Rinkel G., van der Graaf Y. et al:* Treatment of Intracranial Aneurysms by Embolisation with Coils. A systematic review. Stroke. 1999, 30, 470-476
3. *Canbaz B. et al.:* Intracranial dermoid cyst mimicking a giant thrombosed aneurysm. Neurology India 2004, 52, 524-525
4. *Cohen J.E. et al.:* Spontaneous thrombosis of cerebral aneurysms presenting with ischemic stroke. JNS 2007, 254, 95-98
5. *Curto L., Squadrito S. et al.:* MRI finding of simultaneous coexistence of growth hormone-secreting pituitary adenoma with intracranial meningioma and carotid artery aneurysms: report of a case. Pituitary 2007, 10, 299-305
6. *Favier I. et al.:* Trigeminal Autonomic Cephalgias Due to Structural Lesions A Review of 31 Cases. Arch Neurol. 2007, 64, 25-31
7. *Gonzales N., Murayama Y., Nien Y.L. et al:* Treatment of unruptured Aneurysms with GDCs: Clinical Experience with 247 Aneurysms. AJNR 2004, 25, 577-583
8. *Iijima A., Piotin M., Mounayer C., Spelle L., Weill A., Moret J.:* Endovascular Treatment with Coils of 149 Middle Cerebral Artery Berry Aneurysms. Radiology 2005, 237, 611-619
9. *Lanzino G., Fraser K., Kanaan Y., Wagenbach A.:* Treatment of ruptured intracranial aneurysms since the International Subarachnoid Aneurysm Trial: practice utilizing clip ligation and coil embolisation as individual or complementary therapies. J. Neurosurg 2006, 104, 344-349
10. *Locatelli M., Spagnolli D. et al.:* A potential catastrophic trap: an unusually presenting sellar lesion. European Journal of Neurology 2007, 15, 98-101
11. *Lussenhop A.J., Velazquez A.C.:* Observations on the tolerance of intracranial arteries to catheterization. J. Neurosurg 1964, 21, 85-91
12. *Metens T., Rio F., Balériaux D., Roger T., David P., Rodesch G.:* Intracranial Aneurysms: Detection with Gadolinium-enhanced Dynamic Three-dimensional MR Angiography-Initial Results. Radiology. 2000,216, 39-46
13. *Mindel J.S. et al.:* Bilateral intracavernous carotid aneurysms mimicking a prolactin-secreting pituitary tumor. Surg. Neurol. 1983, 19, 163-167
14. *Moghrabi A. et al.:* Arteriovenous malformation mimicking recurrent medulloblastoma. Medical and Pediatric Oncology 2006, 22, 140-143
15. *Okamoto K. et al.:* Mimics of Brain Tumor on Neuroimaging. Radiation Medicine 2004, 22, 63–76
16. *Olsen et al.:* Giant intracranial aneurysms: MR imaging. Radiology 1987, 163 (2), 431-435
17. *Serbinienko F.A.:* Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. J. Neurosurg 1974, 41, 125-45
18. *Takahashi T., Saitoh K., Suzuki S.:* Coincidental cerebral aneurysm with brain tumor No Shinkei Geka. 1985 Jun, 13 (6), 675-679
19. *Wei-Zheng Song et al.:* Intraventricular vascular malformations mimicking tumors: Case reports and review of the literature. JNS 2008, 266, 63-69
20. *White P.M., Teasdale E., Wardlaw J., Easton V.:* Intracranial Aneurysms: CT Angiography and MR Angiography for Detection-Prospective Blinded Comparison in a Large Patient Cohort. Radiology. 2001, 219, 739-749
21. *Young-Gyu Kim et al.:* Pituitary apoplexy mimicking aneurysmal rupture of anterior communicating artery. J Korean Neurosurg Soc. 2003, 34, 249-251

Adres do korespondencji:
Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Zastosowanie kwasu acetylosalicylowego w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych leczonych wewnątrznaczyniowo z powodu niepękniętych tętniaków naczyń mózgowych

ASA prophylaxis of thrombembolic complications among patients treated endovascularly due to unruptured cerebral aneurysms

Robert Juszkat[1,2,3], Stanisław Nowak[1], Sławomir Smól[1], Anna Zarzecka[3], Włodzimierz Paprzycki[2], Tomasz Blok[1], Wojciech Kociemba[2]

[1] *z Katedry i Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Nowak*

[2] *z Zakładu Neuroradiologii Katedry Radiologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu kierownik: dr hab. med. Włodzimierz Paprzycki*

[3] *z Zakładu Radiologii Klinicznej Katedry Radiologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu kierownik: dr med. Robert Juszkat*

Streszczenie

Celem pracy była ocena, czy zastosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) u chorych z niepękniętymi tętniakami wewnątrzczaszkowymi dobę przed zabiegiem wewnątrznaczyniowej embolizacji zmniejsza częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych. Analizie poddano 102 chorych (69 kobiet, 33 mężczyzn) z niepękniętymi tętniakami wewnątrzczaszkowymi, u których wykonano embolizację wewnątrznaczyniową. U 58 chorych nie stosowano ASA przed zabiegiem, natomiast u 44 lek ten stosowano. W grupie chorych, którzy ASA nie otrzymali, doszło do powikłań zakrzepowo-zatorowych w 3 przypadkach. W grupie, w której chorzy otrzymali lek, do powikłań doszło w jednym przypadku. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic w częstości występowania pomiędzy obydwiema grupami (p=0,637). Pomimo, że statystycznie nieistotny w prezentowanej pracy, fakt częstszego występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych u chorych nie przyjmujących ASA przed zabiegiem zasługuje na większą uwagę badaczy, skłania do podjęcia kolejnych badań na większej grupie chorych.

Summary

The aim of this study was to evaluate if ASA (acetylosalicylic acid) given one day prior to endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysm could lead to a decrease in a frequency of thromboembolic complications. There was an analysis of a group of 102 patients (69 females and 33 males) with unruptured cerebral aneurysms treated endovascularly. 58 of them were treated without ASA prevention, but the remaining 44 received ASA orally. There were 3 major thromboembolic complications observed in the first group in comparison to the second group, where the only one complication was observed. Although not statistically significant in this study (p=0,637), the development of thrombi more commonly in patients not pretreated with ASA merits further prospective investigation in a greater number of subjects.

Słowa kluczowe: leczenie wewnątrznaczyniowe, tętniaki mózgu niepęknięte, powikłania zatorowo-zakrzepowe, profilaktyka ASA

Key words: endovascular treatment, unruptured cerebral aneurysms, thrombembolic complications,ASA prophylaxis

Wstęp

Najczęstszym powikłaniem wewnątrznaczyniowego leczenia niepękniętych tętniaków wewnątrzczaszkowych są incydenty zakrzepowo-zatorowe (7). Powikłania te, często skutkują deficytami neurologicznymi o różnym stopniu nasilenia, dotycząc 2,4% do 5,5% pacjentów leczonych endowaskularnie (6, 8, 10, 11). Zastosowanie badania DWI (diffusion-weight MRI) ujawnia nieme klinicznie incydenty aż u 61% chorych (14).

Strategia leczenia przeciwpłytkowego, zapobiegającego powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, u chorych poddawanych wewnątrznaczyniowym zbiegom na naczyniach wieńcowych jest znana, znane są także odpowiednie standardy zastosowania leków antyagregacyjnych (9, 12, 16). Dostępnych jest wiele badań odnoszących się do skuteczności takiego leczenia w tej grupie chorych (1, 9, 12, 16). W przypadku interwencji wewnątrznaczyniowych na naczyniach obwodowych oraz mózgowych, standardów profilaktyki dotychczas nie określono. Istnieje duża rozbieżność pomiędzy poszczególnymi ośrodkami leczenia endowaskularnego tętniaków naczyń mózgowych w zastosowaniu leków antyagregacyjnych u chorych przed, w czasie oraz po zabiegu embolizacji. Najbardziej znanym, najpowszechniej używanym oraz najtańszym lekiem antyagregacyjnym stosowanym w wewnątrznaczyniowych procedurach zarówno kardiologicznych jak i neuroradiologicznych jest kwas acetylosalicylowy (ASA) (17). Dowody potwierdzające zasadność oraz skuteczność terapii ASA ograniczone są do dwóch badań, z czego jedno odnosi się do dożylnej formy leku (11, 17).

Celem przedstawianej pracy jest ocena skuteczności ASA w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów leczonych metodą wewnątrznaczyniowej embolizacji z powodu niepęknietych tętniaków wewnątrzczaszkowych.

Materiał i metoda

Materiał stanowi 102 chorych leczonych endowaskularnie w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z powodu niepękniętych tętniaków naczyń mózgowych od stycznia 2004 do października 2008. Wśród chorych było 69 kobiet oraz 33 mężczyzn, w wieku od 20 do 70 lat (średnia: 52,4 lata). Chorych podzielono na dwie grupy: grupę pierwszą stanowią chorzy leczeni do listopada 2006, którzy nie otrzymywali przed zabiegiem ASA. Grupę drugą tworzą chorzy leczeni od grudnia 2006, którzy dostawali ASA przed zabiegiem embolizacji wewnątrznaczyniowej.

Grupę pierwszą stanowi 58 chorych, w tym 37 kobiet oraz 21 mężczyzn w wieku 20 od 76 do lat (średnia 51,5 lat). Do drugiej grupy zakwalifikowano 44 chorych, w tym 32 kobiety i 12 mężczyzn, w wieku od 27 do 74 lat (średnia: 53,5 lat). W analizie materiału porównano częstość występowania objawowych powikłań zakrzepowo-zatorowych, w grupie pierwszej, u której nie stosowano ASA oraz w grupie drugiej, w której stosowano ASA przez zabiegiem.

Zabieg embolizacji wewnątrznaczyniowej prowadzono w znieczuleniu ogólnym, wykorzystując cewniki naczyniowe diagnostyczne firmy Balton (Polska) oraz terapeutyczne firmy Balt (Francja). Worek tętniaka wypełniano spiralami odczepianymi hydraulicznie lub mechanicznie w kształcie 3D, układającymi się przestrzennie w worku tętniaka oraz standardowymi o zwoju helikalnym. Embolizację kończono wypełniając worek tętniaka spiralami typu „soft". Chorzy z grupy drugiej otrzymywali dobę przed zabiegiem ASA doustnie w dawce 300 mg. Pobieranie leku kontynuowano tydzień po zabiegu. Powikłania zakrzepowo-zatorowe stwierdzano na podstawie badania klinicznego wykonanego przez doświadczonego neurochirurga.

Obliczenia statystyczne wykonano testem Fishera.

Wyniki

W grupie pierwszej odnotowano u 3 chorych powikłania zakrzepowo-zatorowe, które u 2 z nich pozostawiły trwałe ubytki neurologiczne. W grupie drugiej odnotowano jeden incydent zakrzepowo-zatorowy, który nie pozostawił trwałych skutków klinicznych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych pomiędzy grupą chorych, którzy otrzymywali ASA i grupą chorych, którzy ASA nie otrzymywali przed zabiegiem (p=0,637).

Omówienie

W przypadku zabiegów embolizacji wewnątrznaczyniowej, materiał zatorowy może pochodzić z formacji zakrzepu na cewniku lub prowadniku, z tworzącej się skrzepliny w obrębie worka tętniaka wypełnionego spiralami, zakrzepicy formującej się na wpuklonych do światła naczynia macierzystego spiralach lub może pochodzić z przemieszczonej mikrocewnikiem skrzepliny utworzonej wcześniej w worku tętniaka (3).

Soeda i wsp. dowiedli, że do incydentów zakrzepowo-zatorowych najczęściej dochodzi podczas manipulacji cewnikiem (13). Angiograficznie, powikłanie zakrzepowo-zatorowe przedstawia się jako całkowite lub częściowe zamknięcie naczynia w jakimkolwiek obszarze unaczynienia (11). Proces formacji skrzepliny w dużych tętniakach wypełnionych spiralami jest wydłużony w czasie, stąd epizody niedokrwienne mogą się zdarzyć dopiero po zabiegu embolizacji (4, 14). Derdeyn i wsp. donieśli, że większy rozmiar tętniaka oraz spirale wysunięte do światła naczynia są czynnikami ryzyka incydentów niedokrwiennych po zabiegu (5).

Wyróżnia się dwa rodzaje zakrzepów w zależności od patogenezy. Czerwony, bogaty w fibrynę i erytrocyty, powstający przy zwolnionym przepływie krwi, przypisywany jest obecności cewnika prowadzącego (11). Powstanie białego zakrzepu, tworzącego się przy szybkim przepływie krwi z agregujących płytek, wiąże się z obecnością spiral (11).

Przy analizie tej zależności, wydaje się, iż najwłaściwszą profilaktyką przeciwzakrzepową w przypadku chorych poddanych zabiegowi embolizacji wewnątrznaczyniowej może być być stosowanie przed zabiegiem leków przeciwpłytkowych. Właściwości przeciwbólowe salicylanów, pozyskiwanych z kory wierzby, znane były już w czasach Hipokratesa (15). Pomimo wprowadzenia kwasu acetylosalicylowego do powszechnego użytku już w latach dziewięćdziesiątych XIX wieku, jego właściwości antyagregacyjne odkryto dopiero w latach sześćdziesiątych wieku XX (15). Przeciwpłytkowe działanie ASA polega na nieodwracalnym hamowaniu cyklooksygenazy 1 (konstytutywnej), która katalizuje reakcję powstania prostaglandyny G2 z kwasu arachidonowego, a następnie z prostaglandyny G2 - prostaglandyny H2. Z tej ostatniej, przy udziale specyficznych syntetaz, powstają m.in. tromboxan A2, prostacyklina, prostaglaglandyna E2 i F2 α (2). To właśnie tromboxan A2 jest odpowiedzialny za agregację płytek. Płytki produkują go w odpowiedzi na różnorodne bodźce, takie jak obecność kolagenu, trombiny czy ADP (2). Zahamowanie cyklooksygenazy daje w rezultacie zahamowanie produkcji tromboxanu A2, co spowoduje zmniejszenie agregacji płytek (2, 12).

W przedstawianej analizie nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych pomiędzy dwiema grupami pacjentów. Jednak grupy te są dość nieliczne. Ries i wsp., analizujący materiał 247 pacjentów, zaobserwowali jedynie trend w mniejszej częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych, u których stosowano ASA przed zabiegiem w porównaniu do chorych, u których leku nie stosowano (11). Jednak zauważyli oni istotnie mniejszą częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych w grupie chorych z pękniętymi tętniakami wewnątrzczaszkowymi, która przyjmowała ASA (11).

Yamada i wsp. analizowali grupę 369 pacjentów z niepękniętymi tętniakami dokonując podziału na 3 grupy: chorych, którzy nie otrzymywali żadnej terapii przeciwpłytkowej, chorych, którzy otrzymywali ASA i klopidogrel tylko po zabiegu oraz chorych, którzy otrzymywali ASA i klopidogrel zarówno przed jak i po zabiegu (17). Następnie porównali chorych, którzy nie otrzymali żadnego leczenia przeciwpłytkowego wraz z chorymi, którzy otrzymali leki przeciwpłytkowe w jakimkolwiek czasie, niezależnie czy przed i po zabiegu, czy tylko po. Istotną różnicę w częstości występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych wykazali pomiędzy grupą chorych, którzy nie otrzymywali żadnych leków przeciwpłytkowych a grupą chorych, która otrzymała lek w jakimkolwiek czasie. Nie wykazali różnicy w częstości omawianych powikłań pomiędzy grupą, która dostawała ASA i klopidogrel przed i po zabiegu a grupą, która dostawała obydwa leki tylko po procedurze embolizacji (11).

Choć statystycznie nieistotny w prezentowanej pracy, fakt częstszego występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych u chorych nie przyjmujących ASA przed zabiegiem zasługuje na większą uwagę badaczy. Może być przyczynkiem do zaprojektowania kolejnych badań na większej grupie chorych, szczególnie po uwzględnieniu faktu, że u pacjentów pobierających ASA powikłania zatorowo-zakrzepowe wydają się mieć mniej trwałych następstw klinicznych. Dodatkowo meta-analiza aktualnie dostępnych wyników obejmująca dotychczas opublikowane badania może również stanowić punkt wyjścia dla opracowania protokołów terapeutycznych. Wyniki badań pozwolą na opracowanie odpowiednich zaleceń w terapii wewnątrznaczyniowej tętniaków wewnątrzczaszkowych, co pozwoli na wdrożenie terapii prowadzącej do zmniejszeniem odsetka najczęstszych powikłań, jakimi są incydenty zakrzepowo-zatorowe.

Wnioski

1. Terapia endowaskularna wiąże się ze zwiększeniem ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych.

2. Leki przeciwpłytkowe, takie jak ASA mogą stanowić istotny element terapii prowadzący do obniżenia ryzyka opisywanych powikłań.

3. Stworzenie wieloośrodkowej analizy wyników leczenia ASA pozwoli na wypracowanie protokołu terapeutycznego, skutkującego poprawą wyników leczenia. Dotychczasowo opublikowane wyniki leczenia dotyczą zbyt małych grup chorych, by można było uzyskać istotne statystycznie wyniki.

Piśmiennictwo

1. *Angiolillo D.J., Bernardo E., Palazuelos J. i wsp.:* Functional impact of high clopidogrel maintenance dosing in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions. Results of a randomized study. Thromb. Haemost. 2008, 99, 161-8
2. *Awtry E.H., Loscalzo J.:* Aspirin. Circulation 2000, 101, 1206-1218
3. *Bruening R., Mueller-Schunk S., Morhard D. i wsp.:* Intraprocedural Thrombus Formation during Coil Placement in Ruptured Intracranial Aneurysms: Treatment with Systemic Application of the Glycoprotein IIb/IIIa Antagonist Tirofiban. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2006, 27, 1326-1331
4. *Bavinzski G., Talazoglu V., Killer M. i wsp.:* Gross and microscopic histopathological findings in aneurysms of the human brain treated with Guglielmi detachable coils. J. Neurosurg. 1999, 91, 284-293
5. *Derdeyn C.P., Cross D.T. III, Moran C.J. i wsp.:* Postprocedure ischemic events after treatment of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils. J. Neurosurg. 2002, 96, 837-843

6. *Gallas S., Pasco A., Cottier J. I wsp.:* A multicenter study of 705 ruptured intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2005, 26, 1723-1731
7. *Lantera L., Tredici G., Dimitrov B., i wsp.:* Treatment of unruptured cerebral aneurysms by embolization with Guglielmi detachable coils: case fatality, morbidity, and effectiveness in preventing bleeding - a systematic review of the literature. Neurosurgery 2004, 55, 767-78
8. *Murayama Y., Nien Y.L., Duckwiler G. i wsp.:* Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. J. Neurosurg. 2003, 98, 959-966
9. *Paradis J.M., Ducrocq G., Tanguay J.F.:* Antiplatelet therapy following drug-eluting stent implantation: new clinical data and recommendations. Minerva Cardioangiol. 2008, 56,139-54
10. *Pelz D.M., Lownie S.P., Fox A.J.:* Thromboembolic events associated with the treatment of cerebral aneurysms with Guglielmi detachable coils AJNR Am. J. Neuroradiol. 1998, 19, 1541-1547
11. *Ries T., Buhk J-H., Kucinski T. i wsp.:* Intravenous administration of acetylsalicylic acid during endovascular treatment of cerebral aneurysms reduces the rate of thromboembolic events. Stroke 2006,37,1816-21
12. *Schlansky-Goldberg R.:* Platelet aggregation inhibitors for use in peripheral vascular interventions: what can we learn from the experience in the coronary arteries? J. Vasc. Interv. Radiol. 2002, 13, 229-246
13. *Soeda A., Sakai N., Murao K. i wsp.:* Thromboembolic events associated with the Guglielmi detachable coil embolization with use of diffusion-weighted MR imaging. Part II. Detection of the microemboli proximal to cerebral aneurysm. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2003, 24, 2035-2038
14. *Soeda A., Sakai N., Sakai H. i wsp.:* Tromboembolic events associated with Guglielmi Detachable Coils embolization of asymptomatic cerebral aneurysm: Evaluation of 66 consecutive cases with use of Diffusion weighted MR imaging. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2003, 24, 127-132
15. *Stone E.:* An account of the success of the bark of the willow tree in the cure of agues. Philos. Trans. R. Soc. Lond. 1973, 53, 195-200
16. *Talbert R.L.:* Overview of advances in cardiovascular disease treatment and prevention: the evolving role of antiplatelet therapy. Am. J. Health. Syst. Pharm. 2008, 1, 65 (13 Suppl 5):S1-5
17. *Yamada N.K., Cross D.T. 3rd, Pilgram T.K. i wsp.:* Effect of antiplatelet therapy on thromboembolic complications of elective coil embolization of cerebral aneurysms. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2007, 28, 1778-82

Adres do korespondencji:
Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

The influence of gammaglobulin infusions on the hemorheological profile in patients with neurological disorders

Wpływ dożylnych wlewów gammaglobulin na profil hemoreologiczny u pacjentów z chorobami neurologicznymi

Piotr Kowal, Anna Zmyślony, Anna Marcinkowska-Gapińska, Wojciech Kozubski

z Pracowni Reologicznej Katedry i Kliniki Neurologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik Pracowni Reologicznej: prof. UM Piotr Kowal
kierownik Katedry: prof. dr Wojciech Kozubski

Abstract

Hemorheological changes due to intravenous gammaglobulin (IVIg) administration have been considered to influence blood viscosity and this way the blood flow in microcirculation.

The study was carried out in the group of 10 patients with various neurological disorders (seven with polyradiculoneuropathy, two suffered from myasthenia and one with multiple sclerosis). Patients were treated routinely with intravenous gammaglobulin infusion (Sandoglobulin, Sandoz, 24 g a day in the course of 5 days therapy). The following hemorheological factors were estimated: relative blood viscosity, plasma viscosity, red cell deformability and erythrocytes aggregation. For rheological examination the microviscosimeter Low Shear 40 (Contraves) was used. Each patient was examined two times: before treatment initiation and at the end of therapy after five days. At the comparison of first and last measurements a significant increase of plasma viscosity ($p<0,04$) was found, whereas erythrocyte deformability was significantly improved ($p<0,05$). The value of relative blood viscosity at shear rate of 0,1 s^{-1} was significantly decreased ($p<0,05$) and statistically unchanged at other studied shear rates. The results suggest an existence of a protective feedback mechanism in the studied group of patients which has been exemplified by the red cell elasticity improvement.

Streszczenie

Dożylne wlewy gammaglobulin stanowią potencjalne ryzyko wzrostu lepkości krwi, co może prowadzić do zaburzeń przepływu krwi w mikrokrążeniu.

W grupie 10 pacjentów z różnymi chorobami układu nerwowego (7 z poliradikuloneuropatią, 2 z miastenią, 1 ze stwardnieniem rozsianym) przeprowadzono badania wpływu terapii dożylnymi gammaglobulinami na właściwości hemoreologiczne. Pacjentom podawano dożylnie gammaglobuliny (Sandoglobulin, Sandoz) w dawce 24 g dziennie przez okres 5 dni. Oznaczano następujące parametry hemoreologiczne: względną lepkość krwi, lepkość osocza, odkształcalność krwinek czerwonych oraz agregację erytrocytów. Do badań hemoreologicznych wykorzystano mikrowiskozymetr Low Shear 40 (Contraves) oraz model reologiczny Quemady. Każdy z pacjentów był badany dwukrotnie: przed rozpoczęciem terapii oraz po jej zakończeniu (po pięciu dniach).

Wykazano znamienny wzrost lepkości osocza po terapii ($p<0,04$) oraz znamienną poprawę odkształcalności erytrocytów ($p<0,05$). Wartość względnej lepkości krwi przy prędkości ścinania 0,01 s^{-1} była znamiennie obniżona ($p<0,05$) natomiast w zakresie pozostałych badanych prędkości ścinania nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między pierwszym a drugim oznaczeniem.

Wyniki badania sugerują istnienie ochronnego przed wzrostem lepkości krwi mechanizmu sprzężenia zwrotnego w badanej grupie chorych, którego korzystnym dla organizmu efektem jest poprawa elastyczności krwinek czerwonych.

Key words: blood viscosity, IVIg infusion, hemorheology

Słowa kluczowe: lepkość krwi, dożylne wlewy gammaglobulin, hemoreologia

Introduction

Intravenous immunoglobulin (IVIg) seems to be a potentially risk therapy due to its influence on the plasma

viscosity value (8). Hemorheological studies in patients under this therapy are rare and their results are unclear. A decrease of fibrinogen concentration without any other hemorheological changes were observed in patients with septic shock (9). In turn thromboembolic complications were described by several authors (2, 3, 17).

Generally intravenous immunoglobulin is considered a safe therapy but slow infusion rate of low concentration of IVIg products and hydration, especially in high-risk patients should be applied (13).

Rheological characteristics of blood in blood vessels is very complex problem. In the description of blood rheological properties one should take into account features connected both with the circulation system and the physicochemical properties of blood itself. The changes of the physical properties of blood are observed in many disorders (6, 16).

One way to describe the hemorheological properties is the use of mathematical rheological models. Model proposed by Quemada is the most up-to-date model in hemorheology (14, 15).

The purpose of this study was to investigate the influence of intravenous gammaglobulin administration on hemorheological profile changes in patients suffered from neurological disorders adequate for this type of therapy.

Material and Methods

The study was carried out in the group of ten patients (average age 42,2), who were treated routinely with intravenous gammaglobulin infusions (Sanodoglobulin, Sandoz, 24 g a day in the course of 5 days therapy). Six patients were diagnosed as acute polyradiculoneuropathy, three others were suffered from myasthenia and one subject had multiple sclerosis.

No patients took any drugs influencing vascular system or steroids at least 3 months before IVIg administration. No complications during therapy were observed.

Blood viscosity measurements were performed by means of a rotary-oscillatory rheometer Contraves LS 40. The blood (up to 10 ml) was taken to disposable syringes containing anticoagulant (1,6 mg EDTA/ml blood). The flow curve was measured at temperature of 37°C in the shear rate range of 0,1-100 s^{-1} (descending order) within 5 minutes. For each blood sample hematocrit value was chacked using the standard method. Plasma viscosity was estimated from linear regression analysis of the flow curve. The experimentally obtained data were analyzed in terms of Quemada rheological model and its characteristics parameters were recorded for statistical analysis.

In Quemada formula (eqs. 1, 2) the k_Q has a sense of so called intrinsic erythrocyte viscosity and the parameters k_0 and k_∞ denote its limiting values at zero and infinite shear rate, respectively. The quantity γ'_c is interpreted as the shear rate value at which the process of rouleaux formation begins.

$$\tau(\gamma') = \eta_p [1 - \frac{1}{2} k_Q . Hct]^{-2} . \gamma' \quad (1)$$

where:

$$k_Q = \frac{k_0 + k_\infty (\gamma'/\gamma'_c)^{1/2}}{1 + (\gamma'/\gamma'_c)^{1/2}} \quad (2)$$

Each patient was examined two times: before treatment initiation and at the end of therapy after five days. Hemorheological data are presented as mean and standard deviation of mean. For statistical analysis the Student's t-test was used.

Results

The values of relative blood viscosity (whole blood viscosity divided by the plasma viscosity) and other hemorheological parameters are presented in the tab. 1.

The hematocrit values amounted to (0,43±0,009) in the first examination and (0,43±0,009) in the second estimation. Analysis of the relative blood viscosity in the whole studied range of shear rates shows a significant decrease of its value in the second examination at shear rate of 0,1 s^{-1}.

Concerning the Quemada model parameter, in the second estimation the value of k_∞ was significantly lower (better red cells deformability) than in the first one. In turn the value of plasma viscosity was significantly higher just after therapy.

There is a significant correlation between k_∞ and plasma viscosity (η_p) both before and after IVIg therapy (fig. 1). Moreover we indicated that this correlation has been even more expressed after IVIg therapy (a significant difference between slope (b) values for two stages of therapy – $p<0,004$).

Discussion

The study indicated an increase of plasma viscosity but not relative blood viscosity. At the shear rate 0,1 s^{-1} a significant decrease of relative blood viscosity was even detected.

Experimental hematocrit values in the first and in the second estimation were not different.

Such results justifies the assumption that the two measurements were comparable in terms of blood composition and that the potential differences in rheological properties of blood were not affected by this important parameter. The clear difference between the values of relative blood viscosity at shear rate at 0,1 s^{-1} in two measurements and the lack of an increase of this parameter

Table 1. Characteristics of hemorheological parameters before and after the IVIg therapy.

Parameter	Before treatment n=10		After treatment n=10
Relative blood viscosity at 0,1 s^{-1}	25,32±1,87	p<0,05	17,2±3,6
Relative blood viscosity at 1,0 s^{-1}	13,66±1,43	-	12,5±1,1
Relative blood viscosity at 10 s^{-1}	5,81±0,18	-	5,62±0,33
Relative blood viscosity at 100 s^{-1}	3,44±0,1	-	3,35±0,16
k_0	4,17±0,11	-	4,11±0,14
k_∞	1,75±0,05	p<0,05	1,57±0,04
γ'_c	4,77±0,83	-	6,1±1,6
Hematocrit	0,43±0,009	-	0,43±0,009
Plasma viscosity	1,38±0,1	p<0,04	1,62±0,09

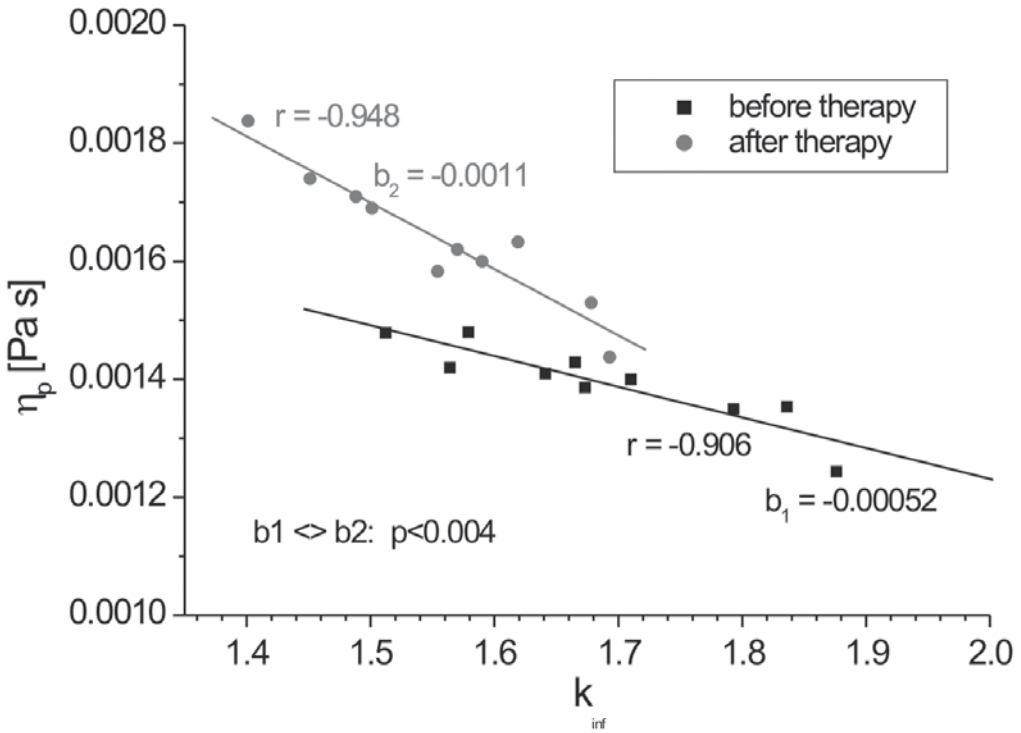


Figure 1. *Relationship between k_∞ and plasma viscosity in dependence on the stage of therapy.*

at the other shear rates suggest that some properties of red cells are distinctly different in the two samples. In order to identify those changes we take the advantage of the results of Quemada analysis because the model parameters have relatively well defined physical interpretation.

The red cells deformability (defined by k_∞ as a intrinsic viscosity) has been improving after therapy, whereas gammaglobulin administration lead to an increase of plasma viscosity value.

Interpretation of a clear anti-correlation between k_∞ and γ'_c (4) might bring a conclusion that it happens so because more elastic red cells (lower k_∞) aggregate easier (higher γ'_c after therapy though not significantly) but these aggregates form a regular network rather than pathological systems (the value of k_0 was not significantly different).

When interpreting the rheological results one should remember that they refer to the model in vitro.

The relation between k_∞ and plasma viscosity could be a general phenomenon in hemorheology. Such tendency is quite evident already in the healthy people (6). Since these two qualities are completely independent in the framework of Quemada model, we searched for

a critical test of such a clear correlation. The simplest test was to measure flow curves of the same blood sample at two temperatures. Decreasing the temperature from 37 to 25°C increases the plasma viscosity by approximately 30%. In all cases the two flow curves perfectly overlapped after dividing by the respective plasma viscosity. As a consequence, all the model parameters were identical, so there was no correlation between k_∞ and plasma viscosity for the same blood sample. The result of this test clearly shows that there exists a mechanism which compensates the increase of plasma viscosity by making the red cells more elastic and thus retaining normal viscosity of the whole blood in the range of high shear rates.

Lower erythrocyte rigidity facilitates also the blood flow in microcirculation. How this effect is achived remains still an open question.

One possible explanation of this phenomenon should be searched in the changes of plasma protein profile. In the group of patients treated with gammaglobulin infusion proteins other than fibrinogen influence plasma viscosity value and they play a dominant role in the competitive bond with red cells surface. It may be supposed that an increase of such plasma proteins content gradually lead to a decrease of red cells rigidity.

Red cells and plasma proteins interactions are of great importance in red cells aggregation.

Fibrinogen plays a dominant role in this phenomenon but its direct contribution is dependent on various factors such as physical properties of red cells and type of proteins other than fibrinogen. From observations of Meada and Shiga (10) arised a conclusion that mechanism of interproteins relationships is very complicated and has not been clear defined. Quantitative analysis of fibrinogen molecules' contribution to the inter-red cells connections indicated a specific character of such changes in relation to a certain vascular pathology (5). The beneficial effect of selective plasmapheresis application for decreasing red cells and fibrinogen interactions was detected in the group of patients with vascular disease (7).

A good clinical model for such consideration is the difference between hemorheological profile in the acute and the remote (after 3-6 months from the onset of the disease) phase of ischemic stroke (6). Plasma viscosity was elevated both in the acute and in the remote phase, whereas red cells deformability was significantly improved only in the latter one.

Hipoalbuminemia and elevated fibrinogen level as well as nonimmune immunoglobulin shift (↓ IgM and ↑ IgA) were observed in the acute phase of ischemic stroke (4, 5). These observations lead to the conclusion that increased plasma fibrinogen concentration acts as an inhibitor of this self-regulatory mechanism.

The lower value of relative blood viscosity at shear rate 0,1 s^{-1} (beneficial for blood flow in microcirculation) and unchanged values at other shear rates range after gammaglobulin infusion therapy was accompanied by an increased value of plasma viscosity. Analysis in terms of rheological model showed that the former effect has its origin in reduced red cells rigidity. The latter effect can only be due to increased plasma protein content other than fibrinogen. Recently, great importance in the protective mechanism of the organism against ischemia is assigned to so-called preconditioning through ischemia (11, 12). Hemorheological role in the explanation of this phenomenon seems to be attractive respecting up-to-date observations.

IVIg appears to be a neuroprotective agent in stroke due to complement inhibition (1).

The beneficial effect of relationship between plasma viscosity and red cell deformability stimulated by IVIg should be also considered as natural neuroprotective mechanism against cerebral ischemia. We may expect that further studies should make such a final statement.

References

1. *Arumugan T.V., Tang S.C., Lathia J.D., Cheng A., Mughal M.R., Chiagurupati S., Magnus T., Chan S.L., Jo D.G., Ouyang X., Fairlie D.P., Granger D.N., Vortmeyer A., Basta M., Mattson M.P.:* Intravenous immunoglobulin /IVIg/ protects the brain against experimental stroke by preventing complement-mediated neuronal death. Proc Natl Acad Sci USA 2007, 104, 14104-14109
2. *Caress J.B., Cartwright M.S., Donofrio P.D., Peacock J.E.:* The clinical features of 16 cases of stroke associated with administration of IVIg. Neurology 2003, 60, 1822-1824
3. *Katz U., Shoenfeld Y.:* Review: intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications. Lupus 2005, 14/10/, 802-8
4. *Kowal P.:* Protein and lipid profile in acute cerebral ischemia. Eur J Neurol 1995, 2 /1/, 76 /Abstr./
5. *Kowal P.:* Quantitative study of fibrinogen molecules' contribution to the inter-red cells connections in selected clinical groups of stroke patients. Clin Hemorheol Micro 1998, 18, 37-41
6. *Kowal P., Marcinkowska-Gapińska A.:* Hemorheological changes dependent on the time from the onset of ischemic stroke. J Neurol Sci 2007, 258, 132-136
7. *Kowal P., Walzl M., Walzl B., Lechner H.:* The influence of the H.E.L.P. system on yield shear stress in vascular disease. Clin Hemorheol 1993, 13, 701-706
8. *Kowal P., Zmyślony A.:* /2002/ Hemorheologic profile changes after intravenous gammaglobulin administration in neurological disorders. Eur J Neurol 2002, 9/suppl.2/, 174/Abstr./
9. *Madl C., Koppensteiner R., Wendelin B., Lenz K., Kramer L., Grimm G., Kranz A., Schneeweiss B., Ehringer H.:* Effect of immunoglobulin administration on blood rheology in patients with septic shock. Circ Shock 1993, 40/4/, 264-7
10. *Maeda N., Shiga T.:* Opposite effect of albumin on the erythrocyte aggregation induced by immunoglobulin G and fibrinogen. Biochim Biophys Acta 1986, 855, 127-135
11. *Matsushima K., Hakim A.M.:* Transient forebrain ischemia protects against subsequent focal cerebral ischemia without changing cerebral perfusion. Stroke 1995, 26, 1047-52

12. *Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A.:* Preconditioning with ischemia, a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986, 74, 1124-36

13. *Orbach H., Katz U., Sherer Y., Shoenfeld Y.:* Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. Clin Rev Allergy Immunol 2005, 29/3/, 173-84

14. *Quemada D.:* A rheological model for studying the hematocrit dependence of red cell and red cell-and red cell-protein interactions in blood. Biorheology 1981, 18, 501-16

15. *Quemada D.:* Blood rheology and its implications in flow of blood. In: Rodkiewicz CM, editor. Arteries and arterial blood flow. Vien-New York: Springer Verlag 1983, 1-127

16. *Sandhagen B.:* Assessment of Blood Rheology. Methodology and studies in healthy individuals, in patients with certain diseases and during liquid blood preservation. Uppsala /Acta Universitatis Upsaliensis, Comprehensie Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine/ 1988, 138, 1-52

17. *Vucis S., Chong P.S., Dawson K.T., Cudkowicz M., Cros D.:* Thromboembolic complications of intravenous immunoglobulin treatment. Eur Neurol 2004, 52/3/, 141-4

Adres do korespondencji:
Pracownia Reologiczna Katedry Neurologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Korelacja parametrów obrazu termograficznego z wynikami badań hemoreologicznych

Correlation of thermographic studies with the hemorheological parameters

Anna Marcinkowska-Gapińska, Piotr Kowal

z Pracowni Reologicznej Katedry i Kliniki Neurologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik Pracowni Reologicznej: prof. UM Piotr Kowal
kierownik Katedry: prof. dr Wojciech Kozubski

Streszczenie

Badania termograficzne ukrwienia kończyn górnych i dolnych mają na celu, w bezinwazyjny sposób, ocenę stanu ukrwienia u pacjentów z zaburzeniami ukrwienia. Badania hemoreologiczne mają na celu, poprzez określenie takich wartości jak: lepkość krwi pełnej, lepkość osocza, hematokryt, zdolność erytrocytów do agregacji i deformacji, ocenę ukrwienia u pacjentów z zaburzeniami ukrwienia. Celem niniejszej pracy była analiza porównawcza parametrów obrazu termograficznego z wynikami badań hemoreologicznych w grupie ludzi zdrowych i z zaburzeniami ukrwienia. Łącznie badana grupa liczyła 65 osób w tym: 35 osób bez objawów chorób naczyniowych i 30 pacjentów z zaburzeniami ukrwienia (15 osób stanowili chorzy po przebytym zawale serca i 15 chorych na cukrzycę). Badania termograficzne polegające na określeniu rozkładu temperatur w kończynach prowadzono w termostatowanym pomieszczeniu (21-22°C) z wykorzystaniem kamery termograficznej (AGEMA, Thermovision 870). Badania lepkości krwi prowadzono z wykorzystaniem oscylacyjno-rotacyjnego reometru *Contraves* LS40. Dla każdej badanej próbki krwi wyznaczano hematokryt metodą standardową. Lepkość osocza wyznaczano metodą regresji liniowej. W wyniku przeprowadzonej analizy danych nie zaobserwowano wyraźnych korelacji pomiędzy stanem ukrwienia obserwowanym z wykorzystaniem kamery termograficznej a wartościami parametrów hemoreologicznych. Zakres rozrzutu pomiędzy poszczególnymi wynikami wskazywać może, że w przypadku zwiększenia grupy badanych obserwowane różnice mogłyby okazać się statystycznie istotne.

Abstract

Thermographic studies of upper and lower limbs perfusion of the patients with perfusion disorder is a noninvasive way to quantify the degree of this disorder. Hemorheological studies reveal viscoelastic parameters of blood flow, such as whole blood viscosity, plasma viscosity, hematocrit, erythrocyte aggregability and deformability. This study aimed at the comparison of thermographic picture parameters with the results of the hemorheological studies in the group of healthy subjects and in the group of patients with perturbation in perfusion. Among 65 subjects there were 35 subjects without any symptoms of cardiovacular disorders and 30 patients with perfusion disorders (15 subjects after myocardial infarction and 15 diabetics). Thermographic studies were performed in a thermostated chamber (21-22°C) by means of a thermographic (infrared) camera (AGEMA, Thermovision 870). Blood viscosity measurements were performed by means of a rotary-oscillatory reometer Contraves LS 40. For each blood sample the hematocrit value was measured using the standard method. The plasma viscosity was calculated from the linear regression. No statistically significant differences between the groups were found in the perfusion state measured by means of the thermographic technique and the values of the hemorheological parameters. However, some tendencies were observed which might indicate that increasing the number of the patients would lead to statistically significant correlations.

Słowa kluczowe: hemoreologia, lepkość krwi, termografia, reologiczny model Quemady

Keywords: hemorheology, blood viscosity, termographic studies

Wprowadzenie

Nieinwazyjną metodą mogącą dostarczyć informacji o stanie ukrwienia kończyn są badania termograficzne. Badania te oparte są na pomiarze rozkładu temperatury na

powierzchni skóry kończyn górnych i dolnych. W warunkach fizjologicznych rozkład temperatury na powierzchni skóry jest bardzo różnorodny. Badanie termograficzne poprzez analizę rozkładu temperatury na powierzchni ciała pozwala ocenić ukrwienie tych obszarów w celu zdiagnozowania choroby np. zespołu Raynaud'a (1).

Na początku dwudziestego wieku wielu badaczy obserwowało powiązanie pomiędzy lepkością krwi a stanem chorobowym pacjenta (3). Lepkość krwi zależy od bardzo wielu czynników. Jako główne wymienia się hematokryt, lepkość osocza oraz zdolność erytrocytów do deformacji i orientacji oraz do agregacji (3, 4). Badania reologiczne prowadzi się in vitro, pobierając krew pacjenta do badania. W wyniku pomiaru reologicznego otrzymuje się reogram – zależność lepkości krwi od prędkości ścinania. Badania lepkości krwi prowadzi się głównie w grupach porównawczych obserwując zachowanie się krwi pod wpływem ściśle określonych czynników np. choroby pacjenta, czy podawanych leków.

Celem niniejszej pracy była analiza korelacji parametrów obrazu termograficznego z wynikami badań hemoreologicznych.

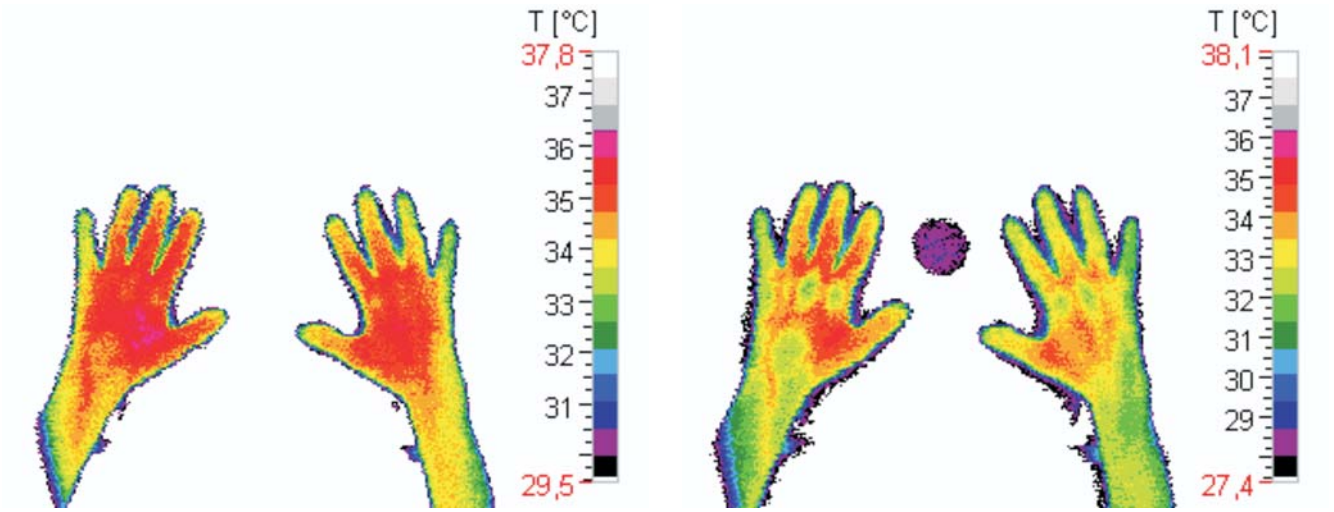
Materiał i metodyka

Badaniom termograficznym i reologicznym poddano łącznie grupę 65 osób, w tym 35 zdrowych, nie przyjmujących żadnych leków na choroby związane z układem krążenia, o prawidłowych wynikach badań okresowych oraz 15 osób ze stwierdzoną cukrzycą typu II i 15 osób po przebytym zawale serca w okresie 6 do 12 miesięcy. Badanie termograficzne prowadzone było w termostatowanym pomieszczeniu (21-22°C) z wykorzystaniem kamery termograficznej (AGEMA, Thermovision 870) i polegało na badaniu rozkładu temperatur w kończynach górnych i dolnych po adaptacji pacjenta (5). Badania hemoreologiczne polegały na pobraniu od pacjentów próbki krwi do standardowych strzykawko-probówek z roztworem EDTA i pomiarze w warunkach in vitro lepkości krwi pełnej oraz lepkości osocza. Badania lepkości krwi prowadzono z wykorzystaniem oscylacyjno-rotacyjnego reometru *Contraves* LS40 w zakresie 100 – 0,01 s^{-1} w czasie 5 minut. Dla każdej badanej próbki krwi wyznaczano hematokryt metodą standardową. Lepkość osocza wyznaczano metodą regresji liniowej. Otrzymane wyniki badań lepkościowych podawano matematycznej analizie z wykorzystaniem reologicznego modelu Quemady w celu oszacowania skłonności erytrocytów do agregacji i deformacji (6).

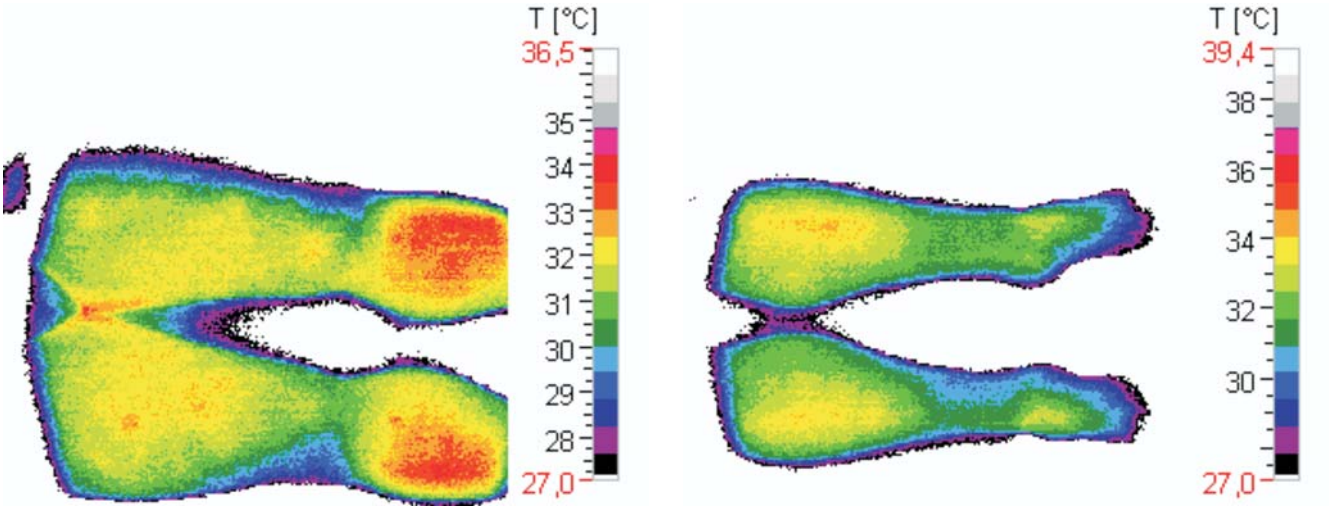
Wyniki badań

Na podstawie badań termograficznych wyróżniono trzy grupy badanych. W grupie I wynik badania termograficznego był zgodny z normą (ryc. 1). W grupie II – wynik badania termograficznego wskazywał na zaburzenia ukrwienia. Obserwowane zmiany charakteryzowały się obniżeniem temperatury kończyn dolnych (ryc. 2) oraz zaburzeniami ukrwienia kończyn górnych. Zaburzenia dotyczyły głównie czynności termoregulacyjnej, w nieznacznym stopniu ukrwienia spoczynkowego i miały charakter symetryczny (ryc. 3). W ostatniej grupie, oznaczonej jako III, obserwowano wzrost temperatury dużego palca u nogi oraz stawów kolanowych, a obserwowane różnice charakteryzowały się niesymetrycznym rozkładem temperatur na powierzchni ud i śródstopia (ryc. 4). W przypadku kończyn górnych obserwowane zmiany, w tej grupie również, miały charakter głównie niesymetryczny (ryc. 5). Średni rozkład temperatur w poszczególnych grupach badanych przedstawiono w tab. 1.

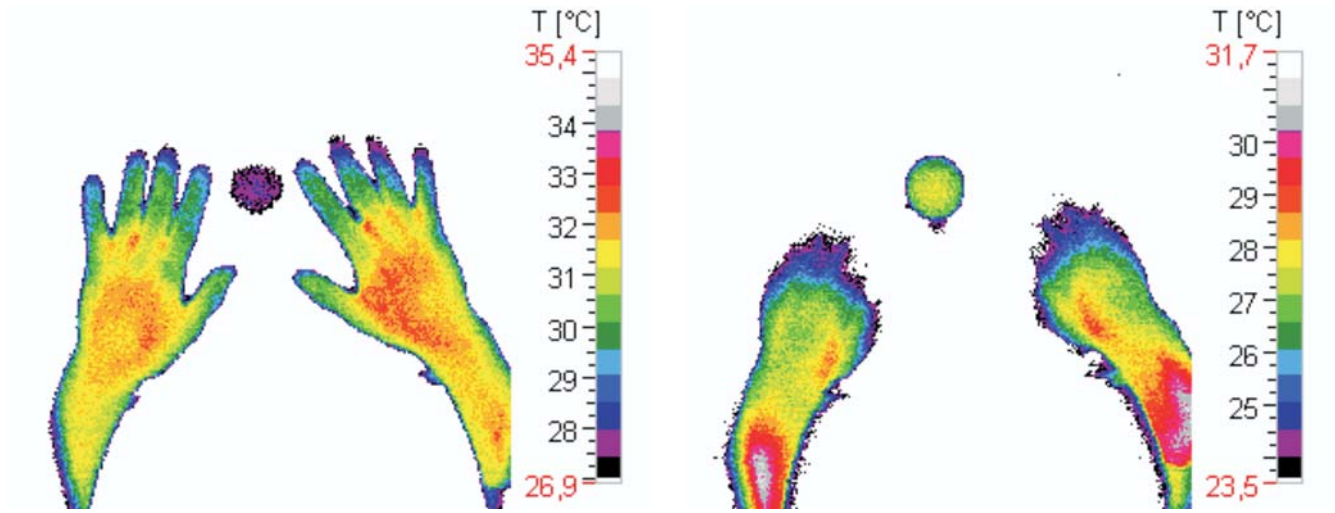
Analizę wyników badań reologicznych (tab. 2) przeprowadzano zgodnie z podziałem wyłonionym na pod-



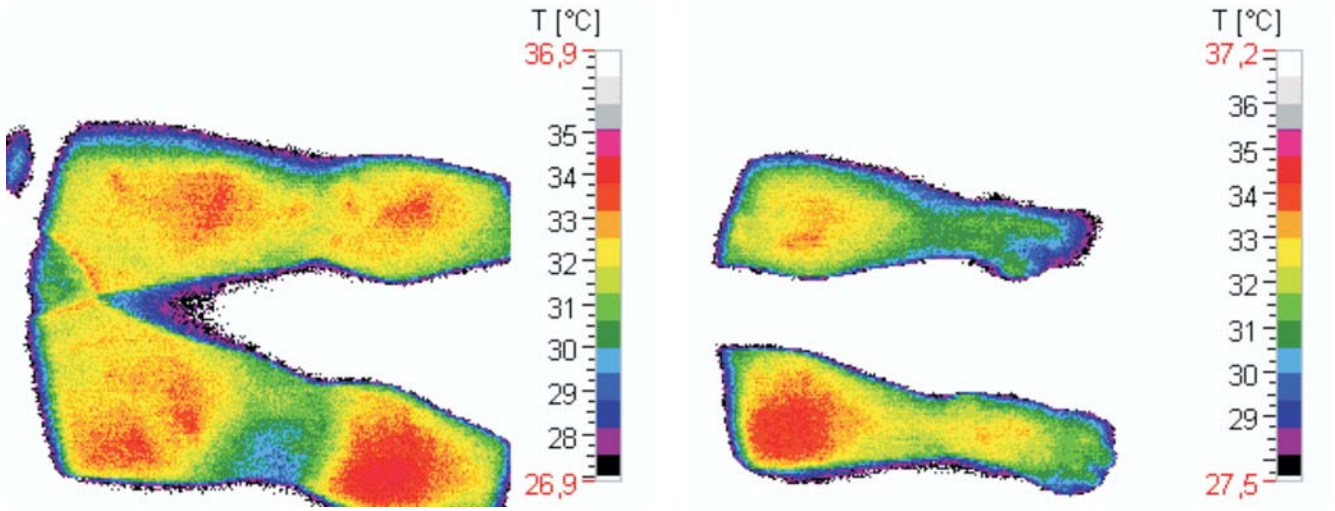
Rycina 1. *Termograficzny obraz ukrwienia kończyn górnych pacjenta bez zaburzeń ukrwienia.*



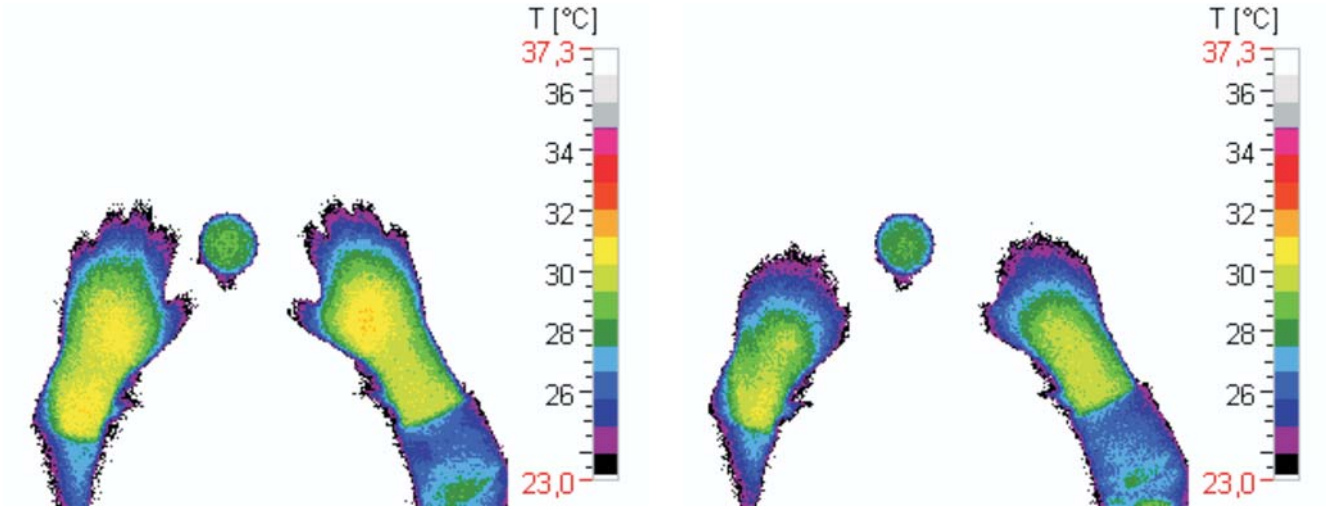
Rycina 2. *Termograficzny obraz ukrwienia kończyn dolnych z minimalnym upośledzeniem ukrwienia stóp.*



Rycina 3. *Graficzny obraz badania termograficznego wskazujący na zaburzenia czynności termoregulacyjnej (pierwsze zdjęcie – ukrwienie spoczynkowe, drugie zdjęcie – ukrwienie po oziębieniu).*



Rycina 4. *Termograficzny obraz ukrwienia kończyn dolnych z niesymetrycznymi zmianami ukrwienia.*



Rycina 5. *Graficzny obraz badania termograficznego wskazujący na zaburzenia ukrwienia spoczynkowego i czynności termoregulacyjnych (pierwsze zdjęcie – ukrwienie spoczynkowe, drugie zdjęcie – ukrwienie po oziębieniu).*

Tabela 1. Temperatura dłoni, ud, kolan i stóp u poszczególnych grup pacjentów.

Grupa	Grupa I		Grupa II		Grupa III	
Temperatura	L	P	L	P	L	P
dłonie przed oziębieniem	32-34°C		22-33°C	31-33°C	22-36°C	30-32°C
dłonie po oziębieniu (ostatni pomiar.)	28-30°C		23-26°C	23-26°C	23-28°C	24-27°C
uda	30-34°C		28-31°C		30-33°C	31-34°C
kolana	30-31°C		26-29°C		27-30°C	27-30°C
stopy	25-28°C		25-31,5°C		31-32,5°C	22-24°C

Tabela 2. Wartości parametrów reologicznych w wyznaczonych na podstawie badań termograficznych grupach pacjentów.

Parametry hemoreologiczne	Grupa I (n = 35)	Grupa II (n = 15)	Grupa III (n = 15)
hematokryt	42.4 ± 0.7	44 ± 1	43.8 ± 0.7
Lepkość osocza [mPas]	1.406 ± 0.023	1.28 ± 0.02	1.31 ± 0.07
Względna lepkość krwi przy $\gamma' = 1\ s^{-1}$	11.4 ± 0.6	12.4 ± 0.5	13.8 ± 1
Względna lepkość krwi przy $\gamma' = 10\ s^{-1}$	5.8 ± 0.4	5.6 ± 0.3	6.8 ± 0.9
Względna lepkość krwi przy $\gamma' = 100\ s^{-1}$	3.68 ± 0.10	3.48 ± 0.10	3.97 ± 0.95
Parametr modelu Quemady k_o	4.09 ± 0.06	3.96 ± 0.06	4.28 ± 0.25
Parametr modelu Quemady k_∞	1.59 ± 0.07	1.71 ± 0.04	1.91 ± 0.29
Parametr modelu Quemady γ'_c	3.2 ± 0.3	3.93 ± 0.04	4.75 ± 0.84

stawie badań termograficznych. Obserwowane różnice poddano analizie na istotność różnic z wykorzystaniem metody analizy statystycznej ANOVA. Podczas analizy wyników zaobserwowano bardzo duży rozrzut zmierzonych wartości.

Dyskusja

Analiza danych z pomiarów termograficznych (tab. 1) pozwoliła na wyłonienie trzech grup badanych: grupę z prawidłowym wynikiem termograficznych, grupę z zaburzeniami miernego stopnia i grupę z poważnymi zaburzeniami ukrwienia.

Analiza wartości parametrów hemoreologicznych (tab. 2) w badanej grupie pacjentów pokazuje brak różnic statystycznie istotnych, aczkolwiek zaobserwować można tendencję do różnic w wartości parametrów modelu Quemady, będącego wskaźnikiem stopnia deformacji (k_∞) oraz skłonności do agregacji (γ'_c) pomiędzy poszczególnymi grupami badanych. Kolejnym parametrem, którego wartość różni się w wyróżnionych grupach badanych, ale bez statystycznej istotności, jest lepkość osocza. Może to być efektem przesunięć w zakresie białek osocza, co zostało już wcześniej zasugerowane (2). Wskazane byłyby dalsze badania na dużej grupie pacjentów i osób zdrowych dla uchwycenia relacji między profilem hemoreologicznym a obrazem termografii. Może to mieć znaczenie dla szerszego wykorzystania badań hemoreologicznych w diagnostyce chorób naczyniowych.

Prowadzone w niniejszej pracy studia porównawcze termograficznych zmian ukrwienia z wynikami badań hemoreologicznych nie wykazały istotnych korelacji.

Piśmiennictwo

1. *Coughlin P.A, Chetter I.C., Kent P.J., Kester R.C.:* The analysis of sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of cold provocation thermography in the objective diagnosis of the hand-arm vibration syndrome, Occup. Mec. 2001, 51, 75-80
2. *Kowal P., Marcinkowska-Gapińska A.:* Hemorheological changes dependent on the time from the onset of ischemic stroke, J.Neurol. Sci. 2007, 258, 132-136
3. *Lerche D., Bäumler H., Kucera W., Meier W., Paulitschke M.:* Flow properties of blood and hemoreological methods of quantification, in: Physical Characterization of Biological cells. Basic research and clinic relevance. Ed. W. Scütt, H. Klinkmann, I. Lamprecht, T. Wilson, Verlag Gesundheit GmbH Berlin 1991, 189-214
4. *Lerche D., Koch B., Vlastos G.:* Flow behaviour of blood, *Rheology*, 1993, 93, 105-112
5. *Marcinkowska-Gapińska A., Kowal P.:* Blood fluidity and thermography in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease in comparison to healthy subjects Clin. Hemorheol Micro 2006, 35(4), 473-479
6. *Quemada D.:* Blood rheology and its implication in flow of blood, w: Arteries and arterial blood flow, red. C.M. Rodkiewicz, Springer Verlag, Vien-New York 1983, 1-127

Adres do korespondencji:
Pracownia Reologiczna Katedry Neurologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Wykorzystanie interferencji RNA w terapii wznów wysoko złośliwych nowotworów mózgu

RNA interference in therapy of high-grade cerebral neoplasms regrowth

Rafał Piestrzeniewicz[1], Ryszard Żukiel[1], Stanisław Nowak[1], Eliza Wyszko[2], Katarzyna Rolle[2], Monika Nowak[2], Jan Barciszewski[2]

[1] *z Katedry i Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Nowak*

[2] *z Instytutu Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu kierownik: prof. dr hab. Jan Barciszewski*

Streszczenie

Glejaki mózgu są najczęstszymi pierwotnymi nowotworami wewnątrzczaszkowymi, wśród których przeważa glejak wielopostaciowy (glioblastoma multiforme). Należą do nowotworów najtrudniejszych do leczenia, które doprowadzają w krótkim czasie do zgonu chorego. Spowodowane to jest ich niekontrolowaną proliferacją, inwazyjnym wzrostem polegającym na naciekaniu sąsiadujących tkanek mózgu, brakiem apoptozy i dynamiczną angiogenezą indukowaną przez wiele czynników, wśród których wykazano tenascynę C (tenascin C). Pomimo połączenia leczenia operacyjnego z radio- i chemoterapią udało się uzyskać tylko ograniczony sukces terapeutyczny. Dlatego niezbędne jest poszukiwanie innych dróg terapii. Możliwości takie stwarzają metody biologii molekularnej.

Autorzy opracowali metodę śródoperacyjnego, bezpośredniego podania ATN-RNA, do nacieczonego nowotworem mózgu, którego nie można było usunąć operacyjnie. Wykorzystaliśmy zjawisko interferencji RNA (RNAi) do inhibicji tenascyny C. Ten sposób leczenia zastosowaliśmy u 14 chorych ze wznowami wysokozłośliwych glejaków mózgu. Grupę kontrolną stanowiło 24 chorych, u których po reoperacji wysoko złośliwego glejaka zastosowano brachyterapię. Autorzy analizując obie grupy przedstawiają przedziały wiekowe i płeć chorych, lokalizację guza, choroby współistniejące. Podają czasy przeżycia w zależności od zastosowanej terapii i rodzaju guza.

Summary

Cerebral gliomas are most frequent intracranial neoplasms and for the most part -glioblastoma multiforme (GBM). Malignant glioma are resistent for treatment and are the reason of high mortality. Glioma cell with irregular growth, without apoptosis and with dynamic angiogenesis often spread into the healthy tissue that surrounds the tumor making them difficult to remove surgically. The malignant gliomas have great potential for angiogenesis stimulated by different factors, as e.g. tenacine C. Despite advances in neurosurgery and radio- and chemotherapy prognosis for patients with high-grade glioma remains gloomy. An exponential increase of molecular knowledge provide a new modalities of therapy.

The way of direct intraoperative ATN-RNA injection into brain with glioma infiltration, impossible for surgical removal, was worked out. RNA interference suppress tenasicne angiogenic effect. ATN-RNA injection has been applied in 14 patients operated on due to high-grade glioma recurrence. Another group included 24 patients who were operated on high-grade glioma recurrence and was applied brachytheray. The authors analysed both groups - age compartments and sex, location of tumor, disease coexisting. Authors present the times of survival in dependence of applied therapy and the type of high-grade glioma.

Słowa kluczowe: wznowa glejaka, bioterapia, interferencja RNA

Key words: glioma regrowth, biotherapy, RNA interference

Wstęp

Glejaki mózgu są najczęstszymi pierwotnymi nowotworami wewnątrzczaszkowymi, wśród których przeważa glejak wielopostaciowy (glioblastoma multiforme). Rokowanie mierzone czasem przeżycia jest zależne od

stopnia złośliwości guza. Najbardziej niekorzystne jest w przypadku glioblastoma multiforme (GBM WHO IV) i astrocytoma anaplasticum (AA WHO III) (13, 24, 33). Niskostopniowe astrocytoma mają tendencję do przechodzenia w glejaki wysokozłośliwe. Czas przeżycia po operacji anaplastycznego astrocytoma obejmuje 2-3 lata. W przypadkach pooperacyjnej wznowy anaplastycznego astrocytoma w 50% przypadków mamy do czynienia z glioblastoma multiforme. Przeciętny czas przeżycia chorego po operacyjnym usunięciu glioblastoma wynosi 11 miesięcy (13, 24).

Autorem koncepcji tumorigenezy, która zdobyła szerokie uznanie był Judah Folkman. Wykazał on, w 1971 r., że rozrost nowotworu zależny jest od tworzenia nowych naczyń krwionośnych (angiogeneza) (20). W glejakach mózgu, a szczególnie w GBM, wykryto wiele czynników powodujących angiogenezę, jak np: VEGF (vascular epthelial growth factor), EGFR (epidermal growth factor receptor) czy tenascyna. Dlatego potrzebne jest nowe podejście terapeutyczne mogące być uzupełnieniem leczenia operacyjnego, gdyż dotychczas stosowane chemioterapeutyki w leczeniu nowotworów mózgu niszczą komórki zarówno nowotworu jak i samego mózgu, nie mając większego wpływu na unaczynienie glejaka. Również następowa radioterapia nie powoduje wyleczenia, ale tylko przedłużenie czasu do wystąpienia wznowy wysoko złośliwego glejaka.

Postępy biologii molekularnej pozwoliły na powstanie bioterapii, obejmującej leczenie antyangiogenne, przy pomocy środków pozbawionych szkodliwego wpływu na organizm, przy stosowaniu ich w odpowiedniej dawce (4, 9, 17, 21, 23, 28). Najnowszym narzędziem biologii molekularnej wykorzystywanym w medycynie jest interwencja interferencyjnym RNA (iRNAi). Jej wykorzystanie w terapii wysokozłośliwych glejaków mózgu zostało po raz pierwszy opisane w 2006 r. (35).

Różne czynniki, wpływając na komórkową transdukcję sygnału, są odpowiedzialne za angiogenezę min. tenascyna C (TN-C). Ekspresja tenascyny C jest związana z angiogenezą oraz odpowiada za degradację macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM), co ułatwia inwazję nowotworu (2, 32, 34). W normalnym mózgu tenascyna nie występuje. Pojawia się dopiero wówczas, gdy dochodzi do rozwoju glejaka (7, 8, 10, 14). Ze względu na rolę, jaką TN-C odgrywa w progresji i rozwoju nowotworów mózgu wykorzystano interwencję interferencyjnym RNA do hamowania jej ekspresji (1, 11, 26, 35).

Metodyka

Interferencja RNA (RNAi) jest procesem polegającym na regulacji ekspresji genów (3, 5, 11, 25, 27, 30). W procesie tym długie odcinki dwuniciowych RNA (dsRNA) ulegają hydrolizie do krótkich dupleksów RNA (siRNA) o długości 21-25 nukleotydów (6, 16, 18, 19, 22). Ich wysoka specyficzność umożliwia rozpoznanie i degradację docelowego komplementarnego mRNA. Hydroliza dsRNA do siRNA katalizowana jest przez rybonukleazę Dicer. Krótkie fragmenty RNA wiążą się następnie do kompleksu enzymatycznego RISC. Antysensowy RNA rozpoznaje docelowy mRNA w obrębie RISC aktywując hydrolizę RNA, a w efekcie obniżenie ekspresji docelowego genu (11, 30).

Dwuniciowy RNA aktywujący proces interferencji RNA (ATN-RNA) został wykorzystany w leczeniu uzupełniającym zabieg operacyjny usunięcia wznowy glejaka złośliwego (12, 31). Podawaliśmy odpowiednio przygotowany preparat dsRNA, drogą iniekcji do nacieczonych tkanek mózgu, których nie można było usunąć operacyjnie. Ze względu na obecność bariery krew-mózg ATN-RNA może być podawany tylko bezpośrednio do tkanki mózgu.

W grupie chorych kwalifikowanych do brachyterapii w czasie reoperacji wznowy guza, po jego usunięciu, do nacieczonych tkanek mózgu implantowano dren, który następnie służył do aplikacji radioterapeutyku. Pacjenci poddani brachyterapii stanowili grupę kontrolną.

Materiał i wyniki

Analizowany materiał obejmuje 38 chorych ze wznową wysoko złośliwego glejaka, którzy byli leczeni operacyjnie w Katedrze i Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu w okresie 01.01.2000 - 31.12.2006. Chorych podzielono na dwie grupy. W pierwszej grupie chorych liczącej 24 osoby zastosowano wyłącznie brachyterapię po zabiegu operacyjnego usunięcia wznowy glejaka. W drugiej grupie chorych obejmującej 14 osób podano tylko ATN-RNA do nacieczonych części mózgu, których nie można było usunąć operacyjnie.

W grupie chorych leczonych z zastosowaniem brachyterapii było 12 osób płci żeńskiej (50 %). W wieku do 40 lat było 4 chorych (16,7%), wszyscy płci męskiej. W przedziale wiekowym od 41 do 60 roku było 19 chorych (79,2%), a powyżej 60 roku życia 1 chory (4,1%). W wieku od 41 do 60 roku życia było 11 kobiet (57,9%) i 8 mężczyzn (42,1%) (tab. 1). Średnia wieku w tej grupie wynosiła dla kobiet 54,2 lat, a dla mężczyzn: 44,3 lat.

W analizowanej grupie 14 chorych ze wznową wysoko złośliwego glejaka leczonych z aplikacją ATN-RNA było 4 osoby płci żeńskiej (28,6%) i 10 płci męskiej (71,4%). W przedziale wiekowym od 41 do 60 roku życia było 12 chorych (85,7%). Powyżej 60 roku życia było 2 chorych (14,3 %). W grupie wiekowej od 41 do 60 były 3 kobiety (25%) i 9 mężczyzn (75%) (tab. 2). Średnia wieku w tej grupie wynosiła 55,5 lat dla kobiet i 54,4 lat dla mężczyzn.

Tabela 1. Przedziały wiekowe i płeć chorych ze wznową złośliwego glejaka, u których zastosowano brachyterapię

wiek	kobiety		mężczyźni		razem	
	l. przyp.	%	l. przyp.	%	l. przyp.	%
21-40 lat	0	0	4	33,3	4	16,7
41-60 lat	11	91,7	8	66,7	19	79,2
61 i więcej lat	1	8,3	0	0	1	4,1
razem	12	100	12	100	24	100

Tabela 2. Przedziały wiekowe i płeć chorych ze wznową złośliwego glejaka, u których zastosowano ATN-RNA.

wiek	kobiety		mężczyźni		razem	
	l. przyp.	%	l. przyp.	%	l. przyp.	%
41-60 lat	3	75	9	90	12	85,7
61 i więcej lat	1	25	1	10	2	14,3
razem	4	100	10	100	14	100

Tabela 3. Choroby współistniejące w grupach chorych leczonych z powodu wznowy złośliwego glejaka.

rodzaj choroby	brachyterapia		ATN-RNA	
	l. przyp.	%	l. przyp	%
nadciśnienie tętnicze	3	12,5	2	14,3
cukrzyca	1	4,2	2	14,3
choroba wieńcowa	2	8,3	2	14,3
stwardnienie rozsiane	1	4,2	0	0
nadczynność tarczycy	1	4,2	0	0
ziarnica złościwa (w wywiadzie)	1	4,2	0	0
retinoblastoma (w wywiadzie)	1	4,2	0	0
przewlekła białaczka limfatyczna	0	0	1	7,2
bez chorób współisniejących	14	58,2	7	50
razem	24	100	14	100

Wśród chorób współistniejących dominowały: nadciśnienie tętnicze - 3 osoby (12,5%) w grupie brachyterapii i 2 osoby (14,3%) w grupie ATN-RNA, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca. Większość chorych nie była obciążona innymi schorzeniami: 14 chorych (58,2%) w grupie brachyterapii i 7 chorych (50%) w grupie ATN-RNA. U dwojga chorych leczonych z zastosowaniem brachyterapii występowały inne choroby nowotworowe: ziarnica złośliwa i retinoblastoma. W grupie ATN-RNA 1 chory (7,1%) leczony był z powodu przewlekłej białaczki limfatycznej (tab. 3).

U większości chorych leczonych z wykorzystaniem brachyterapii guz pierwotnie zlokalizowany był w obrębie płata ciemieniowego – 8 przypadków (33,3%). Inne lokalizacje w tej grupie chorych występowały rzadziej. W grupie pacjentów leczonych ATN-RNA pierwotnie guz zlokalizowany był głównie w obrębie płatów: czołowego (4 osoby - 28,6%) lub ciemieniowego (4 osoby - 28,6%) (tab. 4).

W obu grupach chorych dominującym rozpoznaniem był glejak wielopostaciowy (około 70% chorych). Rzadziej występował gwiaździak anaplastyczny III°, rów-

Tabela 4. Pierwotna lokalizacja guza.

lokalizacja guza	brachyterapia		ATN-RNA	
	l. przyp.	%	l. przyp	%
czołowa	4	16,7	4	28,6
ciemieniowa	8	33,3	4	28,6
skroniowa	3	12,5	2	14,3
czołowo-skroniowa	3	12,5	3	21,3
ciemieniowo-skroniowa	3	12,5	0	0
czołowo-ciemieniowo-skroniowa	0	0	0	0
potyliczna	3	12,5	1	7,2
razem	24	100	14	100

Tabela 5. Średnie czasy przeżycia (w tygodniach) chorych w zależności od rozpoznania i zastosowanej metody leczenia.

rozpoznanie histo-patologiczne	brachyterapia			ATN-RNA		
	l. przyp.	%	czas przeżycia	l. przyp	%	czas przeżycia
Glioblastoma multiforme IV°	17	70,8	55,33	10	71,4	58,86
Astrocytoma anaplasticum III°	6	25	86,75	3	21,4	75
Glioma mix. anapl. III°	1	4,2	52	1	7,2	80
razem	24	100	-	14	100	-

nież z podobną częstością około 25 % w obu grupach. Celem oceny czasu przeżycia posłużono się badaniami ankietowymi, które rozsyłano do chorych, bądź ich rodzin. Średni czas przeżycia w GBM wynosił 55,3 tyg. dla chorych leczonych brachyterapią i 58,86 tyg. dla chorych leczonych ATN-RNA. W przypadku chorych z AA uzyskano odpowiednio: 86,7 tyg. w grupie brachyterapii i 75 tyg. w grupie ATN-RNA. Chory z rozpoznanym anaplastycznym glejakiem mieszanym, u którego zastosowano brachyterapię żył 52 tyg., a leczony ATN-RNA 80 tyg. (tab. 5).

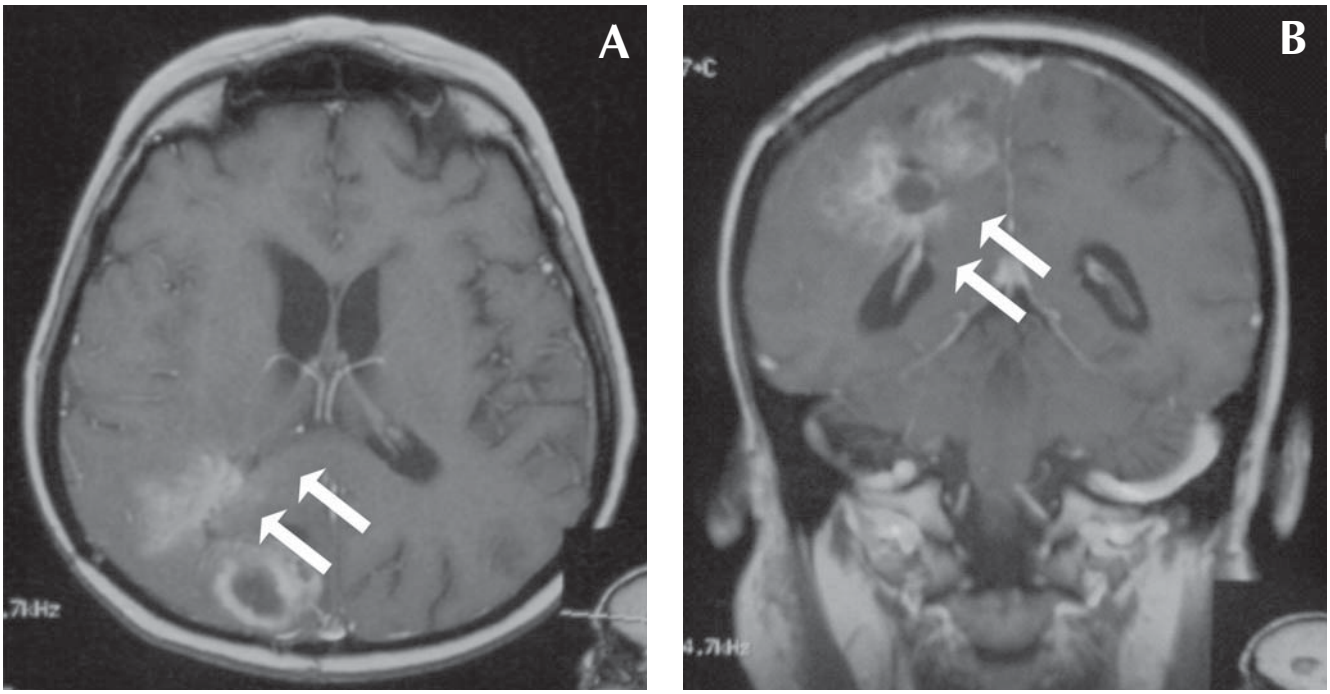
U żadnego z chorych nie stwierdzono powikłań po aplikacji ATN-RNA. Wszyscy chorzy byli również standartowo leczeni onkologicznie zgodnie z rozpoznaniem. Celem ilustracji materiału przedstawiamy następujące przypadki:

Przypadek 1.

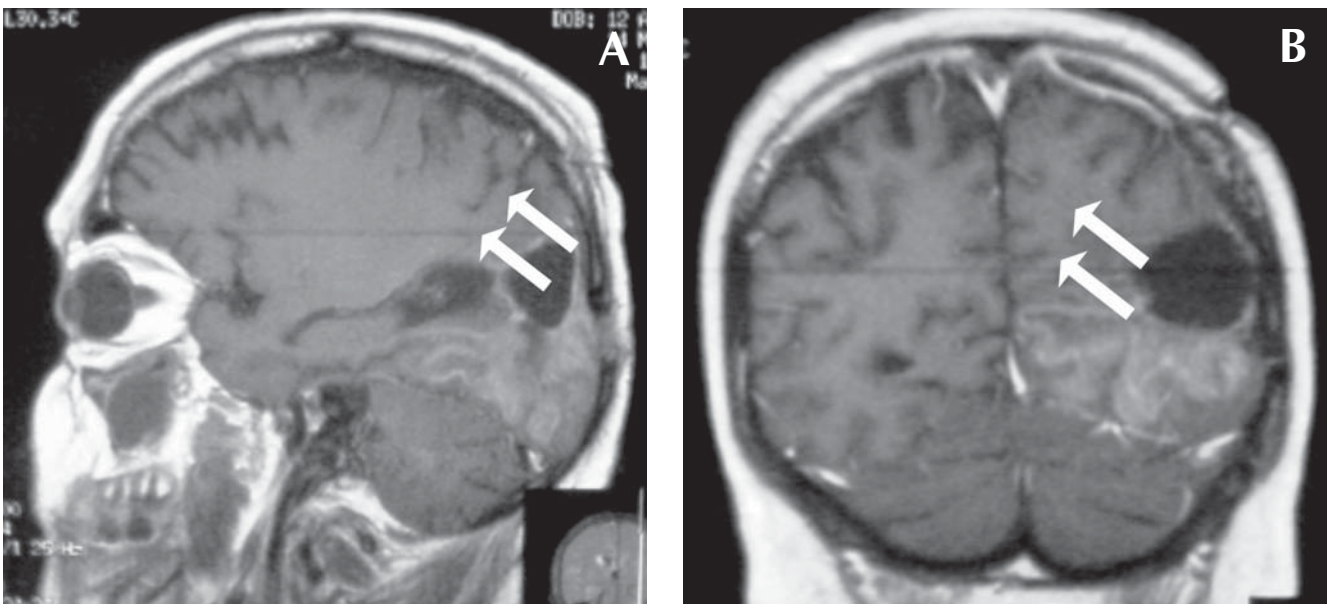
Chora B.K., lat 54. Choroba rozpoczęła się bólami głowy, zawrotami i narastającym niedowładem połowiczym. Badanie KT głowy wykazało obecność guza mózgu w okolicy ciemieniowo-potylicznej prawej. Zabieg operacyjny polegał na częściowym usunięciu guza, który w badaniu histopatologicznym wykazał utkanie typowe dla astrocytoma anaplasticum III°. Przebieg pooperacyjny był bez powikłań. Chora została wypisana do domu. Po miesiącu wystąpiły objawy wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, a kontrolne badania KT i MR wykazały wznowę guza. Chorą reoperowano z aplikacją ATN-RNA. Przebieg pooperacyjny bez powikłań. 1 miesiąc po zabiegu chora była poddana radioterapii w WCO w Poznaniu – otrzymała 60 Gy/T. Badanie MR wykonane 4 miesiące po reoperacji guza wykazało odrost guza poza miejscem podania ATN-RNA (ryc. 1A i B). Chora zmarła z powodu zawału serca po 20 tygodniach od reoperacji.

Przypadek 2.

Chory K.A., lat 59. Choroba rozpoczęła się bólami głowy, zaburzeniami mowy i niedowidzeniem kwadrantowym na 3 tygodnie przed przyjęciem do kliniki. W wywiadzie stwierdzono przewlekłą białaczkę limfatyczną. W rejonowym Oddziale Neurologii wykonano badanie KT głowy, którym zdiagnozowano obecność guza mózgu lewej okolicy ciemieniowo-potylicznej. Zabieg operacyjny polegał na subtotalnym usunięciu guza, który

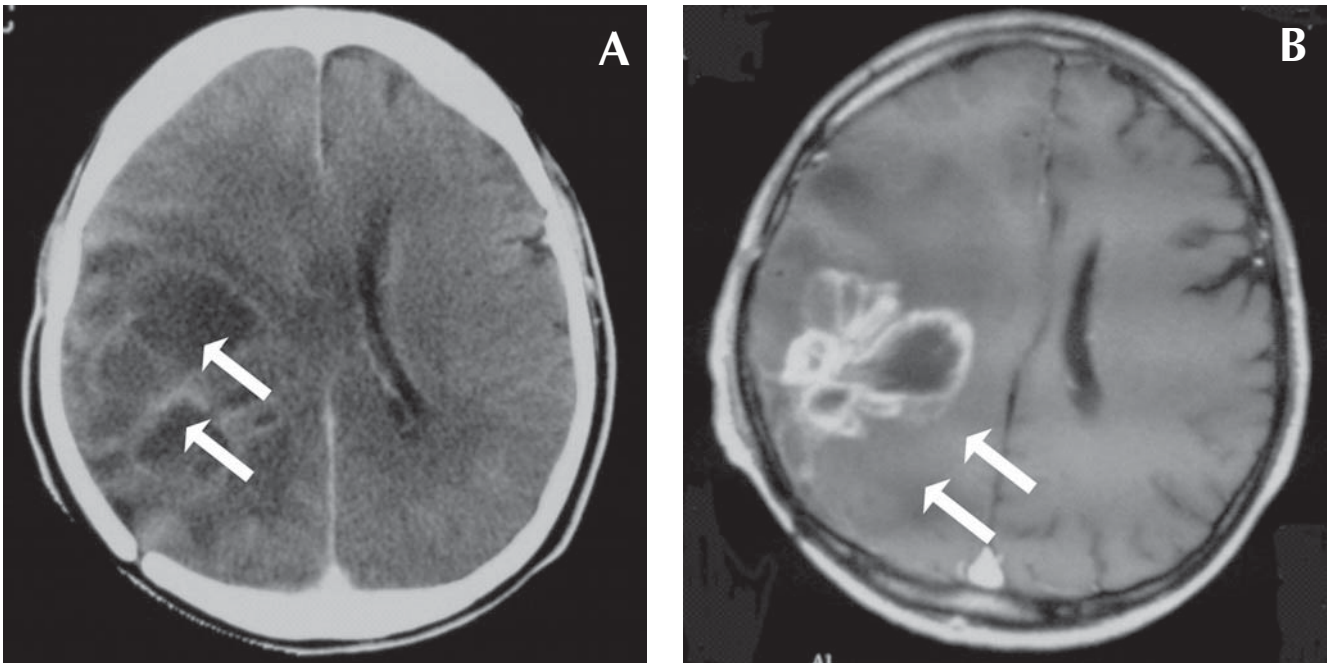


Rycina 1. *Chora B.K., lat 54. Badanie MR wykonane 4 miesiące po reoperacji wznowy AA z aplikacją ATN-RNA wykazuje odrost guza. A - sekwencja T1 z kontrastem w projekcji horyzontalnej. B - sekwencja T1 z kontrastem w projekcji czołowej. W miejscach aplikacji bioterapeutyku (strzałki) nie stwierdza się wznowy guza.*



Rycina 2. *Chory K.A., lat 59. Badanie MR wykonane 4 miesiące po reoperacji wznowy AA z aplikacją ATN-RNA wykazuje odrost guza. A - sekwencja T1 z kontrastem w projekcji horyzontalnej. B - sekwencja T1 z kontrastem w projekcji czołowej. W miejscach aplikacji bioterapeutyku (strzałki) nie stwierdza się wznowy guza.*

w badaniu histopatologicznym wykazał utkanie typowe dla glioblastoma multiforme IV°. Chory był następnie poddany radioterapii w WCO w Poznaniu – otrzymał 60 Gy/T. Po 5 miesiącach z powodu objawów wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego i niedowładu kończyn prawych wykonano KT głowy, w którym stwierdzono wznowę guza. Chorego reoperowano z aplikacją ATN-RNA. Przebieg pooperacyjny bez powikłań. Badanie MR wykonane 4 miesiące po reoperacji guza wykazało odrost guza poza miejscem podania ATN-RNA (ryc. 2A i B).



Rycina 3. *Chory Z.M., lat 47. A - badanie KT z kontrastem wykazujące rozległą wznowę guza mózgu - glioma mixtum anaplasticum III? (strzałki) przed reoperacją. B - badanie MR sekwencja T1 z kontrastem wykonane 7 miesięcy po reoperacji guza z aplikacją ATN-RNA wykazuje odrost guza. W miejscu aplikacji bioterapeutyku nie stwierdza się cech wznowy (strzałki).*

Przypadek 3.

Chory Z.M., lat 47. Choroba rozpoczęła się bólami głowy, niedowładem kończyn lewych. Objawy trwały 4 tyg. Nie leczony z powodu innych dolegliwości. W rejonowym Oddziale Chorób Wewnętrznych wykonano badanie KT głowy, którym zdiagnozowano obecność guza mózgu prawej okolicy ciemieniowej. Zabieg operacyjny polegał na radykalnym usunięciu guza, który w badaniu histopatologicznym wykazał utkanie glioma mixtum oligo-astrocytoma anaplasticum III°. Chory nie był poddany radioterapii bezpośrednio po zabiegu. Po 6 miesiącach z powodu objawów wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego i niedowładu kończyn lewych wykonano KT głowy, w którym stwierdzono wznowę guza (ryc. 3A). Chorego reoperowano z aplikacją ATN-RNA. Przebieg pooperacyjny bez powikłań. Chory był następnie poddany radioterapii w WCO w Poznaniu – otrzymał 60 Gy/T. Badanie MR wykonane 7 miesięcy po reoperacji guza wykazało odrost guza poza miejscem podania ATN-RNA (ryc. 3B). Chory zmarł 13 miesięcy po reoperacji z powodu progresji guza.

Dyskusja

W tumorigenezie (tumorogenezie) glejaków mózgu szczególną rolę odgrywa tenascyna C. Pojawia się ona w mózgu w czasie rozwoju płodowego. Poza tym okresem w normalnych warunkach tenascyna w OUN (ośrodkowy układ nerwowy) nie występuje. Jest obecna natomiast w przypadkach nowotworów mózgu, a szczególnie w glejakach złośliwych. Znajduje się w otoczeniu i ścianach hiperplastycznych, patologicznych naczyń krwionośnych. Pełni ona dwojaką rolę - powoduje angiogenezę, ale też przyczynia się do degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej (extracellular matrix). Dzięki temu przygotowuje warunki do rozprzestrzeniania nowotworu powodując jego inwazyjność i naciekanie struktur mózgu (2, 8, 10, 26).

W naszym postępowaniu celem zablokowania syntezy tenascyny C wykorzystaliśmy zjawisko interferencji RNA - technikę molekularną polegającą na hamowaniu syntezy określonych białek poprzez antysensowne oligonukleotydy (35). Ten sposób leczenia zastosowaliśmy u 14 chorych ze wznowami wysokozłośliwych glejaków mózgu. Nie obserwowaliśmy powikłań związanych z podaniem ATN-RNA, przebieg pooperacyjny był prawidłowy.

W brachyterapii, w celu uzyskania równomiernego rozkładu dawki w stosunkowo niewielkiej objętości i uniknięcia powikłań związanych z jej kumulacją, najczęściej używane są izotopy: 192Ir i 125 I. Czas przeżycia chorych po różnych formach radioterapii może być zbliżony. Shrieve i wsp. podają, że wyniki brachyterapii nie różnią się znacząco od osiąganych w radiochirurgii (24, 29). Brachyterapię, w analizowanej grupie, zastosowano w przypadku 24 chorych.

W grupie chorych, u których zastosowano brachyterapię był symetryczny rozkład płci. W grupie ATN-RNA

przeważali mężczyźni. Średnia wieku dla kobiet w obu analizowanych grupach chorych była zbliżona. W grupie brachyterapii średnia wieku dla mężczyzn wynosiła 44,3 lat, a w grupie ATN-RNA 54,4 lat. W obu grupach, ze zbliżoną częstością, wśród współistniejących chorób występowały: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i choroba wieńcowa. Dominującą pierwotną lokalizacją guza w obu grupach chorych były płaty: czołowy i ciemieniowy. Wśród wszystkich analizowanych pacjentów najczęściej rozpoznano glejaka wielopostaciowego (około 70% chorych w obu grupach).

Okres przeżycia u chorych z GBM po ATN-RNA wynosił 58,86 tyg., a z astrocytoma anaplasticum 75 tyg. Podobną analizę odnośnie czasu przeżycia wykonaliśmy w przypadkach operowanych z powodu wznowy glejaka złośliwego, gdzie nie stosowano ATN-RNA, ale pooperacyjną brachyterapię. Przeciętne czasy przeżycia przedstawiały się następująco: u chorych z GBM 55,33 tyg., u chorych z AA 86,75 tyg. Porównaliśmy czasy przeżycia w obydwóch grupach. Wykazaliśmy, że w przypadku wznowy GBM czas przeżycia chorych jest o 3,5 tyg. dłuższy po zastosowaniu ATN-RNA w porównaniu z brachyterapią. Krótszy czas przeżycia chorych ze wznową astrocytoma anaplasticum po ATN-RNA, mógł wynikać z małej liczebności grupy i faktu, iż jedna z chorych zmarła z powodu zawału mięśnia sercowego w 26 tyg. od rozpoznania choroby.

Nieder i wsp. analizując doniesienia z różnych ośrodków publikowane w latach 1987-2000 przedstawili w swojej pracy średnie czasy przeżycia w przypadku reoperacji wznowy guza - dla GBM: 14-50 tyg. i dla AA: 55-88 tyg. Przy zastosowaniu chemioterapii adjuwantowej (Temozolamid) dla GBM: 19-28 tyg. i dla AA: 44-81 tyg., oraz przy uzupełniającej radioterapii dla GBM: 34-47 tyg. i dla AA: 42-105 tyg. (24).

W innej pracy analizowano grupę 788 chorych z wysoko złośliwymi glejakami leczonych w latach 1997-2001. U chorych z GBM mediana czasu przeżycia wynosiła 40,9 tyg. Dla chorych z glejakiem III° wg WHO w przedziale wiekowym od 41 do 60 r.ż., liczącym 57 chorych, wynosiła 85,0 tyg. z rozpiętością przedziału od 10,4 tyg. do 104,3 tyg. (13).

W naszych badaniach wykazaliśmy, że ponowna wznowa wysoko złośliwego glejaka po reoperacji i podaniu ATN-RNA była często poza miejscem podania bioterapeutyku, a okres przeżycia uległ przedłużeniu o kilka tygodni w porównaniu do grupy wznów u chorych leczonych tylko brachyterapią. Świadczy to o tym, że nowotwór zachowuje swoje właściwości tumorigenne. Dlatego należy dołączyć do dotychczas stosowanego preparatu inne czynniki również działające antyangiogennie wykorzystując zjawisko interferencji RNA.

Wnioski:

1. Interwencja interferencyjnym RNA (iRNAi) może być uzupełnieniem leczenia neurochirurgicznego stanowiąc bioterapię we wznowach złośliwych glejaków mózgu.

2. Aplikacja ATN-RNA nie powoduje neurotoksyczności ani efektów ubocznych. Nie wypływa na zmianę standardowego leczenia onkologicznego.

3. Uzyskano dłuższe czasy przeżycia u chorych, u których zastosowano interwencję interferencyjnym RNA w porównaniu z brachyterapią.

Piśmiennictwo:

1. *Behrem S., Zarkovic K., Eskinja N., Jonjic N.:* Distribution pattern of tenascin-C in glioblastoma; Correlation with angiogenesis and tumor cell proliferation. Pathol. Oncol. Res. 2005, 11, 229-235
2. *Bellail A.C., Hunter S.B., Brat D.J., Tan C., Van Meir E.G.:* Microregional extracellular matrix heterogeneity in brain modulates glioma cell invasion. Internat. J. Biochem. Cell Biol. 2004, 36, 1046-1069
3. *Caplen N.J.:* Gene therapy progress and prospects. Downregulating gene expression: The imact of RNA interference. Gene Ther. 2004, 11, 1241-1248
4. *Chen S., Huang S., Nagane M. et all:* Suppression of glioblastoma angiogenicity and tumorigenicity by inhibition of endogenous expression of vascular endothelial growth factor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA1996, 93, 8502-8507
5. *Clayton J.: RNA interference:* The silent treatment. Nature 2004, 13, 115-125
6. *Hall J.:* Unravelling the general properties of siRNAs: Strenght in numbers and lessons from the past. Nat. Rev. Genet. 2004, 5, 552-557
7. *Jallo G.I.:* Tenascin-C expression in the cyst wall and fluid of human brain tumors correlates with angiogenesis. Neurosurgery 1997, 41, 1052-1059
8. *Joester A., Faissner A.:* The structure and function of tenascins in the nervous system. Matrix Biology. 2001, 20, 13-22
9. *Kang C.S., Zhang Z.Y., Jia Z.F., Wang G.X., Qiu M.Z., Zhou H.X., i wsp.:* Suppresion of EGFR expression by antisense or small interference RNA inhibits U251 glioma cell growth in vitro and in vivo. Cancer Gene. Ther. 2006, 13, 530-538
10. *Kim C.H., Bak K.H., Kim Y.S., Kim J.M., Ko Y., Oh S.J., Kim K.M., Hong E.K.:* Expression of tenascin-C in astrocytic tumors: its relevance to proliferation and angiogenesis. Surg. Neurol. 2000, 54, 235-240
11. *Kumar M., Carmichael G.G.:* Antisense RNA: Function and Fate of Duplex RNA in Cells of Higher Eukaryotes. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 1998, 62, 1415-1434
12. *Lange H.:* Potential aplications of RNA interference technology in the treatment of cancer. Future Oncol. 2005, 3, 103-113
13. *Laws E.R., Parney I.F., Huang W., Andreson F., Morris A.M., Asher A., Lillehei K.O., Bernstein M., Brem H., Sloan A., Mitchel S., Berger M.S., Chang S., and The Glioma Outcome Investigators:* Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. J. Neurosurg. 2003, 99, 467-473
14. *Leins A., Riva P., Lindstedt R., Davidoff M.S., Mrhraein P., Weis S.:* Expression of tenasin-C in varius humans brain tumors and its relevance for survival in patients with astrocytoma. Cancer 2003, 98, 2430-2439

15. *McLendon R.E., Akabani G., Friedman H.S., Reardon D.A., Cleveland L., Cokgor I., Herndon J.E., Wikstrand C., Boulton S.T., Friedman A.H., Bigner D.D., Zalutsky M.R.:* Tumor resection cavity administered iodine-131-labeled antitenascin 81C6 radioimmunotherapy in patients with malignant glioma: neuropathology aspects. Nuclear Med. Biol. 2007, 34, 405-413
16. *Medema R.H.:* Optimizing RNA interference for application in mammalian cells. Biochem. J. 2004, 380, 593-603
17. *Mentlein R., Held-Feindt J.:* Angiogenesis factors in gliomas: a new key to tumour therapy? Naturwissenschaften 2003, 90, 385-394
18. *Mittal V.:* Improving the efficiency of RNA interference in mammals. Nat. Rev. Genet. 2004, 5, 355-365
19. *Montgomery M.K.:* The use of dubel-stranded RNA to knock down specific gene activity. Methods Mol. Biol. 2004, 260, 129-144
20. *Mooney D.:* One step at a time. Nature 2005, 436, 468-469
21. *Morokoff A.P., Novak U.:* Targeted therapy for malignant gliomas. J. Clinic. Neuro. 2004,11, 807-818
22. *Nencioni A., Sandy P., Dillon C., Kissler S., Blume-Jensen P., Van Parijs L.:* RNA interference for identification of disease-asociated genes. Curr. Opin. Mol. Ther. 2004, 136-140
23. *Nieder C., Adam M., Molls M., Grosu A.L.:* Therapeutic options for recurrent high-grade glioma in adult patients: Recent advances. Critical Rev. Oncol./Hem. 2006, 60, 181-193
24. *Nieder C., Grosu A.L., Molls M.:* A comparison of treatment results for recurrent malignant gliomas. Canc. Treat. Rev. 2000, 26, 397-409
25. *Novina C.D., Sharp P.A.:* The RNAi revolution. Natrure 2004, 430, 161-164
26. *Pas J., Wyszko E., Rolle K., Rychlewski L., Nowak S., Żukiel R., Barciszewski J.,:* Analysis structure and function tenascin-C. Int. J. Biochem. Cell. Biol. 2006, 38, 1594-1602
27. *Prawitt D.:* RNAi knock-down mice: An emerging technology for post-genomic functional genetics. Cytogenet. Genome. Res. 2004, 105, 412-21
28. *Shao K., Hou Q., Duan W., Go M.L., Wong K.P., Li Q.:* Intracellular drug delivery by sulfatide-mediated liposomes to gliomas. J. Contr. Rel. 2006, 115, 150-157
29. *Shrieve D.C., Alexander E., Wen P.Y.:* Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. Neurosurgery 1995, 36, 275-284
30. *Svoboda P.:* Long ds RNA and silent genes strike back: RNAi in mouse oocystes and early embryos. Cytogenet. Genome. Res. 2004, 105, 422-434
31. *Trojan J., Cloix J.F., Ardourel M.Y., Chatel M., Anthony D.D.:* Insulin-like growth factor type I biology and targeting in malignant gliomas. Neuroscience. 2007, 145, 795-811
32. *Tuettenberg J., Friedel C., Vajkoczy P.:* Angiogenesis in malignant glioma - A target for antitumor therapy? Critical Rev. Oncol./Hem. 2006, 59, 181-193
33. *Van den Bent M.J., Stup R., Brandes A.A., Lacombe D.:* Current and future trials of the EORTC brain tumor group. Oncologie. 2004, 27, 246-50
34. *Wen P.Y., Kesari S.:* Malignat gliomas. Curr. Neurol.Neurosci. Rep. 2004, 4, 218-227
35. *Żukiel R., Nowak S., Wyszko E., Rolle K., Gawrońska I., Braciszewska M.Z., Barciszewski J.:* Suppression of Human Brain Tumor with Interference RNA Specific for Tenascin-C. Canc. Biol. and Ther. 2006, 8, 1002-1007

Adres do korespondencji:
Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Niekodujące RNA w centralnym układzie nerwowym ssaków

Non - coding RNAs in mammalian central nervous system

Katarzyna Rolle[1], Marta Gabryelska[1], Eliza Wyszko[1], Maciej Szymański[1], Mirosława Z. Barciszewska[1], Stanisław Nowak[2], Ryszard Żukiel[2], Jan Barciszewski[1]

[1] *z Instytutu Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu*
kierownik: prof. dr hab. Jan Barciszewski

[2] *z Katedry i Kliniki Neurochiru rgii i Neurotraumatologii UM*
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Nowak

Streszczenie

Oprócz białek oraz niskocząsteczkowych regulatorów, istotną rolę kontrolną w mózgu odgrywają kwasy rybonukleinowe (RNA), a w szczególności te niekodujące białek (ang. non-coding RNA, ncRNA). Występują one we wszystkich komórkach od bakterii po ssaki naczelne i pełnią funkcje regulatorowe, katalityczne oraz strukturalne. W mózgu człowieka zidentyfikowano wiele swoistych ncRNA, związanych z jego budową, rozwojem i funkcjonowaniem. Zaburzenia syntezy i mechanizmu ich działania są przyczyną takich chorób jak autyzm, schizofrenia, choroba Alzheimer'a, syndrom Prader-Willi i inne.

Summary

Beside proteins and small molecular regulators, also ribonucleic acids (RNA), especially non-coding RNAs (ncRNAs), play crucial role in controlling brain function. They are present in every cell, from bacteria to primates and perform regulatory, catalytic and structural function. Many specific ncRNA have been identified in human brain, where they are responsible for its structure, development and operation. Improper synthesis and functioning of ncRNAs can lead to diseases such as autism, schizophrenia, Alzheimer's disease, Prader-Willi Syndrome and others.

Słowa kluczowe: niekodujące RNA, mikro RNA, regulacja ekspresji genów, centralny układ nerwowy

Key words: non-coding RNAs, micro RNA, regulation of gene expression, central nervous system

Wstęp

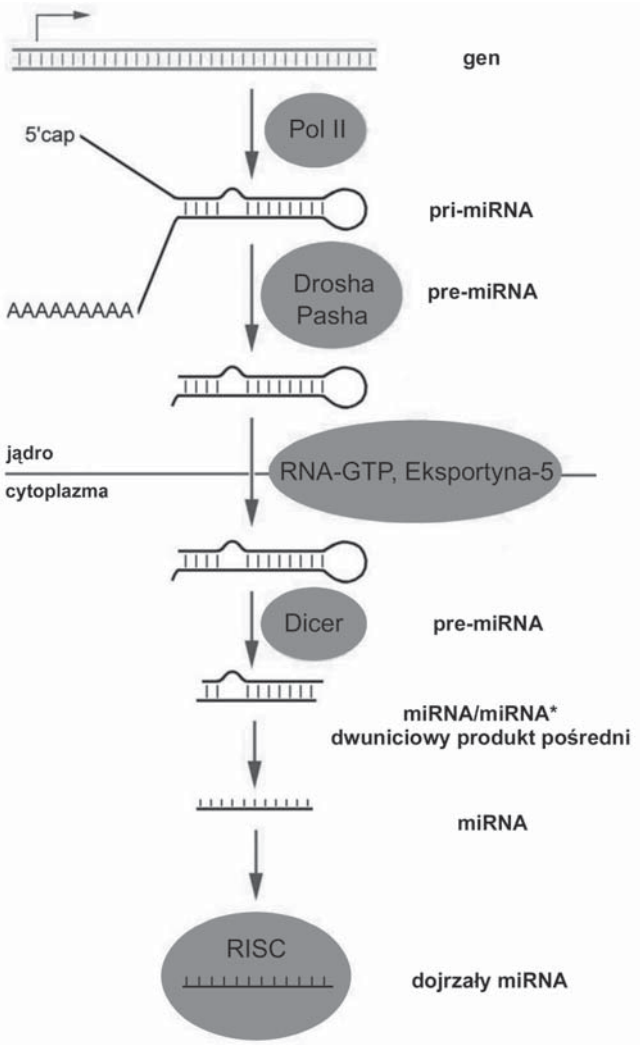
Obowiązujący przez lata centralny dogmat biologii molekularnej, stworzony na podstawie badań organizmów prokariotycznych, zakładał, że RNA pełni głównie funkcję informacyjnego produktu pośredniego między genem a kodowanym przez niego białkiem. Przypuszczano, że większość informacji genetycznej określającej fenotyp organizmu jest realizowana w formie białek które, oprócz pełnienia funkcji katalitycznych i strukturalnych, miały też odpowiadać za regulację ekspresji genów. Występujące u eukariontów sekwencje, które nie kodowały białek, były uznawane za nagromadzone w trakcie ewolucji pozostałości procesów kształtujących geny lub integracji elementów mobilnych (14). Mimo, że jedynie kilka procent nukleotydów w DNA ssaków wchodzi w skład sekwencji kodujących białka, przynajmniej 60-70% genomu tej grupy zwierząt ulega transkrypcji z jednej lub obu nici (15). Oprócz cząsteczek RNA kodujących białka, powstaje więc w komórce znaczna ilość tzw. niekodujących RNA (ang. non-coding RNA, ncRNA). Ekspresja wielu ncRNA jest specyficzna dla określonych regionów mózgu i przedziałów komórkowych (40). Niektóre z nich są zlokalizowane w nieznanych wcześniej domenach komórkowych, co sugeruje ich znaczącą rolę w biologii komórki (55).

Mikro RNA w centralnym układzie nerwowym

Mikro RNA (miRNA) to regulatorowe RNA o długości około 22 nukleotydów, ulegające ekspresji w organizmach wielokomórkowych i zaangażowane w potranskrypcyjne wyciszanie genów przez represję translacji lub degradację docelowych mRNA. Ekspresja wielu miRNA jest specyficzna dla konkretnej tkanki lub stadium rozwoju (33, 34). Wiele z nich jest zachowanych ewolucyjnie. Ilość określonego miRNA może się różnić w zależności do typu komórki. Liczba kopii niektórych miRNA może przekraczać 10^4 na komórkę, czyli znacznie więcej niż typowego mRNA (36).

Ekspresja genów mikro RNA (geny miR) prowadzi do syntezy pri-miRNA, z których w jądrze komórkowym

z udziałem enzymu Drosha powstają prekursory miRNA zwane pre-miRNA. o długości około 60 nukleotydów i strukturze spinki do włosów (ryc. 1). Endonukleaza typu RNazy III Drosha generuje dwuniciowy RNA z fosforanem przy końcu 5′ i grupą OH przy końcu 3′ oraz dwoma niesparowanymi nukleotydami przy końcu 3′ (35). Drosha wykazuje aktywność jedynie w obecności podjednostki regulatorowej DGCR8 (u człowieka) lub Pasha (u D. melanogaster) (12). Prekursory miRNA są transportowane z jądra do cytoplazmy przez eksportynę 5 (Exp5), współdziałającą z białkiem Ran zależnym od GTP (Ran-GTP) (5).



Rycina 1. *Szlak biogenezy miRNA w komórkach zwierzęcych. Gen miR ulega transkrypcji z udziałem polimerazy RNA II (Pol II). Z powstałego pri-miRNA enzym Drosha wycina pre-miRNA, który z udziałem białek RAN-GTP i Eksportyny-5 zostaje przetransportowany z jądra do cytoplazmy. Enzym Dicer hydrolizuje pre-miRNA, z powstałego dwuniciowego produktu pośredniego jedna nić zostaje włączona do funkcjonalnego kompleksu wyciszającego RISC.*

Wolne pre-miRNA ulegają w cytoplazmie hydrolizie przez enzym Dicer. Podobnie jak Drosha, jest on endonukleazą typu RNazy III (4). Dicer hydrolizuje dwuniciowy RNA w ściśle określonej odległości od jednego z końców (61). Nie jest znany mechanizm wyboru dojrzałej nici mikro RNA, jednak musi być on związany z różnicami w wiązaniu obu nici przez Dicer i zasocjowane z nim białka (25). Na poziomie sekwencji RNA, nić, która przy końcu 5` ma nukleotydy tworzące słabsze wiązanie wodorowe, wchodzi w skład aktywnego kompleksu wyciszającego RISC (ang. RNA-induced silencing complex) jako dojrzałym miRNA (53).

Czas i lokalizacja komórkowa syntezy wielu miRNA jest ściśle kontrolowane. W przypadku ssaków znaczna część, bo aż 70% wszystkich znanych miRNA jest obecna w mózgu. Spośród miRNA wykazujących specyficzność tkankową, 50% jest charakterystyczne dla mózgu (2, 41). Podczas rozwoju mózgu poziom ekspresji niektórych miRNA podlega dynamicznym zmianom (54).

Z powodu niewielkich rozmiarów trudno jest wykrywać miRNA metodą hybrydyzacji in situ, dlatego analiza ich wzorów ekspresji opiera się o hybrydyzację Northern blot i mikromacierze. Profil ekspresji miRNA badano m. in. w neuronach pierwotnych, które po przejściu szeregu zmian morfologicznych przekształcają się w dojrzałe, zróżnicowane neurony (23). Drugim użytym systemem była linia komórkowa P19, wyprowadzona z komórek nowotworu embrionalnego myszy, w której po indukcji kwasem retinowym komórki podlegają różnicowaniu do neuronów. W trakcie tego procesu ekspresji ulegają liczne miRNA, w tym specyficzne dla mózgu (58). Jednocześnie, niektóre miRNA, wykrywane w mózgu (np. miR-29 i miR-128), nie pojawiają się w neuronach powstałych z linii P19. Prawdopodobnie występują one w innych typach komórek znajdujących się w mózgu (np. glej) lub w podtypach neuronów, których nie udaje się uzyskać z linii komórkowej P19. Doświadczenia przeprowadzone na pierwotnych kulturach neuronów i astrocytów wykazały, że ekspresja niektórych miRNA jest specyficzna dla określonej linii komórkowej (26).

Dotychczas poznano funkcje nielicznych miRNA występujących w układzie nerwowym. Są to między innymi występujące u C. elegans miR-273 i lsy-6, zaangażowane w różnicowanie się neuronów smakowych w zależności od tego czy znajdują się one po prawej (powstają wtedy neurony ASER – ang. ASE right, reagujące na obecność chloru), czy po lewej stronie ciała (neurony ASEL – ang. ASE left, wykrywające sód) (24).

W mutantach ryby Danio rerio (Danio pręgowanego) pozbawionych rybonukleazy Dicer, a zatem i dojrzałych miRNA, obserwuje się zaburzoną morfogenezę, w tym również nieprawidłowości w rozwoju układu nerwowego (3). Nie dochodzi do pełnego wykształcenia komór

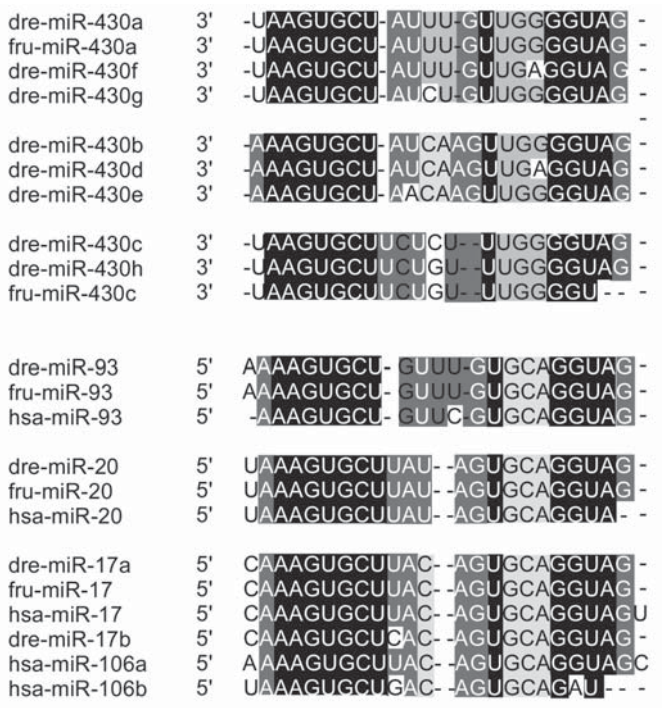
bocznych mózgu oraz granicy między śródmózgowiem a tyłomózgowiem. Ponadto obserwuje się niewłaściwe położenie niektórych trójdzielnych nerwów czuciowych oraz zaburzenie łączenia aksonów w wiązki. Upośledzeniu ulega także reakcja ucieczki w odpowiedzi na dotyk. Mimo nieprawidłowości w rozwoju, efekty braku miRNA u Danio rerio nie są tak poważne jak w przypadku myszy, u których brak rybonukleazy Dicer powoduje niedobór pluripotentnych komórek macierzystych i śmierć między siódmym a ósmym dniem rozwoju embrionalnego (18).

Wiele z wyżej wymienionych defektów rozwojowych u Danio nie pojawia się po wprowadzeniu pojedynczej rodziny miRNA – miR-430. Cząsteczki docelowe tych miRNA to kilkaset mRNA, deponowanych w komórce jajowej przez organizm matki, gdyż w samym embrionie początkowo nie zachodzi transkrypcja. Jednym z pierwszych genów, którego ekspresja następuje w zygocie jest właśnie miR-430. Umożliwia on rozpad matczynych mRNA, a tym samym przejście od matczynego do zygotycznego programu rozwoju (3).

Wspólne ewolucyjne pochodzenie z miR-430 wykazuje rodzina genów ulegających specyficznej ekspresji w embrionalnych komórkach macierzystych ssaków, do której należą miR-302 i miR-372 (31). Powstają one z tego samego ramienia prekursora co miR-430 oraz mają identyczne nukleotydy w pozycjach od 2 do 8, uważane za kluczowe w rozpoznawaniu cząsteczki docelowej (ryc. 2) (3).

Cząsteczką miRNA najliczniej występującą w mózgu dorosłych ssaków jest miR-124, stanowiący 25-48% ogólnej puli miRNA w mózgu (32). Fragment obejmujący nukleotydy 2-8 miR-124 jest komplementarny do regionów 3'UTR ponad 1100 genów ssaków, co czyni je potencjalnymi cząsteczkami docelowymi dla tego miRNA (37). Po transfekcji komórek HeLa genem miR-124 zaobserwowano spadek ekspresji 174 genów. Są to geny, których ekspresja jest niższa w mózgu niż w innych tkankach, zatem obecność specyficznego dla mózgu miRNA w komórkach HeLa zmieniła profil ekspresji ich genów na właściwy dla mózgu. Transfekcja z użyciem miR-1 zmienia kierunek różnicowania na charakterystyczny dla mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych, gdzie ekspresja miR-1 zachodzi w największym stopniu (ryc. 3).

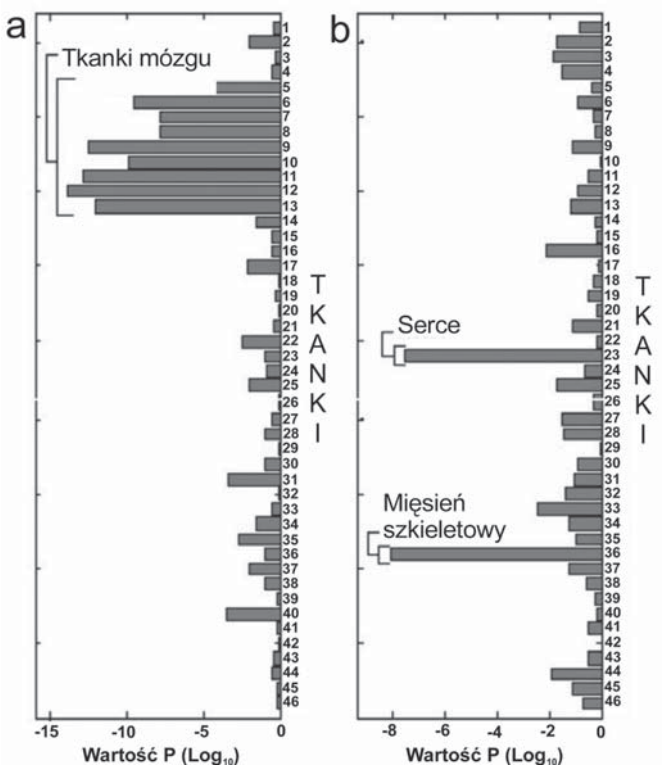
Przejście w kierunku ekspresji właściwej dla mózgu lub serca i mięśnia szkieletowego nie musi wynikać z bezpośredniego oddziaływania miRNA z wyciszonymi genami. Może być wtórnym efektem tłumienia aktywności kluczowych genów regulatorowych. Przeprowadzono analizę nagromadzonych w ich regionach 3`UTR motywów sekwencyjnych, wykonanej za pomocą programu MEME. 76% genów, których poziom ekspresji uległ obniżeniu zawierało w badanym regionie heksamer odpowiadający nukleotydom 2-8 miR-124 (7). Było



Rycina 2. *Sekwencja genu rodziny miR-430 Danio rerio (dre) i przewidywana u Fugu rubripes (fru) przyrównana rodziny miR-17 – miR-2 u człowieka (hsa). Największe podobieństwo wykazuje region od 2 do 8 nukleotydu oraz obszar w okolicach końca 3`. Różnice dotyczą głównie części środkowej cząsteczek oraz nukleotydów terminalnych (oznaczone na czarnym tle) (3).*

to pierwsze eksperymentalne potwierdzenie, że pojedyncza cząsteczka miRNA może regulować ekspresję wielu mRNA. Konieczne są dalsze badania in vivo, aby stwierdzić, czy miR-124 jest konieczny do utrzymania charakterystycznego profilu ekspresji w mózgu i czy może pobudzać neurony do różnicowania.

Zespół łamliwego chromosomu X (ang. fragile X syndrome, FXS) jest jedną z najpowszechniejszych chorób genetycznych sprzężoną z chromosomem X. Podobnie jak choroba Huntingtona i przynajmniej siedem innych zaburzeń neurodegeneracyjnych, należy do grupy schorzeń powodowanych przez ekspansję 3-nukleotydowych powtórzeń (21, 64). W przypadku FXS 3-nukletydowe powtórzenia występują w sekwencji regulatorowej przy końcu 5` genu kodującego białko upośledzenia umysłowego łamliwego chromosomu X (ang. fragile X mental retardation protein, FMRP), powodując jego hipermetylację i wyciszenie transkrypcyjne. FXS może być także spowodowany mutacjami punktowymi lub delecjami w sekwencji kodującej, co potwierdza, że przyczyną choroby jest utrata funkcji genu (48). Białko FMRP jest konieczne dla prawidłowego rozwoju synaps między neuronami, biorącymi udział między innymi w procesach uczenia się i zapamiętywania. Jego nieobecność



Rycina 3. *Wartości logarytmu dziesiętnego z P-value dla zestawów genów, których poziom ekspresji ulega obniżeniu po transfekcji miR-124 (a) lub miR-1 (b). Znaczące różnice zaobserwowano dla tkanek mózgowych (a) oraz serca i mięśni szkieletowych (b), co odzwierciedla miejsca ekspresji wprowadzonych miRNA. Oznaczenia tkanek: 1 - kora nadnerczy, 2 - rdzeń nadnerczy, 3 - pęcherz moczowy, 4 – szpik kostny, 5 – mózg, 6 – mózg: jądro migdałowate, 7 – mózg: jądro ogoniaste, 8 – móżdżek, 9 - kora mózgowa, 10 – mózg płodowy, 11 – hipokamp, 12 - zakręt zaśrodkowy, 13 – wzgórze, 14 - chłoniak Burkitta (linia komórkowa Daudi), 15 - białaczka promieloblastyczna (linia komórkowa HL-60), 16 - przewlekła białaczka szpikowa (linia komórkowa K562), 17 - białaczka limfoblastyczna (linia komórkowa MOLT-4), 18 - gruczolakorak jelita grubego (linia komórkowa SW480), 19 - okrężnica zstępująca, 20 - okrężnica poprzeczna, 21 – dwunastnica, 22 – najądrze, 23 – serce, 24 - jelito kręte, 25 - jelito czcze, 26 – nerka płodowa, 27 – wątroba, 28 – wątroba płodowa, 29 – płuco, 30 – płuco płodowe, 31 – węzły chłonne, 32 – łożysko, 33 – prostata, 34 – siatkówka, 35 – ślinianka, 36 – mięśnie szkieletowe, 37 – rdzeń kręgowy, 38 – śledziona, 39 – żołądek, 40 – jądra, 41 – grasica, 42 – tarczyca, 43 – migdałek, 44 – tchawica, 45 – macica, 46 - trzon macicy (36).*

powoduje problemy z pamięcią, uczeniem się, zaburzenia równowagi, nadmierną pobudliwość i zachowania autystyczne.

Na poziomie molekularnym FMRP, będące białkiem wiążącym RNA, przyłącza się do polirybosomów i hamuje translację (22). FMRP ssaków oddziałuje z cząsteczkami miRNA i białkiem Agronaute 2, będącym kluczowym komponentem RISC. Badania genetyczne Drosophila wykazały, że FMRP do prawidłowego funkcjonowania wymaga białka AGO1 (ortologa Agronaute 2). Obniżenie poziomu białka AGO1 w komórce hamuje apoptozę neuronów, wywołaną nadmierną ekspresją dFmr1 (ang. Drosophila fragile X mental retardation 1 gene – genu upośledzenia umysłowego łamliwego chromosomu X u Drosophila), natomiast osobniki heterozygotyczne pod względem AGO1 i dFmr1 cechują się znacznie poważniejszym przerostem synaps niż mutanty pozbawione dFmr1 (64).

Analiza 397 mRNA mających zdolność wiązania białka FMRP wykazała, że aż 74% z nich stanowi potencjalne cele dla miRNA, w porównaniu do 15% dla przypadkowo wybranego zestawu mRNA (22). Nie jest znana kolejność oddziaływań FMRP, mRNA oraz miRNA i RISC, jednak wspólne działanie FMRP i miRNA zwiększa prawdopodobnie specyficzność rozpoznania docelowego mRNA. Ustalenie dokładnego powiązania między FMRP i szlakiem miRNA dostarczy pełniejszych informacji na temat patogenezy zespołu łamliwego chromosomu X, jak również mechanizmu regulacji genów przez miRNA.

Małe jąderkowe RNA

Małe jąderkowe RNA (ang. small nucleolar RNA, snoRNA) znajdują się w jąderku i odpowiadają za specyficzne modyfikacje nukleotydów w docelowych RNA (29, 30). 2ą-O-metylacja i pseudourydylacja zachodzą z udziałem dwóch klas snoRNA, odpowiednio C/D i H/ACA snoRNA (1). Każda z tych klas posiada odmienne elementy sekwencyjne i strukturalne.

Każda klasa snoRNA łączy się z odrębnym zestawem białek tworząc rybonukleoproteiny (snoRNP). Obszarami zaangażowanymi w wiązanie białek są prawdopodobnie zachowane kasety C/D i H/ACA. W obrębie cząsteczki snoRNP, aktywność katalityczną wykazuje jeden z komponentów białkowych, natomiast snoRNA, za pośrednictwem swojego elementu antysensownego, paruje z cząsteczkami docelowymi, którymi są zwykle konstytutywne RNA, takie jak rybosomalny RNA (rRNA), transportujący RNA (tRNA) i mały jądrowy RNA (snRNA). snoRNA mogą również wpływać na redagowanie i alternatywne składanie (ang. splicing) mRNA. Te funkcje małych jąderkowych RNA mogą być znaczące zwłaszcza w układzie nerwowym, gdzie procesy te zachodzą najczęściej (16).

Ekspresja większości z ponad 300 snoRNA zachodzi w organizmie powszechnie, gdyż są one zaangażowane w modyfikacje konstytutywnych RNA. Zidentyfikowano siedem snoRNA specyficznych dla mózgu (MBII-13, MBI-36, MBII-48, MBII-49, MBII52, MBII-78, MBII85), lecz ich docelowe RNA ulegające modyfikacji są nieznane (8). Ekspresja wspomnianych snoRNA może być regulo-

wana przez czynniki środowiskowe i/lub fizjologiczne. Obniżenie poziomu ekspresji MBII 48 (gdzie MB oznacza mysie mózgowie, ang. mouse brain, a II odpowiada klasie C/D) oraz podwyższenie poziomu ekspresji MBII 52 jest charakterystyczne dla wczesnej fazy konsolidacji pamięci po kontekstowym warunkowaniu lęku, co może sugerować udział tych snoRNA w wyższych funkcjach mózgu (52).

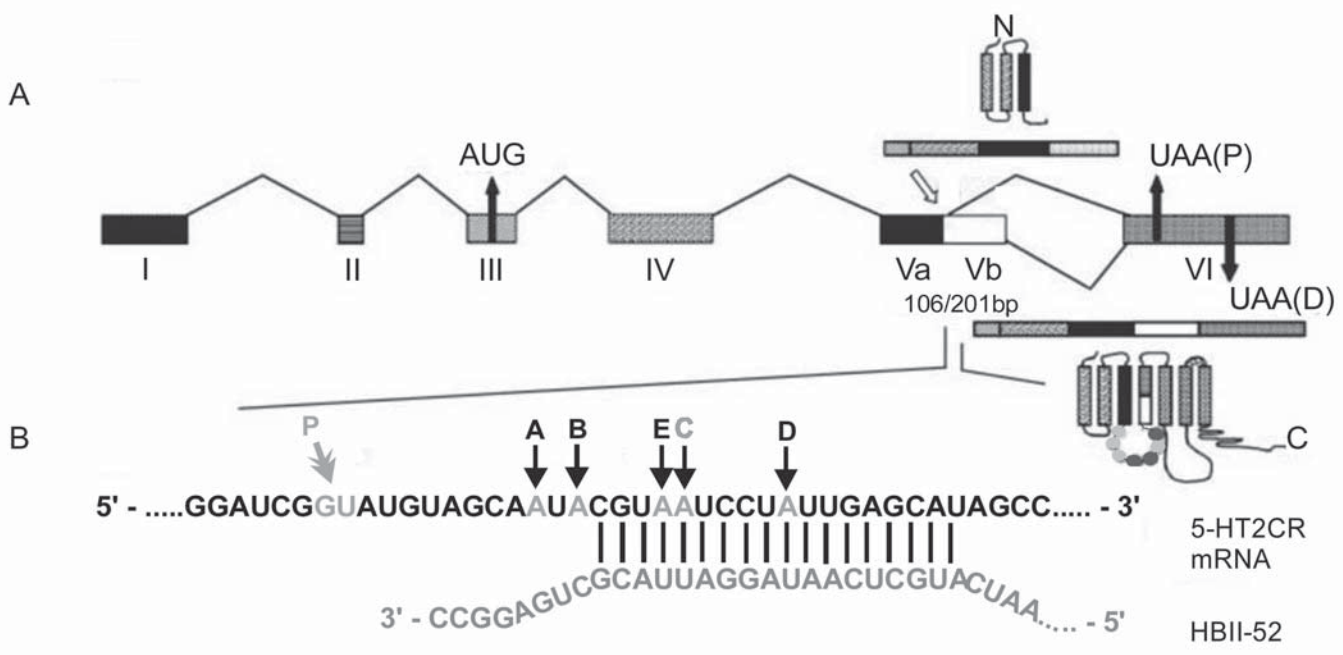
W przypadku zespołu Prader-Willi (ang. Prader-Willi Syndrome, PWS) zidentyfikowano delecję genów fragmentu ojcowskiego chromosomu 15q11-13, w tym trzech genów kodujących specyficzne dla mózgu snoRNA (HBII-13, HBII-52 i HBII-85). PWS jest chorobą neurobehawioralną, charakteryzującą się hipotonią dziecięcą, hipogonadyzmem, trudnościami w karmieniu, po których występuje hiperfagia oraz upośledzeniem umysłowym. U myszy stwierdzono także śmiertelność w okresie pourodzeniowym, wynikającą prawdopodobnie z trudności w karmieniu. Pośrednie dowody wskazują na brak genu MBII-85 jako najbardziej prawdopodobną przyczynę śmiertelności u myszy (13).

Jeden ze specyficznych dla mózgu snoRNA, MBII-52, jest zaangażowany w regulację alternatywnego składania receptora serotoniny 2C (5-HT2C), składającego się z siedmiu domen transbłonowych (28). MBII-52 zawiera zachowaną 18-nukleotydową sekwencję komplementarną do fragmentu mRNA receptora (ryc. 4) (28). Fragment ten jest zlokalizowany w obrębie egzonu Vb, nieobecnego w jednej z dwóch alternatywnych form dojrzałych mRNA. Jego brak powoduje zmianę ramki odczytu, skutkującą powstaniem receptora skróconego po trzeciej domenie transbłonowej (28).

U pacjentów cierpiących na zespół łamliwego chromosomu X, pozbawionych w wyniku delecji snoHBII-52, stwierdzono niższy niż u zdrowych ludzi poziom mRNA dla receptora 5-HT2C, w którym egzon Vb nie był poddany edycji. Ta izoforma receptora ma najwyższe powinowactwo do serotoniny, co sugeruje, że zaburzenia w sygnalizacji serotoninowej są jednym z czynników powodujących zespół łamliwego chromosomu X (28).

BC1/BC200

BC1 (ang. brain cytoplasmic RNA1 – mózgowy cytoplazmatyczny RNA 1) i BC200 (ang. brain cytoplasmic RNA 200-nt – mózgowy cytoplazmatyczny RNA 200-nukleotydowy) ulegają transkrypcji wyłącznie w neuronach i są aktywnie transportowane do dendrytów (59). Obie cząsteczki powstały w wyniku



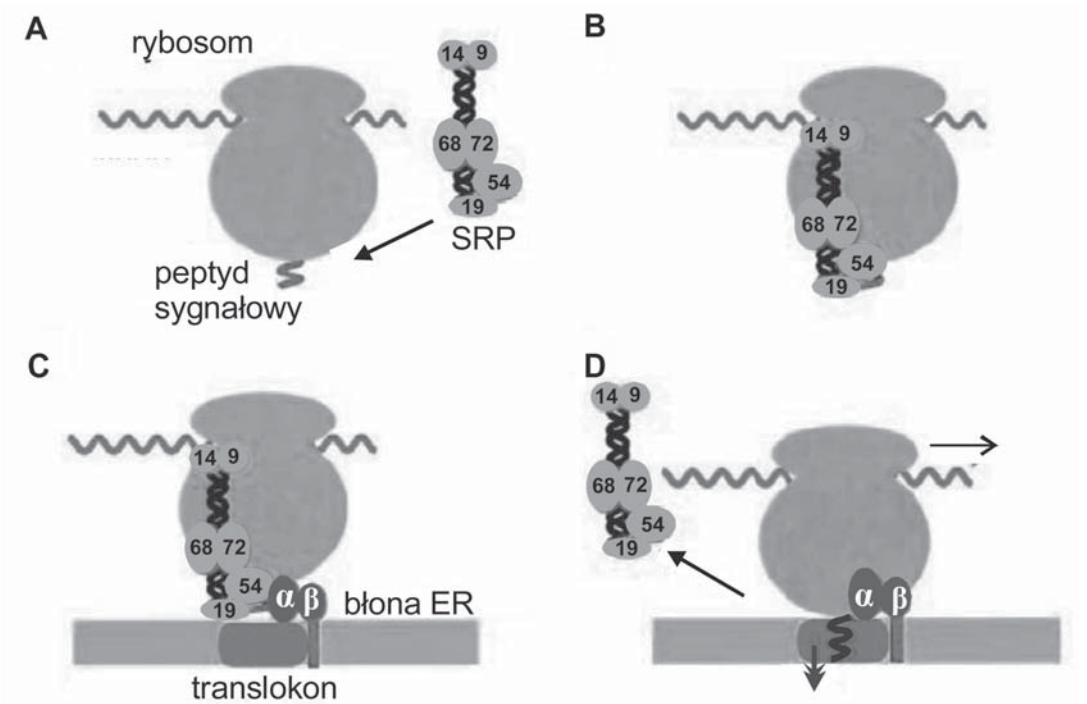
Rycina 4. *Komplementarność fragmentu sekwencji snoRNA HBII-52 do sekwencji genu receptora 5 - HT2C. A – Struktura genu receptora 5 - HT2C u człowieka. P, D – proksymalne i dystalne miejsce splicingu. UAA(P), UAA(D) - kodony stop dla odpowiadających im miejsc splicingu. Egzony przedstawiono jako prostokąty oznaczone cyframi rzymskimi. Pokazano alternatywne formy splicingowe genów i kodowane przez nie białka. W drugiej pętli wewnątrzkomórkowej zaznaczono aminokwasy kodowane przez egzon Vb. B – odcinek komplementarny genu HBII-52 oraz genu receptora serotoniny 2C u człowieka. HBII-52 w powstałym dupleksie mógłby kierować 2`-O-metylacją nukleotydu parującego z piątym nukleotydem powyżej kasety D (ramka). W tym wypadku jest to adenozyna w pozycji C, będącej jednym z miejsc edycji A do I (oznaczone czarnymi strzałkami). Szara strzałka – proksymalne miejsce splicingu (28).*

retrotranspozycji. BC1 wywodzi się od tRNAAla i jest wykrywany u wszystkich przebadanych do tej pory gatunków gryzoni. Źródłem BC200, występującego jedynie u małp właściwych, był monomeryczny element Alu, będący fragmentem SRP RNA (63). SRP (ang. signal recognition particle – cząstka rozpoznająca sygnał) jest rybonukleoproteina, niezbędną do kierowania białek posiadających peptyd sygnałowy do błony komórkowej (u Prokaryota) lub do błony retikulum endoplazmatycznego (w przypadku błonowych oraz przeznaczonych do sekrecji białek eukariotycznych). SRP wiąże się do peptydu sygnałowego powstającego w trakcie biosyntezy białka, co u Eukaryota powoduje czasowe wstrzymanie elongacji łańcucha polipeptydowego. Kompleks SRP-rybosom przyłącza się do receptora SRP, zakotwiczonego w błonie retikulum endoplazmatycznego, a syntetyzowane białko jest przemieszczane w poprzek błony lub integrowane z nią przy udziale kanału zwanego translokonem (ryc. 5) (38, 45).

Mimo odmiennego pochodzenia i małej homologii sekwencji, BC1 i BC200 tworzą podobne struktury drugorzędowe (57). W kulturach in vitro neuronów hipokampa ekspresja BC1 jest wykrywana na początkowym etapie formowania się synaps, natomiast aktywność neuronalna powoduje odwracalne zmniejszenie jego ekspresji (44).

Ze względu na ewolucyjne pochodzenie BC1 i BC200, przypuszczano, że biorą one udział w hamowaniu syntezy białek w dendrytach. Wykazano, że oba rodzaje RNA oddziałują z białkiem wiążącym poli(A) (ang. poli(A) binding protein, PABP), wymaganym do efektywnej inicjacji translacji, co uniemożliwia utworzenie kompleksu preinicjatorowego (42). Mechanizm ten nie wymaga bezpośredniego kontaktu BC1/BC200 z mRNA, dlatego nie jest ograniczony do określonych rodzajów matrycy (62). Zaobserwowano również, że BC1/BC200 oddziałują bezpośrednio z FMRP, jak również parują z ich docelowymi mRNA. W ten sposób mogą zwiększać specyficzność represji translacji, za którą odpowiedzialne jest białko FMRP (64).

Neurodegeneracja związana z procesem starzenia lub jako wynik choroby Alzheimer'a, jest związana z ilościowymi zmianami BC200 RNA, które odpowiadają za długoterminową plastyczność synaptyczną. W trakcie procesu starzenia, u ludzi między 50 a 90 rokiem życia dochodzi do ponad 60% redukcji poziomu BC200 w korze mózgowej, natomiast u pacjentów cierpiących na chorobę Alzheimer'a obserwowany jest znaczący, związany z postępem choroby, wzrost poziomu BC200 RNA przy jednoczesnej utracie jego lokalizacji w dendrytach (43).



Rycina 5. *Model działania SRP u ssaków. A – SRP wiąże się do peptydu sygnałowego białka pojawiającego się na rybosomie, B – domena Alu pośredniczy w czasowym wstrzymaniu elongacji łańcucha polipeptydowego, C – kompleks SRP-rybosom dyfunduje do błony retikulum endoplazmatycznego (ER – endoplasmic reticulum), gdzie wiąże się z receptorem SRP, peptyd sygnałowy dostaje się do translokonu D – SRP dysocjuje od swojego receptora, elongacja polipeptydu zostaje podjęta (45). SRP – ang. signal recognition particle.*

Udział ncRNA w innych chorobach neurologicznych

Zmiany ekspresji niekodujących RNA często są związane ze stanami patologicznymi. W niektórych przypadkach wynikają one z pierwotnych defektów genetycznych, które w konsekwencji prowadzą do zaburzeń rozwojowych i neurobehawioralnych. Jest to szczególnie widoczne w przypadku nieprawidłowej ekspresji genów podlegających znakowaniu genomowemu (ang. genomic imprinting). Niektóre z nich są związane z systemami sygnalizacji mózgu oraz zachowaniami, a ich zaburzona ekspresja jest przyczyną takich chorób jak autyzm, schizofrenia, zespół zaburzeń zachowania ADHD (ang. attention deficit hyperactivity disorder), zaburzenia dwubiegunowe (ang. bipolar disorder) oraz syndrom Tourette'a, zespół Prader-Willi'ego, syndrom Angelman'a, stwardnienie rozsiane i choroba Alzheimer'a (11, 39).

Znane są choroby neurologiczne spowodowane ekspansją sekwencji powtórzonych w obrębie regionów kodujących białka, czego przykładem jest choroba Huntingtona. Istnieje jednak pewna liczba chorób, w których powtórzenia występują w regionach niekodujących, jak introny lub obszary nieulegające translacji. Należą do nich dystrofia miotoniczna typu 1 i 2 (DM1 and DM2 – ang. myotonic dystrophy type1 and 2), ataksja rdzeniowo-móżdzkowa typu 8 (SCA8 – ang. spinocerebellar ataxia 8), SCA10, SCA12 oraz zespół drżenia i ataksji związany z zespołem łamliwego chromosomu X (ang. fragile X tremor ataxia syndrome, FXTAS) (51).

Produktem genu odpowiedzialnego za SCA8 jest niekodujący RNA, natomiast geny związane z pozostałymi chorobami kodują białka. SCA8 charakteryzuje się występowaniem powtórzenia CTG przy końcu 3' RNA, który obejmuje koniec 5' innego genu, mianowicie KLHL1 (ang. Kelch-like 1) (46). KLHL1 jest transkrybowany w przeciwnym kierunku i koduje białko wiążące aktynę. Przypuszcza się, że prawidłowa wersja SCA8 RNA reguluje ekspresję KLHL1 przez oddziaływanie antysensowne. Nie znaleziono jednak dotąd związku funkcjonalnego między oboma transkryptami (46).

Mimo, że objawy DM1 i DM2 są do siebie podobne, sekwencje powtórzone występują w tych chorobach w dwóch różnych genach. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku SCA8, SCA10 i SCA12. Przypuszcza się, że choroby te nie są spowodowane utratą funkcji genów (tym bardziej, że mają one charakter dominujący), lecz uzyskaniem funkcji przez patologicznie zmieniony RNA.

Transkrypty różnych retrotranspozonów wykryto w mózgu ssaków, w tym u ludzi. U pacjentów cierpiących na schizofrenię lub inne choroby neurologiczne wykazano ekspresję endogennych retrowirusów (7). Ich wysoka aktywność transkrypcyjna związana jest z dużym ryzykiem insercji do ważnych dla komórki genów (m. in. supresorów nowotworów) oraz zaburzeniem normalnego stanu komórki.

Konstytutywne transferowe oraz rybosomalne RNA (tRNA, rRNA), a także ich mitochondrialne analogi, kojarzone są z szerokim spektrum funkcji związanych z rozwojem neuronalnym oraz funkcjonowaniem ośrodkowego układu nerwowego. Mutacje w genach kodujących te klasy cząsteczek wiążą się z wieloma chorobami neurorozwojowymi, neurodegeneracyjnymi oraz neuropsychiatrycznymi, takimi jak CPEO (ang. chronic progressive external ophthlamoplegia), syndrom Kearn-Sayre (KSS: CPEO z degeneracją siatkówki), syndrom MELAS (mitochondrialna encefalopatia z syndromem udarowym i migrenami), syndrom MERRF (epilepsja z drgawkami mięśni, mitochondrialna miopatia, bezwład móżdżkowy i rzadziej demencja, utrata słuchu, peryferyjna neuropatia) oraz choroba neuronów motorycznych. Syndrom MELAS oraz inne choroby związane z wadliwymi mitochondrialnymi tRNA kojarzone są z chorobami neuropsychiatrycznymi takimi jak schizofrenia, psychoza, majaczenie, zaburzenia osobowości, zespół depresyjny oraz zaburzenia lękowe (39).

HAR1F – produkt genu człowieczeństwa?

Kiedy w 2005 roku zakończono sekwencjonowanie genomu szympansa, pojawiła się możliwość śledzenia ewolucji naczelnych i identyfikację różnic, których nagromadzenie doprowadziło do powstania gatunku Homo sapiens. Dotychczas poszukiwania takich zmian ograniczały się do regionów kodujących białka (9). Było to spowodowane faktem, iż większość spośród ponad 40 milionów zmian, które nastąpiły w ludzkim genomie w stosunku do genomu wspólnego przodka człowieka i szympansa, nie prowadziła do powstania nowych cech. W przypadku analizy wyłącznie genów kodujących białka, prawdopodobieństwo znalezienia ważnej ewolucyjnie mutacji jest o wiele większe. Dostępność prawie kompletnych sekwencji genomów coraz większej liczby gatunków kręgowców i zastosowanie genomiki porównawczej umożliwiło analizę elementów funkcjonalnych również w obrębie sekwencji niekodujących (47).

W ludzkim genomie zidentyfikowano 49 regionów HAR (ang. human accelerated regions), które były zachowawcze u ssaków (co może wskazywać na to, że są one funkcjonalne), ale uległy znacznym zmianom od czasu rozdzielenia się linii ewolucyjnych człowieka i szympansa (49). Pierwszym etapem badań było poszukiwanie w genomie szympansa możliwie najdłuższych fragmentów wykazujących na odcinku powyżej 100 pz minimum 96% podobieństwa z ortologicznymi regionami u myszy i szczura, co sugeruje działanie w tych regionach selekcji negatywnej. W ten sposób zidentyfikowano regiony, w których u człowieka, w porównaniu z innymi gatunkami, nastąpiła duża liczba nie sąsiadujących ze sobą zmian (49).

Spośród zidentyfikowanych regionów, 96% znajduje się w niekodujących fragmentach genomu. Duża część z nich sąsiaduje z genami biorącymi udział w wiązaniu DNA i regulacji transkrypcji. 24% regionów HAR sąsiaduje z genami zaangażowanymi w rozwój układu nerwowego (49). Regiony te mogą być specyficznymi dla mózgu elementami regulatorowymi, które uległy znaczącym zmianom w czasie ewolucji gatunku Homo sapiens.

HAR1 o długości 118 par zasad jest regionem, w którym wzrost tempa zmian w ludzkiej linii ewolucyjnej był największy. Region HAR1 pojawił się w ewolucji nie wcześniej niż 400 milionów lat temu, o czym świadczy brak jego ortologów u żaby Xenopus tropicalis i ryb: Danio rerio, Takifugu, Tetraodon, a także u bezkręgowców (17). U kurczaka i szympansa tylko 2 spośród 118 nukleotydów są różne, zatem funkcjonalny HAR1 występował u naszego przodka przynajmniej 310 milionów lat temu. Ponowne sekwencjonowanie HAR1 u czterech gatunków naczelnych oraz w 24 ludzkich genomach, a także analiza bazy danych SNP potwierdzają duże prawdopodobieństwo pojawienia się wszystkich 18 substytucji w ludzkiej linii ewolucyjnej oraz fakt, że są one utrwalone w populacji ludzkiej (10). Wyniki wstępnego resekwencjonowania regionu o długości 6 kpz, zawierającego HAR1 wskazują, że poziom polimorfizmu i dodatni współczynnik asymetrii rozkładu częstości są typowe dla populacji europejskiej (56). Wyklucza to działanie w tym regionie w ostatnim czasie doboru kierunkowego i dowodzi, że substytucje w regionie HAR1 zaszły ponad milion lat temu (49).

Region HAR1 znajduje się na ostatnim prążku ramienia q chromosomu 20. Jest częścią obszaru, w którym nakładają się przeciwnie transkrybowane geny HAR1F i HAR1R. Jedynie fragment, w którym geny HAR1F i HAR1R nakładają się (zawierający również region HAR1) był zachowany od czasu wspólnego przodka człowieka i kurczaka do czasu wspólnego przodka człowieka i szympansa. Pozostałe obszary obu genów ewoluowały w tym okresie znacznie szybciej (49).

Na podstawie wyników hybrydyzacji RNA in situ wykonanej na wycinkach ludzkiej embrionalnej tkanki mózgowej stwierdzono, wysoką i specyficzną ekspresję genu HAR1F w rozwijającej się korze nowej. Ekspresję tego genu po raz pierwszy można wykryć w 7 i 9 tygodniu życia płodowego, wyłącznie w kresomózgowiu grzbietowym, zawiązku kory mózgowej. Na wczesnym etapie rozwoju kory mózgowej HAR1F ulega ekspresji w warstwie brzeżnej, gdzie znajdują się neurony Cajala-Retziusa. Od 17 do 19 tygodnia życia płodowego ekspresja HAR1F zachodzi nadal w komórkach produkujących reelinę, w korze mózgowej, a dokładniej w jej warstwie ziarnistej zewnętrznej. Wiadomo, że zawiera ona neurony Cajala-Retziusa i ich prekursory, migrujące dywergentnie z wnętrza kory nowej (50). Ekspresja HAR1F na tym etapie rozwoju zachodzi także w komórkach górnej płytki korowej, będących prawdopodobnie neuronami, które ukończyły swoją migrację (49).

Biorąc pod uwagę koekspresję HAR1R i reeliny, można wysnuć wniosek, że HAR1F wpływa na ekspresję reeliny lub jej receptorów. Mógłby na to wskazywać dodatkowo fakt, że w miejscach ekspresji HAR1F znajdujących się poza korą mózgową, m. in. w korze móżdżku i jądrze oliwkowym, także zachodzi ekspresja reeliny (60). Jednak aby to potwierdzić potrzebne są dalsze badania. Ich wyniki mogą być niezwykle ciekawe również dlatego, że sugeruje się istnienie związku między zaburzeniami ekspresji reeliny a występowaniem schizofrenii (20).

Sytuacja gdy sekwencja kodująca genu nagle ulega zmianie, ale profil ekspresji pozostaje zachowany ma miejsce także w przypadku genu ASPM, wpływającego na wielkość mózgu i może wskazywać na duże znaczenie funkcjonalne tego profilu (6).

W dorosłym ludzkim mózgu hybrydyzacja in situ wykazała ekspresję genu HAR1F w korze czołowej i hipokampie. Analiza qPCR (ang. quantitative real-time PCR) wykazała ekspresję zarówno HAR1F, jak i HAR1R w tkankach pobranych z mózgu, jajnika i jąder. W innych badanych tkankach takich jak nadnercze, pęcherz moczowy, pierś, okrężnica, wątroba, trzustka, łożysko, mięsień szkieletowy czy grasica nie wykryto ekspresji żadnego z tych genów. W przypadku mózgu człowieka dorosłego i płodu, ekspresja HAR1F jest najwyższa w móżdżku, wykazuje również wysoki poziom w korze mózgowej, hipokampie, wzgórzu i podwzgórzu. Z wyjątkiem jąder, gdzie ilości transkryptów obu genów są porównywalne, ekspresja HAR1F jest znacznie wyższa niż ekspresja HAR1R. Jest to najwyraźniej widoczne w próbkach mózgu płodu, gdzie ekspresja HAR1R jest 50 razy niższa niż HAR1F. Może to być powodem niewykrywania w tych próbkach transkryptu HAR1R techniką hybrydyzacji in situ. Fakt nakładania się genów HAR1F i HAR1R oraz ich ekspresja w tych samych tkankach mogą wskazywać na to, że HAR1R hamuje transkrypcję HAR1F przez oddziaływania antysensowne (49).

Perspektywy

Niekodujące RNA są niezwykle istotnym elementem w systemie regulacji ekspresji informacji genetycznej w komórce. Różnorodność procesów, w jakie zaangażowane są ncRNA wskazuje na ich ogromną uniwersalność zbliżoną do białek. Specyficzność reakcji w wielu przypadkach jest jednak znacznie wyższa w porównaniu z białkami. Liczba znanych obecnie cząsteczek ncRNA stale rośnie, uzasadnione jest więc pytanie dotyczące rzeczywistego udziału ncRNA w genomie, a co się z tym wiąże, ogromu ich znaczenia w regulacji procesów komórkowych. Prawdziwy obraz możliwości i potencjału

ncRNA poznamy wtedy, kiedy zostanie zbadana rola nowych ncRNA oraz mechanizmy kierujące ich działaniem. Dokładna wiedza w tym zakresie daje nadzieje na nowe metody terapeutyczne licznych schorzeń, w które zaangażowane są ncRNA, jak syndrom Pradera-Williego, Beckwith-Wiedemann czy różne odmiany nowotworów.

Niekodujące RNA stanowią grupę cząsteczek, które odgrywają zasadnicza rolę w rozwoju, funkcjonowaniu oraz stanach patologicznych związanych z centralnym układem nerwowym. O ogromnym potencjale regulacji opartej na RNA świadczyć może spektrum procesów, w które są one zaangażowane, a obejmujące zjawiska plastyczności synaptycznej, uczenia, pamięci i odpowiedzi na stres. Zaburzenia biosyntezy tych cząsteczek prowadzą do wielu schorzeń neurodegeneracyjnych, neurorozwojowych, neuropsychiatrycznych oraz nowotworowych, co czyni z nich doskonały obiekt poszukiwań nowych metod terapeutycznych. Pomimo, że w chwili obecnej rola większości niekodujących transkryptów nie jest poznana, wydaje się, że ogromna większość z nich ma znaczenie funkcjonalne a nie jest tylko wynikiem niespecyficznej transkrypcji. Liczba genów ncRNA w genomach ssaków szacowana jest na co najmniej równą liczbie genów kodujących białka. Wydaje się zatem oczywiste, że bez zrozumienia roli RNA nie będzie możliwe pełne poznanie złożonych procesów komórkowych.

Piśmiennictwo

1. *Balakin A.G., Smith L., Fournier M.J.:* The RNA world of the nucleolus: two major families of small RNAs defined by different box elements with related functions. Cell 1996, 86, 823-834
2. *Barad O., Meiri E., Avniel A., Aharonov R., Barzilai A., Bentwich I., Einav U., Gilad S., Hurban P., Karov Y., Lobenhofer E.K., Sharon E., Shiboleth Y.M., Shtutman M., Bentwich Z., Einat P.:* MicroRNA expression detected by oligonucleotide microarrays: system establishment and expression profiling in human tissues. Genome Res. 2004, 14, 2486-2494
3. *Bernstein E., Kim S.Y., Carmell M.A., Murchison E.P., Alcorn H., Li M.Z., Mills A.A., Elledge S.J., Anderson K.V., Hannon G.J.:* Dicer is essential for mouse development. Nat. Genet. 2003, 35, 215-217
4. *Billy E., Brondani V., Zhang H., Müller U., Filipowicz W.:* Specific interference with gene expression induced by long, double-stranded RNA in mouse embryonal teratocarcinoma cell lines. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 2001, 98, 14428-14433
5. *Bohnsack M.T., Czaplinski K., Gorlich D.:* Exportin 5 is a RanGTP-dependent dsRNA-binding protein that mediates nuclear export of pre-miRNAs. RNA 2004, 10, 185-191
6. *Bond J, Woods CG.:* Cytoskeletal genes regulating brain size. Curr Opin Cell Biol., 2006, 18, 95-101
7. *Cao X., Yeo G., Muotri A.R., Kuwabara T., Gage F.H.:* Noncoding RNAs in the mammalian central nervous system. Annu. Rev. Neurosc. 2006, 29, 77-103
8. *Cavaillé J., Buiting K., Kiefmann M., Lalande M., Brannan C.I., Horsthemke B., Bachellerie J.P., Brosius J., Hüttenhofer A.:* Identification of brain-specific and imprinted small nucleolar RNA genes exhibiting an unusual genomic organization. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 2000, 97, 14311-14316
9. Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium: Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. Nature 2005, 437, 69-87
10. *Collins F.S., Brooks L.D., Chakravarti A.A.:* DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation. Genome Res. 1998, 8, 1229-1231
11. *Davies W., Isles A. R., Humby T., Wilkinson L. S.:* What are imprinted genes doing in the brain? Epigenetics 2007, 2, 1-4
12. *Denli A.M., Tops B.B., Plasterk R.H., Ketting R.F., Hannon G.J.:* Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. Nature 2004, 432, 231-235
13. *Ding F., Prints Y., Dhar M.S., Johnson D.K., Garnacho-Montero C., Nicholls R.D., Francke U.:* Lack of Pwcr1/MBII-85 snoRNA is critical for neonatal lethality in Prader-Willi syndrome mouse models. Mamm. Genome 2005, 16, 424-431
14. *Doolittle W.F., Sapienza C.:* Selfish genes, the phenotype paradigm and genome evolution, Nature 1980, 284, 601-603
15. *Frith M.C., Pheasant M., Mattick J.S.:* The amazing complexity of the human transcriptome, Eur. J. Hum.Genet. 2005, 13, 894-397
16. *Ganot P., Caizergues-Ferrer M., Kiss T.:* The family of box ACA small nucleolar RNAs is defined by an evolutionarily conserved secondary structure and ubiquitous sequence elements essential for RNA accumulation. Genes Dev. 1997b, 11, 941-956
17. *Hedges S.B., Kumar S.:* Genomics. Vertebrate genomes compared. Science 2002, 297, 1283-5128
18. *Houbaviy H.B., Dennis L., Jaenisch R., Sharp P.A.:* Characterization of a highly variable eutherian microRNA gene. RNA 2005, 11, 1245-1257
19. *Hutvágner G., McLachlan J., Pasquinelli A.E., Bálint E., Tuschl T., Zamore P.D.:* A cellular function for the RNA-interference enzyme Dicer in the maturation of the let-7 small temporal RNA. Science 2001, 293, 834-838
20. *Impagnatiello F., Guidotti A.R., Pesold C., Dwivedi Y., Caruncho H., Pisu M.G., Uzunov D.P., Smalheiser N.R., Davis J.M., Pandey G.N., Pappas G.D., Tueting P., Sharma R.P., Costa E.:* A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A 1998, 95, 15718-15723
21. *Jin P., Warren S.T.:* New insights into fragile X syndrome: from molecules to neurobehaviors, Trends Biochem. Sci. 2003, 28, 152-158
22. *Jin P., Zarnescu D.C., Ceman S., Nakamoto M., Mowrey J., Jongens T.A., Nelson D.L., Moses K., Warren S.T.:* Biochemical and genetic interaction between the fragile X mental retardation protein and the microRNA pathway. Nat. Neurosci. 2004, 7, 113-117
23. *Johnston R.J. Jr., Chang S., Etchberger J.F., Ortiz C.O., Hobert O.:* From thye cover: microRNAs acting in a double negative feedback loop to control a neuronal cell fate decision. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 2005, 102, 12449-12454
24. *Johnston R.J. Jr., Hobert O.:* A microRNA controlling left/right neuronal symmetry in Caenorhabditis elegans. Nature 2003, 426, 845-849
25. Khvorova A., Reynolds A., Jayasena S.D.: Functional siRNAs and miRNAs exhibit strand bias. Cell 2003, 115, 209-216
26. *Kim J., Krichevsky A., Grad Y., Hayes G.D., Kosik K.S., Church G.M., Ruvkun G.:* Identification of many microRNAs that copurify with polyribosomes in mammalian neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 2004, 101, 360-365
27. *King M.C., Wilson A.C.:* Evolution at two levels in humans and chimpanzees. Science 1975, 188, 107-116
28. *Kishore S., Stamm S.:* The snoRNA HBII-52 regulates alternative splicing of the serotonin receptor 2C. Science 2006, 311, 230-232

29. *Kiss T.:* Small nucleolar RNA-guided post-transcriptional modification of cellular RNAs. EMBO J. 2001, 20, 3617-3622

30. *Kiss-László Z., Henry Y., Kiss T.:* Sequence and structural elements of methylation guide snoRNAs essential for site-specific ribose methylation of pre-rRNA. EMBO J. 1998, 17, 797-807

31. *Lagos-Quintana M., Rauhut R., Meyer J., Borkhardt A., Tuschl T.:* New microRNAs from mouse and human. RNA 2003, 9, 175-179

32. *Lagos-Quintana M., Rauhut R., Yalcin A., Meyer J., Lendeckel W., Tuschl T.:* Identification of tissue-specific microRNAs from mouse, Curr. Biol. 2002, 12, 735-739

33. *Lau N.C., Lim L.P., Weinstein E.G., Bartel D.P.:* An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in Caenorhabditis elegans. Science 2001, 294, 858-862

34. *Lee R.C., Ambros V.:* An extensive class of small RNAs in Caenorhabditis elegans. Science 2001, 294, 862-864

35. *Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V.:* The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. Cell 1993, 75, 843-854

36. *Lim L.P., Lau N.C., Garrett-Engele P., Grimson A., Schelter J.M., Castle J., Bartel D.P., Linsley P.S., Johnson J.M.:* Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. Nature 2005, 433, 769-773

37. *Lim L.P., Lau N.C., Weinstein E.G., Abdelhakim A., Yekta S., Rhoades M.W., Burge C.B., Bartel D.P.:* The microRNAs of Caenorhabditis elegans. Genes Dev. 2003, 17, 991-1008

38. *Luirink J., High S., Wood H., Giner A., Tollervey D., Dobberstein B.:* Signal-sequence recognition by an Escherichia coli ribonucleoprotein complex. Nature 1992, 359, 741-743

39. *Mehler M. F., Mattick J. S.:* Non-coding RNAs in the nervous system. J. Physiol. 2006, 575, 333-341

40. *Mercer T.R., Dinger M.E., Sunkin S.M., Mehler M.F., Mattick J.S.:* Specific expression of long noncoding RNAs in the mouse brain. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 2008, 105,716-721

41. *Miska E.A., Alvarez-Saavedra E., Townsend M., Yoshii A., Sestan N., Rakic P., Constantine-Paton M., Horvitz H.R.:* Microarray analysis of microRNA expression in the developing mammalian brain. Genome Biol. 2004, 5, R68

42. *Muddashetty R., Khanam T., Kondrashov A., Bundman M., Iacoangeli A., Kremerskothen J., Duning K., Barnekow A., Hüttenhofer A., Tiedge H., Brosius J.:* Poly(A)-binding protein is associated with neuronal BC1 and BC200 ribonucleoprotein particles. J. Mol. Biol. 2002, 321, 433-445

43. *Mus E., Hof P.R., Tiedge H.:* Dendritic BC200 RNA in aging and in Alzheimer's disease. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 2007, 104, 10679-10684

44. *Muslimov I.A., Banker G., Brosius J., Tiedge H.:* Activity-dependent regulation of dendritic BC1 RNA in hippocampal neurons in culture. J. Cell Biol. 1998, 141, 1601-1611

45. *Nagai K., Oubridge C., Kuglstatter A., Menichelli E., Isel C., Jovine L.:* Structure, function and evolution of the signal recognition particle. EMBO J. 2003, 22, 3479-3485

46. *Nemes J.P., Benzow K.A., Moseley M.L., Ranum L.P., Koob M.D.:* The SCA8 transcript is an antisense RNA to a brain-specific transcript encoding a novel actin-binding protein (KLHL1). Hum. Mol. Genet. 2000, 9, 1543-1551

47. *Nielsen R., Bustamante C., Clark A.G., Glanowski S., Sackton T.B., Hubisz M.J., Fledel-Alon A., Tanenbaum D.M., Civello D., White T.J., Sninsky J., Adams M.D., Cargill M.:* A scan for positively selected genes in the genomes of humans and chimpanzees. PLoS Biol. 2005, 3:e170

48. *O'Donnell W., Warren S.T.:* A decade of molecular studies of fragile X syndrome. Annu. Rev. Neurosci. 2002, 5, 315–338

49. *Pollard K.S., Salama S.R., Lambert N., Lambo M.A., Coppens S., Pedersen J.S., Katzman S., King B., Onodera C., Siepel A., Kern A.D., Dehay C., Igel H., Ares M. Jr., Vanderhaeghen P., Haussler D.:* An RNA gene expressed during cortical development evolved rapidly in humans. Nature 2006, 443, 167-172

50. *Rakic S., Zecevic N.:* Emerging complexity of layer I in human cerebral cortex. Cereb. Cortex 2003, 13, 1072-1083

51. *Ranum L.P., Day J.W.:* Pathogenic RNA repeats: an expanding role in genetic disease. Trends Genet. 2004, 20, 506-512

52. *Rogelj B., Hartmann C.E., Yeo C.H., Hunt S.P., Giese K.P.:* Contextual fear conditioning regulates the expression of brain-specific small nucleolar RNAs in hippocampus. Eur. J. Neurosci. 2003, 18, 3089-3096

53. *Schwarz D.S., Hutvágner G., Du T., Xu Z., Aronin N., Zamore P.D.:* Asymmetry in the assembly of the RNAi enzyme complex. Cell 2003, 115, 199-208

54. *Sempere L.F., Freemantle S., Pitha-Rowe I., Moss E., Dimtrovsky E., Ambros V.:* Expression profiling of mammalian microRNAs uncovers a subset of brain expressed microRNS with possible roles in murine and human neuronal differentiation. Genome Biol. 2004, 5:R13.

55. *Sone M., Hayashi T., Tarui H., Agata K., Takeichi M., Nakagawa S.:* The mRNA-like noncoding RNA Gomafu constitutes a novel nuclear domain in a subset of neurons. J. Cell Sci. 2007, 120, 2498-2506

56. *Stajich J.E., Hahn M.W.:* Disentangling the effects of demography and selection in human history. Mol. Biol. Evol. 2005, 22, 63-73

57. *Sutcliffe J.G., Milner R.J., Bloom F.E., Lerner R.A.:* Common 82-nucleotide sequence unique to brain RNA. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1982, 79, 4942-4946

58. *Thomson J.M., Parker J., Perou C.M., Hammond S.M.:* A custom microarray platform for analysis of microRNA gene expression. Nat. Methods 2004, 1, 47-53

59. *Tiedge H., Chen W., Brosius J.:* Primary structure, neural-specific expression, and dendritic location of human BC200 RNA. J. Neurosci. 1993, 13, 2382-2390

60. *Tissir F., Goffinet A.M.:* Reelin and brain development. Nature Rev. Neurosci. 2003, 4, 496-–505

61. *Tomari Y., Matranga C., Haley B., Martinez N., Zamore P.D.:* A protein sensor for siRNA asymmetry. Science 2004, 306, 1377-1380

62. *Wang H., Iacoangeli A., Popp S., Muslimov I.A., Imataka H., Sonenberg N., Lomakin I.B., Tiedge H.:* Dendritic BC1 RNA: functional role in regulation of translation initiation. J. Neurosci. 2002, 22, 10232-10241

63. *Watson J.B., Sutcliffe J.G.:* Primate brain-specific cytoplasmic transcript of the Alu repeat family. Mol. Cell Biol. 1987, 7, 3324-3327

64. *Zalfa F., Giorgi M., Primerano B., Moro A., Di Penta A., Reis S., Oostra B., Bagni C.:* The fragile X syndrome protein FMRP associates with BC1 RNA and regulates the translation of specific mRNAs at synapses. Cell 2003, 112, 317-327

65. *Zhang Y.Q., Broadie K.:* Fathoming fragile X in fruit flies. Trends Genet. 2005 21, 37-45

Adres do korespondencji:
Instytut Chemii Bioorganicznej PAN
ul. Noskowskiego 12/14, 61-704 Poznań

Czynniki wpływające na stopień proliferacji złośliwych glejaków mózgu

The factors influencing on proliferation rate of malignant gliomas

Łukasz Zadka

Studenckie Koło Naukowe przy Klinice i Katedrze Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
opiekun Studenckiego Koła Naukowego: dr hab. med. Roman Jankowski
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Stanisław Nowak

Streszczenie

Złośliwe glejaki mózgu należą do najgorzej rokujących nowotworów centralnego układu nerwowego. Istotnym zjawiskiem podkreślającym złośliwość guza jest stopień proliferacji komórek go tworzących. Ten z kolei, jest modulowany przez liczne procesy zachodzące zarówno wewnątrz komórek nowotworu jak i w macierzy zewnątrzkomórkowej która go otacza. Istotną rolę odgrywa angiogeneza, czynniki wzrostu oraz genetyka glejaka. Warta omówienia jest również funkcja sieci perineuronalnych, specyficznych struktur występujących z różnym nasileniem w obrębie całego ośrodkowego układu nerwowego.

Summary

Malignant gliomas belongs to the tumors of central nervous system with the worst prognosis. The most important phenomenon which gives rise to malignancy is the tumor cells proliferation rate. This process is in turn modulated by the numerous events ongoing both inside the tumor cells and in the extracellular matrix surrounding the tumor. The angiogenesis, growth factors and tumors genetic play the critical actione. The function of the perineural net system (the specific structures present with different intensities in the whole central nervous system) is also discussed.

Słowa kluczowe: złośliwe glejaki, stopień proliferacji, sieci perineuronalne, czynniki wzrostu

Key words: malignant gliomas, proliferation rate, perineuronal nets, growth factors

Wstęp

Niezależnie od typu histopatologicznego złośliwe glejaki mózgu wciąż stanowią poważny problem kliniczny związany z charakterem ich rozrostu. Wspólnym wykładnikiem guzów glejowych o skrajnym stopniu złośliwości jest intensywne unaczynienie nowotworu, wysoki stopień proliferacji a także specyficzna forma inwazji otaczającej tkanki nerwowej. Na szczególną uwagę zasługuje glejak wielopostaciowy (IV stopień biologicznej złośliwości) - najczęściej występujący nowotwór pochodzenia neuroepitelialnego stanowiący ok. 10-18% wszystkich guzów wewnątrzczaszkowych, w tym 50-60% guzów gleju astrocytarnego. Rokowanie jest złe- mediana przeżycia pacjentów wynosi 8-10 miesięcy, wykazując przy tym ujemną korelację wraz z wiekiem leczonych osób. Na niekorzystne prognozy wpływa nie tylko biologia nowotworu lecz także środowisko otaczające guz. Szczególnie istotną rolę w nowotworzeniu odgrywa macierz zewnątrzkomórkowa, czynniki wzrostu, prozapalne cytokiny oraz angiogeneza. Niepewną i do dziś niezgłębioną w pełni funkcję odgrywają sieci perineuronalne: specyficzne struktury macierzy towarzyszące komórkom nerwowym.

Specyficzność macierzy zewnątrzkomórkowej

Mianem macierzy zewnątrzkomórkowej określa się podścielisko dla komórek i wszelkich procesów zachodzących w jej obrębie. Macierz ośrodkowego układu nerwowego wykazuje dość unikalny skład chemiczny w stosunku do pokrewnych jej form zlokalizowanych w pozostałych tkankach ustroju. Uwagę zwraca fakt występowania w zwiększonym stężeniu kwasu hialuronowego, trombospondyny, neurokanu, agrekanu, wersikanu oraz tenascyny-C, natomiast włókna kolagenowe typu 4 i 5 stanowią główny składnik blaszek podstawnych naczyń krwionośnych mózgu. Złośliwe nowotwory pochodzenia neuroepitelialnego z reguły naciekają otaczające tkanki- proces ten jest skojarzony z degradacją składowych macierzy. Znaczny udział w przekształcaniu matrix wykazują metaloproteinazy (MMP), substancje

należące do endoproteaz aktywowane w środowisku zewnętrznym, za wyjątkiem MMP-14 której aktywacja odbywa się w aparacie Golgiego (11), przy udziale jonów cynku i wapnia.

W warunkach prawidłowych wzrost ekspresji MMP, obserwuje się w czasie rozwoju zarodkowego, natomiast źródło wzrostu ich syntezy i aktywacji w chorobie nowotworowej nie zostało do końca wyjaśnione. Uważa się, że głównym producentem MMP jest wówczas sam guz. W oparciu o najnowsze badania należy rozszerzyć potencjalne źródła wzmożonej ekspresji tych związków: wykazano zdolność komórek śródbłonka naczyń do produkowania większości z MMP istotnych w procesie nowotworzenia (11,2). Metaloproteinazy, ze względu na cechy strukturalne oraz specyfikę substratową sklasyfikowano w ośmiu grupach: kolagenoz, żelatynaz, stromielizyn, matrylizyn, enamielizyn, metaloelastaz, metaloproteinaz błonowych oraz metaloproteinaz nieprzynależnych do żadnej z grup. Czynnikiem wykazującym optymalną aktywność katalityczną tych enzymów jest także odpowiednie ph otoczenia (11). Przekształcanie składowych matrix przy udziale MMP umożliwia powstawanie przerzutów w obrębie OUN, co zapewnia postępujący rozrost glejaka przyczyniając się tym samym do pogorszenia stanu pacjenta. Należy zaznaczyć, iż substratem MMP są nie tylko związki chemiczne macierzy zewnątrzkomórkowej lecz także czynniki wzrostu jak i niektóre cytokiny. W przypadku glejaka wielopostaciowego potwierdzono występowanie w znacznych stężeniach dwóch MMP z grupy żelatynaz: MMP-2 (żelatynaza A) i MMP-9 (żelatynaza B). Ekspresja MMP-2 i MMP-9 jest indukowana przez VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), interleukinę-6 (IL-6), IGF-1, IL-3, IL-8 oraz PDGF (2). Substratem dla obu metaloproteinaz są nie tylko składowe macierzy tkanki nerwowej lecz również kolagen typu IV- główny składnik błon podstawnych naczyń krwionośnych. Stwarza to możliwość znacznych uszkodzeń naczyń otaczających guz a tym samym niekontrolowaną przepuszczalność śródbłonka, co przyczynia się do lokalnego wzrostu substancji stymulujących proliferację komórek nowotworowych. Powyższy pogląd jest poparty faktem iż znaczne stężenia MMP-9/MMP-2 stwierdzono w okolicy proliferujących naczyń i strefie brzeżnej guzów glejowych (2), gdzie zakres ich unaczynienia jest największy.

Sieci perineuronalne

Unikalną postacią macierzy zewnątrzkomórkowej są sieci perineuronalne (PN) - specyficzne twory zbudowane z glikoprotein i proteoglikanów otaczające region perikaryonu i proksymalne odcinki dendrytów komórek nerwowych. Sieci perineuronalne są strukturami obecnymi w całym układzie nerwowym, choć należy zaznaczyć iż preferują one pewne grupy neuronów (neurony wielosynaptyczne), stosunkowo rzadko towarzysząc komórkom piramidowym, występują głównie w okolicy neuronów kory słuchowej i ruchowej a także w obrębie rdzenia kręgowego. Ogromna różnorodność budowy sieci idzie w parze z licznymi funkcjami jakie mogą pełnić w obrębie układu nerwowego. Wielu badaczy główną funkcję sieci sprowadza do: ochrony komórek nerwowych przed zmianami neurodegeneracyjnymi jak i zapalnymi, stabilizacji synaps czy też roli w dojrzewaniu neuronów. Z punktu widzenia neuroonkologii najistotniejsze jest domniemanie o potencjalnym zagęszczaniu czynników wzrostu przez sieci oraz pełnieniu roli koreceptorów. Ponadto sieci perineuronalne których składową są pewne proteoglikany oraz tenascyna-R wykazują właściwości antyadhezyjne w stosunku do aktywowanego mikrogleju (9). Mikroglej, podobnie jak aktywowane monocyty jest źródłem wielu cytokin (IL-3, IL-6, IL-13, IL-18), które w istotny sposób mogą wpływać na rozrost nowotworu. Dotychczas rola cytokin w neuroonkologii nie została jasno określona. Należy jednak zaznaczyć, że IL-6 bardzo intensywnie syntetyzowana przez mikroglej indukuje angiogenezę i hamuje proces apoptozy (12). Wzrost stężenia tej interleukiny wykazano u chorych na raka płuc (17), gruczołu krokowego (3), macicy (1), piersi (16), gdzie dodatnio korelował ze stopniem zaawansowania rozwoju nowotworu. Znaczne stężenia cytokiny zaobserwowano również w raku jasnokomórkowym nerki (13) oraz jelita grubego (5). Zróżnicowanie strukturalne sieci w zależności od neuronów, w obrębie których występują, może być przyczyną:

- wzrostu stopnia proliferacji poprzez odpowiednią regulację MMP czy zagęszczanie czynników wzrostu;
- odmiennego rozrostu glejaków w zależności od miejsca występowania;
- ograniczenia mitogenności komórek nowotworowych: dotyczy struktur wykazujących właściwości antyadhezyjne w stosunku do mikrogleju i aktywowanych monocytów.

Czynnik wzrostu śródbłonka naczyń

Do rodziny czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF) należy szereg związków (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, PIGF Placenta growth factor), manifestujących swoją aktywność poprzez aktywację odmiennych receptorów glikoproteinowych, zlokalizowanych zazwyczaj w obrębie komórek śródbłonka. Szczególne znaczenie zdaje się odgrywać VEGF-A poprzez interakcje z receptorami VEGFR-1/Flt1 i VEGFR-2/Flk1 należących do rodziny kinaz tyrozynowych. Stymulacja receptora Flk1 (foetal liver kinase 1) nasila proces angiogenezy, z kolei pobudzony receptor Flt1 (fms-like tyrosine kinase 1) odpowiada za ekspresję MMP9 (10).

Czynnik wzrostu śródbłonka zwiększa także przepuszczalność naczyń krwionośnych poprzez wzrost stężenia jonów wapnia wewnątrz komórek oraz wzmożoną ekspresję tlenku azotu. Interesującą funkcją VEGF jest hamowanie procesu apoptozy śródbłonka naczyń krwionośnych za pomocą aktywacji szlaku kinazy fosfa tydyloinozytolowej(PI)-3-Akt oraz przy udziale regulacji stężeń białka Bcl-2 i A1 (10).

W glejakach mózgu stwierdzono pięćdziesięciokrotnie wyższe stężenie VEGF w stosunku do wartości charakterystycznych dla zdrowej tkanki nerwowej (19). Zawyżone wartości VEGF korelują w oczywisty sposób z wyjątkowo intensywnym unaczynieniem złośliwych guzów mózgu. Przykładem jest glioblastoma multiforme gdzie proces intensywnej angiogenezy skorelowany ze znacznym stężeniem VEGF rozpoczyna się już w momencie, gdy średnica glejaka wyniesie ok. 2 mm (19). W wyniku działania czynnika wzrostu śródbłonka naczyń następuje również uszkodzenie bariery krew-mózg, co potęguje migrację monocytów (14) w obszar naciekania. Jednym z czynników zwiększających stężenie VEGF jest wcześniej omawiana interleukina-6 (14, 10). Obecnie, wiąże się nadzieje z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych receptorów VEGF. Niestety, wprowadzone dotychczas tyrfostiny nie znalazły zastosowania praktycznego (SU5416, ZD6474, SU11248) za wyjątkiem inhibitoru VEGFR- BAY 43-9006 który poprzez hamowanie aktywności VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR, p38 i c-Kit był początkowo wykorzystywany w terapii antyangiogennej czerniaka a aktualnie znalazł zastosowanie w leczeniu nowotworów nerek (7). Nowe światło w terapii antyangiogennej wnosi użycie przeciwciał monoklonalnych. Zastosowanie przeciwciała anty-VEGF-2 (DC-101) skutecznie hamowało rozwój pierwotnych guzów u myszy (m.in. raka płuc, okrężnicy, czerniaka). Natomiast połączenie DC-101 ze skojarzoną chemioterapią u myszy bezgrasiczych powodowało zahamowaniem rozrostu guzów w 75 do 92% takich jak rak trzustki czy glejak (4).

PTEN - Phosphatase and Tensin homolog deleted on chromosome position 10q23

Gen kodujący białko supresorowe PTEN jest zlokalizowany w obrębie chromosomu 10q23. Region promotorowy genu zawiera liczne powtórzenia dwunukleotydowych sekwencji CpG, których metylacja w istotny sposób wpływa na jego ekspresję. Rola białka PTEN jest ściśle powiązana z regulacją cyklu komórkowego poprzez defosforylację fosfatydyloinozytolotrójfosforanu (PIP-3), co inaktywuje białko Akt, odpowiedzialne za zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1. Proces defosforylacji białka jest również związany ze wzrostem transkrypcji antyapoptotycznych białek Bcl-2, Mcl-1 i Akt. PTEN jako fosfataza białek wpływa również na migrację, różnicowanie oraz proliferację komórek poprzez defosforylację kinazy FAK (Focal Adhesion Kinase) i białka Shc. Krawczyk i wsp. opisali regulację procesów adhezji i migracji komórkowej poprzez bezpośrednią defosforylację B-kateniny (6).

W pracach Mott'a i wsp. stwierdzono powiązanie częstości monosomii locus genu PTEN ze stopniem złośliwości nowotworów mózgu: najwyższą odnotowano w glejaku wielopostaciowym, natomiast w gwiaździaku anaplastycznym była wyższa niż w przypadku astrocytomy WHOII (15). Z kolei badania Thorarinsdottir i wsp. wykazały gorsze rokowanie u dzieci ze złośliwymi guzami mózgu, ściśle powiązane z obniżoną ekspresją białka PTEN (18). Ciekawe spostrzeżenia wnosi także praca Koul'a , który ocenia metylację regionu promotora genu PTEN w glioblastoma multiforme na ponad 60% (8).

Piśmiennictwo

1. *Bellone S., Watts K., Cane S., Palmieri M., Cannon M.J., Burnett A., Roman J.J., Pecorelli S., Santin A.D.:* High serum levels of interleukin-6 in endometrial carcinoma are associated with uterine serous papillary histology, a highly aggressive and chemotherapy-resistant variant of endometrial cancer. Gynecol. Oncol. 2005, 98, 92-98
2. *Bogaczewicz J., Jasielski P., Mosiewicz A., Trojanowski T., Suchożebrska-Jesionek D., Stryjecka-Zimmer M.:* The role of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in invasion of tumors of neuroepithelial tissue. Neurol. Neurochir. Pol. 2006, 40, 404-412
3. *Culig Z., Steiner H., Bartsch G., Hobish A.:* Interleukin-6 regulation of prostate cancer cell growth. J. Cell. Biochem. 2005, 95, 497-505
4. *Gruchlik A., Chodurek E., Domal-Kwiatkowska D., Dzierżewicz Z.:* VEGF-A- Target of antiangiogenic cancer therapy. Post. Biol. Kom. 2007, 34, 557-580
5. *Kamińska J., Kowalska M., Kotowicz B., Fuksiewicz M.:* The prognostic value of cytokinez levels In patients with cancer. Wsp. Onkol. 2006, 10, 259-262
6. *Krawczyk B., Rychlewski P., Fabianowska-Malewska K.:* PTEN-Tumour supressor protein: regulation of protein activity and gene expression. Post. Biol. Kom. 2006, 33, 365-380
7. *Klein A., Kisielewska J.:* Tyrphostins: small-molecular inhibitors of tyrosine kinases. Post. Biol. Kom. 2007, 34, 477-494
8. *Koul D.:* PTEN signaling pathways in Glioblastoma. Cancer. Biol. Ther. 2008, 1321-1325
9. *Liguz-Lęcznar M.:* Perineuronal Nets- Enigmatic Structures of the nervous system. Post. Biol. Kom. 2004, 33, 117-126
10. *Lipski K.M., Ostrowski K., Komender J., Śladowski D.:* The role of endothelium in vessels formation. Post. Biol. Kom. 2006, 33, 59-70
11. *Łapka A., Goździalska A., Jaśkiewicz J.:* The role of matrix metalloproteinases in breast cancer, with particular role of gelatinase A and gelatinase B. Post. Biol. Kom. 2006, 33, 683-695
12. *Łukaszewicz M., Moczko B., Szmitowski M.:* Clinical significance of IL-6 as a prognostic factor of cancer disease. Pol. Arch. Med. Wew. 2007, 117, 247-251
13. *Mackiewicz-Wysocka M., Karczewska A., Kwias Z., Mackiewicz A.:* Expression of IL-6 and its receptor subunits In the microenvironment of renal cell cancer. Wsp. Onkol. 2001, 5, 45-47

14. *Michalak S.:* The role of angiogenesis in the nervous system. From brain tumors to Alzheimer's disease. Neuroskop 2004, 6, 136-139
15. *Mott R.T., M.D., Turner K.C., B.S., Bigner D.D., McLendon R.E.:* Utility of EGFR and PTEN numerical aberrations in the evaluation of diffusely infiltrating astrocytomas. J. Neurosurg. 2008, 108, 330-335,
16. *Salgado R., Junis S., Benoy I., Van Dam P., Vermeulen P., Van Merck E., Haget P., Dirix L.Y.:* Circulating IL-6 predictors survival in patients with metastatic breast cancer. Int. J. Cancer. 2003, 103, 642-646.
17. *Songur N., Kuru B., Kalkan F., Ozdilekcan C., Cakmak H., Hizel N.:* Serum interleukin-6 levels correlate with malnutrition and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. Tumor 2004; 90, 196-200
18. *Thorarinsdottir H.K., Santi M., McCarter R., Rushing E.J., Cornelison R., Jales A., MacDonald J.:* Protein Expression of Platelet-Derived Growth Factor Receptor Correlates with Malignant Histology and PTEN with Survival in Childhood Gliomas. Clin. Cancer. Res. 2008, 14, 3386-3394
19. *Żukiel R., Nowak S., Wyszko E., Bugała K., Piestrzeniewicz R., Barciszewski J.:* Biotherapy in cerebral gliomas. Neuroskop 2005, 7, 9-18

Adres do korespondencji:
Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Fale jonów wapniowych, jako modulator oddziaływania pomiędzy neuronami a glejem

Calcium waves as a modulator of neuronal – glial interaction

Michał Szulc[1], Sławomir Michalak[2,3], Aleksandra Figas[1], Piotr Nowak[1], Andrzej Rybarczyk[1]

[1] *z Katedry Inżynierii Komputerowej Politechniki Poznańskiej*
kierownik: prof. dr hab. Andrzej Rybarczyk

[2] *z Zakładu Neurochemii i Neuropatologii Katedry Neurologii UM*
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
p.o. kierownika: dr n. med. Sławomir Michalak
kierownik Katedry: prof.dr hab. med. Wojciech Kozubski

[3] *Zespół Badawczo – Leczniczy Chorób Neuroimmunologicznych*
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN
kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Losy

Streszczenie

Jony wapnia są czynnikiem spajającym efekty działania wielu bodźców fizjologicznych i patologicznych w komórkach układu nerwowego. Wewnątrzkomórkowa dynamika poziomu jonów wapnia uzależniona jest od przemieszczeń pomiędzy następującymi kompartmentami: cytoplazmą, mitochondriami, siateczką endoplazmatyczną. Jony wapnia i glutaminian zaangażowane są w oddziaływania pomiędzy neuronami i astrocytami. W niniejszej pracy przedstawiono możliwości modelowania fal jonów wapniowych.

Abstract

Calcium ions link many physiological and pathological stimuli to their intracellular effectors in the nervous system. Intracellular calcium dynamic relies on intercompartmental shifts between cytoplasm, mitochondria and endoplasmic reticulum. Calcium ions and glutamate are involved in the interplay between neurons and astrocytes. In this paper we present the possibilities of modelling of calcium ions waves.

Słowa kluczowe: fale jonów wapnia, astrocyty, neurony, modelowanie

Key words: calcium waves, astrocytes, neurons, modelling

Wprowadzenie

Jony wapnia (Ca^{+2}) pełnią rolę nośnika ładunku elektrycznego oraz czynnika spajającego efekty działania wielu bodźców w komórkach. W układzie nerwowym są one zaangażowane w procesy transmisji oraz integracji informacji. Poza udziałem w mechanizmach wewnątrzkomórkowych następstwem dynamicznych zmian ich poziomu mogą być międzykomórkowe fale jonów wapniowych (ICW, ang. intercellular Ca^{+2} waves). Wzrost poziomu jonów wapnia prowadzi także do uwalniania glutaminianu z astrocytów (2). Mechanizm ten zaangażowany jest zatem w modulację przekaźnictwa synaptycznego. Z drugiej strony aktywność neuronów wzbudza fale jonów wapniowych w astrocytach okolicy hipokampa (10), co ilustruje wzajemne oddziaływania pomiędzy neuronami a astrocytami.

Nadmierny wzrost wewnątrzkomórkowego poziomu jonów wapnia związany jest ze zjawiskiem ekscytotoksyczności i towarzyszy patologii ośrodkowego układu nerwowego rozwijającej się między innymi w przebiegu neurodegeneracji, niedokrwienia i napadów padaczkowych. Wśród jego następstw obserwuje się zaburzenie czynności i uszkodzenie mitochondriów, a w końcu śmierć neuronów. Jony wapnia prowadzą do otwarcia niespecyficznego kanału w wewnętrznej błonie mitochondrialnej i aktywacji kanału nadprzewodzącego (ang. mitochondrial permeability transition, MPT) (28).

Poziom jonów wapnia regulowany jest ściśle przez liczne kanały jonowe, pompy, wymienniki oraz systemy buforowe warunkujące proporcje pomiędzy aktywnymi biologicznie Ca^{+2} a ich formami związanymi.

Wewnątrzkomórkowa dynamika poziomu jonów wapnia uzależniona jest od przemieszczeń pomiędzy następującymi kompartmentami:

- cytoplazmą,
- mitochondriami,
- siateczką endoplazmatyczną.

W obrębie każdej z powyższych przestrzeni zmiany poziomu jonów wapnia uzależnione są od wielkości napływu Ca^{+2}, objętości kompartmentu oraz pojemności buforów (np. kalbindyna, parwalbumina). Drogi transportu jonów wapnia do danego kompartmentu uzależnione są od dynamiki zmian poziomu Ca^{+2} w pozostałych przestrzeniach i organellach.

Znaczenie jonów wapnia dla czynności neuronów

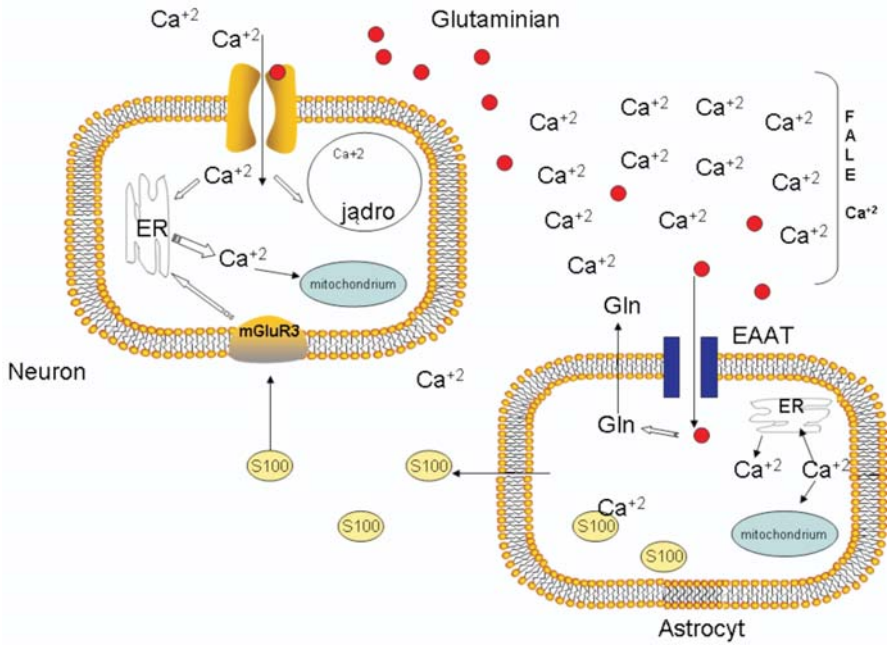
W komórkach nerwowych zachodzą zmiany poziomu i rozmieszczenia jonów wapnia podlegające regulacjom czaso-przestrzennym w szerokim zakresie: od milisekund, poprzez sekundy, minuty, godziny, dni i tygodnie. Uwolnienie neuroprzekaźników jest spowodowane wzrostem poziomu jonów wapnia rozwijającym się w czasie poniżej milisekund na przestrzeni wielkości nanometrów (kanały jonowe). Wśród pozostałych zakresów zmian poziomu Ca^{+2} obserwuje się trwające kilkadziesiąt milisekund jego rozprzestrzenianie w obrębie dendrytów, a kilkusekundowe – w drzewie dendrytycznym lub neuronie (3).

W przełożeniu zmian poziomu jonów wapnia na czynność neuronów pośredniczą białka sensorowe - neuronalne czujniki jonów wapnia (NCS, ang. neuronal calcium sensor), zdolne do selektywnej odpowiedzi na określony sygnał związany z Ca^{+2}. Neuronalne białka sensorowe cechują się wysokim powinowactwem do Ca^{+2} i zmianą konformacji po przyłączeniu jonów wapnia. Szybkie uwolnienie neuroprzekaźnika związane jest z aktywnością synaptotagminy I, która zlokalizowana jest na błonie pęcherzyków synaptycznych i umożliwia fuzję pęcherzyków z błoną presynaptyczną. Odpowiada ona szybko na wysokie stężenie jonów wapnia w pobliżu kanału wapniowego zlokalizowanego w miejscu fuzji pęcherzyków (18). Innym białkiem sensorowym jest rekoweryna, która występuje w siatkówce i działa jako inhibitor kinazy rodopsyny, zapobiegając w ten sposób inaktywacji rodopsyny (17). Z kolei obecność hipokalcyny (HPCA, ang. hippocalcin) stwierdza się w komórkach piramidowych hipokampa, gdzie powoduje ona zwiększenie ekspresji fosfolipazy D, zahamowanie apoptozy, powstanie długotrwałego osłabienia synaptycznego (ang. long term depression) oraz procesy prawidłowego uczenia związanego z orientacją przestrzenną (20, 27). Białko wizyninopodobne -3 (VILIP-3, ang. visinin-like protein - 3) pełniące funkcję czujnika jonów wapnia występuje w móżdżku w komórkach Purkinjego (26, 31). Należy ono do rodziny białek VILIP obejmującej VILIP-1, VILIP-2, hipokalcynę i neurokalcynę (32). VILIP-3 sprzęga sygnał związany z jonami wapnia z aktywnością kompleksu cytochromu b5, cytochromu P450 oraz niektórych reduktaz (26).

Jony wapnia zaangażowane są także w proces zmiany ekspresji genów w odpowiedzi na specyficzne pobudzenie synaps. Możliwe jest to dzięki temu, że napływ jonów wapnia spowodowany pobudzeniem receptorów glutaminianowych NMDA stymuluje mechanizm uwalniania wapnia z wewnątrzkomórkowych magazynów (CICR, ang. calcium-induced calcium release). Zmiany cytoplazmatycznego poziomu jonów wapnia powodują wzmocnienie i przełożenie przejściowego synaptycznego wzrostu Ca^{+2} na ich zwiększenie w obrębie jądra komórkowego (12). Zwiększenie wewnątrzjądrowego poziomu Ca^{+2} pojawia się natychmiast po jego zmianie w obrębie dendrytu, choć utrzymuje się dłużej. Wygenerowanie w obrębie jądra komórkowego wzrostu Ca^{+2} będącego następstwem jego zmian na poziomie synapsy prowadzi do aktywacji czynnika transkrypcyjnego CREB (ang. cAMP response-element-binding protein). Aktywacja CREB zachodzi w wyniku fosforylacji przy udziale, zlokalizowanej w jądrze komórkowym, kinazy IV zależnej od Ca^{+2}/kalmoduliny (CaMKIV, ang. Ca^{+2}/calmodulin dependent kinase IV). Jony wapnia są zaangażowane w sprzęganie powyższych mechanizmów. Dzięki nim umożliwiony jest rozwój procesów związanych z uczeniem, pamięcią i innymi czynnościami poznawczymi.

Jony wapnia a czynność astrocytów

Fale jonów wapniowych generowane są także w obrębie astrocytów, jak i w przestrzeni pomiędzy nimi. Fale Ca^{+2} są poprzez zjawiska zachodzące w obrębie neuronów i aksonów (10, 19, 22), co pozwala na utrzymanie wzajemnego oddziaływania pomiędzy neuronami i astrocytami. Badania doświadczalne wykazały, że powstawanie i rozprzestrzenianie wewnątrzastrocytarnych fal jonów wapnia uzależnione jest od sprzęgania szczelinowych połączeń międzykomórkowych (ang. gap juctions) pomiędzy sąsiadującymi astrocytami (25). Uwalnianie Ca^{+2} z wewnątrzkomórkowych magazynów zachodzi przy udziale jonów wapnia (opisany powyżej mechanizm CICR) oraz inozytolo-1,4,5-trifosforanu (IP3) (4). Inozytolo-1,4,5-trifosforan może penetrować przez szczelinowe połączenia międzykomórkowe, natomiast sugerowanym mechanizmem regulującym rozprzestrzenianie się fal jonów wapnia są zmiany ich buforowania w cytoplazmie astrocytów (34). Fale te rozprzestrzeniają się na przestrzeni kilkuset mikrometrów i wygasają spontanicznie (34).



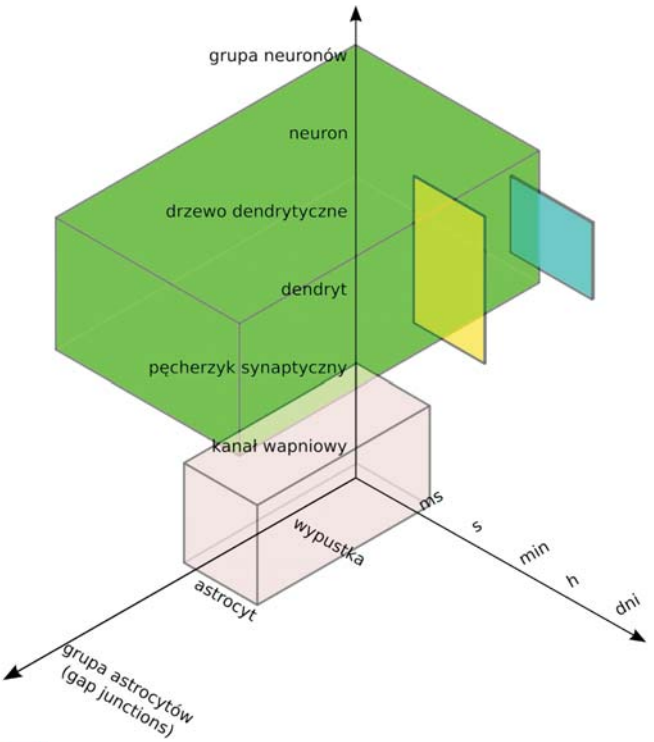
Rycina 1. *Jony wapnia i glutaminian jako czynniki spajające czynność neuronów i astrocytów.*

Badania doświadczalne wykazały, że astrocyty mogą aktywnie generować fale jonów wapnia pomiędzy sobą oraz wpływające na aktywność neuronów (35).

Najważniejszym buforem wapniowym w astrocytach jest białko S-100 (ryc. 1), które wykazuje również działanie wspomagające rozrost aksonów oraz przeżycie neuronów poprzez wiązanie z receptorem dla produktów zaawansowanej glikacji (RAGE, ang. receptor for advanced glycation end products) (29). Ponadto uwolnione z astrocytów do przestrzeni pozakomórkowej białko S100 stanowi istotny czynnik pobudzający wydzielanie neuroprzekaźników do błony presynaptycznej oraz stymuluje metabotropowe receptory glutaminianu (mGluR3) (29) (ryc. 1). Powyższe zjawiska potwierdzają aktywny udział astrocytów w regulacji neurotransmisji.

Współdziałanie glutaminianu i jonów wapnia

Glutaminian (Glu) jest najważniejszym pobudzającym neuroprzekaźnikiem w ośrodkowym układzie nerwowym. Jest on głównym neuroprzekaźnikiem w ośrodkowym układzie nerwowym, gdyż wydzielany jest przez około 70% neuronów. Wewnątrzkomórkowe stężenie glutaminianu przekracza 1000 – krotnie jego zewnątrzkomórkowy poziom. Transport jednej cząsteczki glutaminianu do wnętrza komórki wymaga napływu 3 jonów sodu i wymiany na jeden jon potasu, czemu towarzyszy napływ jednego jonu wodoru (33). Glutaminian wpływa istotnie na poziom wewnątrzkomórkowego wapnia i wyzwala fale jonów wapnia w astrocytach (9). Astrocyty są podstawowym magazynem glutaminianu. Ocenia się, że wychwytują one 80% glutaminianu uwolnionego w następstwie neurotransmisji, a następnie przekształcają go do glutaminy (Gln), która uwalniana jest do przestrzeni pozakomórkowej i wychwytywana przez neurony presynaptyczne (33) (ryc. 1). Ponadto wykazano, że astrocyty mogą uwalniać glutaminian w mechanizmie zależnym od jonów wapnia w wyniku pobudzenia przez prostaglandyny (5). Czasoprzestrzenny charakter rozprzestrzeniania się glutaminianu wydzielonego przez astrocyty różni się od promieniście przebiegających i wygasających fal jonów wapniowych (8). Fale glutaminianu rozprzestrzeniają się z prędkością 26 μm/s, która koreluje z tempem fal jonów wapniowych (10-30 μm/s), jednakże nie wygasają dzięki wzbudzeniu wydzielania dodatkowych porcji glutaminianu przez kolejne astrocyty (16). W wyniku lokalnego gromadzenia glutaminianu jego stężenia zmieniają się w zakresie od 1 do 100 μM (16). Powyższe wnioski dotyczące ich rozprzestrzeniania się Ca^{+2} i Glu uzyskano na podstawie podobieństw prędkości fal obu elementów oznaczanych niezależnie. W warunkach doświadczalnych utrudnione jest bowiem jednoczesne monitorowanie fal jonów wapniowych i glutaminianu. Modelowanie tych zjawisk stwarza możliwości, zbliżonego do warunków fizjologicznych, symulowania zależności pomiędzy czynnikami podstawowymi dla modulacji neuroprzekaźnictwa. Szczególne znaczenie dla stworzenia podstawowych założeń modelowania mają fale jonów wapnia, które są czynnikiem spajającym najważniejsze mechanizmy (ryc. 2).



Rycina 2. *Czasoprzestrzenne zależności pomiędzy czynnością neuronów a astrocytów.*

Modelowanie fal jonów wapniowych

Trudności w jednoczesnej rejestracji fal jonów wapnia i glutaminianu mogą zostać przezwyciężone poprzez zastosowanie komputerowej symulacji z wykorzystaniem kompleksowych modeli numerycznych obejmujących neurony, astrocyty oraz przestrzeń międzykomórkową. Z uwagi na fakt, iż występujące mechanizmy propagacji fal są zależne w dużym stopniu od przestrzennych właściwości astrocytów i neuronów, a w szczególności od ich wzajemnego położenia w przestrzeni trójwymiarowej, zastosowane modele komórek powinny być modelami dokładnymi, uwzględniającymi m.in. ich morfologię. Należy podkreślić, że w modelu takim musiałaby zostać uwzględniona duża rozpiętość skal czasoprzestrzennych występujących zjawisk, takich jak gwałtowne zmiany stężenia glutaminianu (i jego wychwyt przez astrocyt) w przestrzeni synaptycznej ze stałymi czasowymi rzędu ułamków milisekund i skalą przestrzenną rzędu ułamków mikrometrów (13) z jednej strony, a propagacją fal wapnia ze stałymi czasowymi rzędu dziesiątek sekund (6) i skalą przestrzenną rzędu setek mikrometrów z drugiej. Ze względu na znaczenie procesów biochemicznych z udziałem wapnia, zwłaszcza w świetle zjawisk fal Ca^{+2}, oraz mechanizmów trójczłonowej synapsy (ang. tripartite synapse), modele te stosunkowo wcześnie znalazły się w obszarze zainteresowań badaczy. Przykładowe badania prowadzące do opracowania kompleksowych modeli całości lub części zjawisk związanych z transportem wapnia zarówno w skali wewnątrz- jak i międzykomórkowej przestawione zostały w pracach opublikowanych w ostatnich latach (7, 11, 14, 15, 21, 30). W modelach tych wykorzystywane są różne formalizmy, od modeli kinetycznych poprzez modele bazujące na formaliźmie Hodgkina-Huxley'a, a także modele stochastyczne (15). Model zaproponowany w pracy De Shutter (11) pozwala na uwzględnienie dynamiki zmian stężenia jonów wapnia w opisie komórki Purkinjego. Z kolei model Iacobas i wsp. (15) umożliwia uzyskanie ilościowego opisu procesu propagacji fal jonów wapnia w komórkach gleju z uwzględnieniem między innymi udziału purynergicznych receptorów jonotropowych i metabotropowych, komunikacji poprzez szczelinowe połączenia międzykomórkowe oraz wtórne przekaźniki związane z nukleotydazami. Podobny model znaleźć można w pracy Höfer i wsp. (14). Natomiast Shawn i wsp. (30) zaproponowali wykorzystywanie do budowy modelu dynamiki jonów wapniowych opisu dokładnej trójwymiarowej geometrii siateczki śródplazmatycznej przy zastosowaniu formalizmu metody elementu skończonego.

Należy zwrócić uwagę, iż podstawowym problemem w procesie budowy modelu tego typu jest określenie wartości parametrów opisu (1), które to ma kluczowe zagadnienie z punktu widzenia biologicznej wiarygodności modelu.

Szczególne znaczenie ma model oddziaływania komórki nerwowej i astrocytu zaproponowany ostatnio w pracach Nadkarni (23, 24). Jego najważniejszą cechą jest ilościowy opis oddziaływania astrocytu na impulsację komórki nerwowej. Natomiast jego rozszerzenie oraz zwiększenie jego skali (opis dużej grupy komórek nerwowych wraz z towarzyszącymi astrocytami) pozwoliłoby na uzyskanie modelu numerycznego umożliwiającego weryfikację hipotez dotyczących patomechanizmów związanych z chorobami neurodegeneracyjnymi, stwardnieniem rozsianym i padaczką.

Piśmiennictwo

1. *Achard P, De Schutter E.:* Complex Parameter Landscape for a Complex Neuron Model, PLoS Computational Biology 2006, 2(7)
2. *Araque A., Parpura V., Sanzgiri R.P., Haydon P.G.:* Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. Trends Neurosci 1999, 22, 208-215
3. *Augustine G.J., Santamaria F., Tanaka K.:* Local calcium signaling in neurons. Neuron 2003, 40, 331-346

4. *Berridge M.J.:* Inositol triphosphate and calcium signaling. Nature 1993, 361, 315-325
5. *Bezzi P., Carmignoto G., Pasti L., Vesce S., Rossi D., Lodi Rizzini B., Pozzan T., Volterra A.:* Prostaglandins stimulate calcium dependent glutamate release in astrocytes. Nature 1998, 391, 281-285
6. *Bowser D. N., Khakh B.S.:* Vesicular ATP Is the Predominant Cause of Intercellular Calcium Waves in Astrocytes, J Gen Physiol 2007, 129(6), 485-491
7. *Brette R., Rudolph M., Carnevale T., Hines M., Beeman D., Bower J.M., Diesmann M., Morrison A., Goodman PH, Harris Jr. F.C., Zirpe M., Natschlager T., Pecevski D., Ermentrout B., Djurfeldt M., Lansner A., Rochel O., Vieville T., Muller E., Davison A.P., ElBoustani S., Destexhe A.:* Simulation of networks of spiking neurons: A review of tools and strategies, J Comput Neurosci 2007, 23, 349-398
8. *Charles A.C., Merrill J.E., Dirksen E.R., Sanderson M.J.:* Intercellular signaling in glial cells: calcium waves and oscillations in response to mechanical stimulation and glutamate. Neuron 1991, 6, 983-992
9. *Cornell-Bell A.H., Finkbeiner S.M., Cooper M.S., Smith S.J.:* Glutamate induces calcium waves in cultured astrocytes: long-range glial signaling. Science 1990, 247 (4941), 470-473
10. *Dani J.W., Chernjavsky A., Smith S.J.:* Neuronal activity triggers calcium waves in hippocampal astrocyte networks. Neuron 1992, 8(3), 429-440
11. *De Schutter E., Smolen P.:* Calcium dynamics in large neuronal models w: Methods in neuronal modeling: from ions to networks (2nd edition). Red. C. Koch, I. Segev. 1998, 211-250
12. *Hardingham G.E., Arnold F.J., Bading H.:* Nuclear calcium signaling controls CREB-mediated gene expression triggered by synaptic activity. Nat Neurosci 2001, 3, 261-267
13. *Holmes W.:* Modeling the effect of glutamate diffusion and uptake on NMDA and non NMDA receptor saturation, Biophysical Journal 1995, 69, 1734-1747
14. *Höfer T., Venance L., Giaume C.:* Control and Plasticity of Intercellular Calcium Waves in astrocytes: A Modeling Approach. J Neurosci 2002, 22, 4850-4859
15. *Iacobas D.A., Suadicani S.O., Spray D.C., Scemes E.:* A Stochastic Two-Dimensional Model of Intercellular Ca21 Wave Spread in Glia, Biophysical J. 2006, 90, 24-41
16. *Innocenti B., Parpura V., Haydon P.G.:* Imaging Extracellular Waves of Glutamate during Calcium Signaling in Cultured Astrocytes. J Neurosci 2000, 20 (5),1800-1808
17. *Kawamura S.:* Rhodopsin phosphorylation as a mechanism of cyclic cGMP phosphodiesterase regulation by S-modulin. Nature 1993, 362, 855-857
18. *Koh T.-W., Bellen, H.J.:* Synaptotagmin I, a Ca2ţ sensor for neurotransmitter release. Trends Neurosci 2003, 26, 413-422
19. *Kriegler S., Chiu S.Y.:* Calcium signaling of glial cells along mammalian axons. J Neurosci 1993, 13, 4229-4245
20. *Masuo Y., Ogura A., Kobayashi M., Masaki T., Furuta Y., Ono T., Takamatsu K.:* Hippocalcin protects hippocampal neurons against excitotoxin damage by enhancing calcium extrusion. Neuroscience 2007, 145(2), 495-504
21. *Mishra J., Bhalla U. S.:* Simulations of Inositol Phosphate Metabolism and Its Interaction with InsP3-Mediated Calcium Release, Biophysical Journal 2002, 83, 1298-1316
22. *Murphy T.H., Blatter L.A., Wier W.G., Baraban J.M.:* Rapid communication between neurons and astrocytes in primary cortical cultures. J Neurosci 1993, 13, 2672-2679
23. *Nadkarni S., Jung P.:* Modeling synaptic transmission of the tripartite synapse, Phys. Biol. 2007, 4, 1-9
24. *Nadkarni S., Jung P., Levine H.:* Astrocytes Optimize the Synaptic Transmission of Information. PLoS Comput Biol 2008, 4(5)
25. *Nedergaard M.:* Direct signaling from astrocytes to neurons in cultures of mammalian brain cells. Science 1994, 263, 1768-1771
26. *Oikawa K., Kimura S., Aoki N., Atsuta Y., Takiyama Y., Nagato T., Yanai M., Kobayashi H., Sato K., Sasajima T., Tateno M.:* Neuronal Calcium Sensor Protein Visinin-like protein-3 Interacts with Microsomal Cytochrome b5 in a Ca^{2+}-dependent Manner. J Biol Chem 2004, 279(15), 15142-15152
27. P*almer C.L., Lim W., Hastie P.G., Toward M., Korolchuk V.I., Burbidge S.A., Banting G., Collingridge G.L., Isaac J.T., Henley J.M.:* Hippocalcin functions as a calcium sensor in hippocampal LTD. Neuron 2005, 47(4), 487-494
28. *Ravagnan L., Roumier T., Kroemer G.:* Mitochondria, the killer organelles and their weapons. J Cell Physiol 2002, 192, 131-137
29. *Sakatani S., Seto-Ohshima A., Shinohara Y., Yamamoto Y., Yamamoto H., Itohara S., Hirase H.:* Neural-activity-dependent release of S100B from astrocytes enhances kainate-induced gamma oscillations in vivo. J Neurosci 2008, 28(43), 10928-10936
30. *Shawn M., Smith A.J., Shepherd J., Shadid J., Fowler J., Wojcikiewicz R.J.H., Mazel T., Smith G.D., Bridget, Wilson S.:* Reaction Diffusion Modeling of Calcium Dynamics with Realistic ER Geometry. Biophys J 2006, 91, 537-557
31. *Spilker C., Richter K., Smalla K.H., Manahan-Vaughan D., Gundelfinger E.D., Braunewell K.H.:* The neuronal EF-hand calcium-binding protein visinin-like protein-3 is expressed in cerebellar Purkinje cells and shows a calcium-dependent membrane association. Neuroscience 2000, 96, 121-129
32. *Spilker C., Gundelfinger E.D., Braunewell K.H.:* Evidence for different functional properties of the neuronal calcium sensor proteins VILIP-1 and VILIP-3: from subcellular localization to cellular function. Biochim Biophys Acta 2002, 1600, 118-127
33. *Verkhratsky A., Butt A.:* Glial Neurobiology. Wiley & Sons Ltd. 2007.
34. *Wang Z., Tymianski M., Jones O.T., Nedergaard M.:* Impact of Cytoplasmic Calcium Buffering on the Spatial and Temporal Characteristics of Intercellular Calcium Signals in Astrocytes. J Neurosci 1997, 17(19), 7359-7371
35. *Wang X., Takano T., Nedergaard M.:* Astrocytic Calcium Signaling: Mechanism and Implications for Functional Brain Imaging. w: Hyder F. (red.) Dynamic Brain Imaging: Multi-Modal Methods and In Vivo Applications 2009, 489, 93-109

Adres do korespondencji:
Katedra Neurologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Wieloletnie przeżycie po usunięciu przerzutu czerniaka do mózgu. Opis przypadku.

Long-term survival after surgical resection of melanoma metastasis to the brain. Case report.

Tomasz Majewski, Anna-Maria Barciszewska, Stanisław Nowak

z Katedry i Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Nowak

Streszczenie

U większości pacjentów przerzuty do mózgu w przebiegu czerniaka złośliwego są diagnozowane po leczeniu przerzutów zewnątrzmózgowych i cechują się złym rokowaniem pomimo różnych możliwości leczenia, zarówno miejscowego jak i ogólnoustrojowego. W niniejszym artykule prezentujemy nietypowy przypadek 66-letniej pacjentki, u której usunięto pojedynczy przerzut do mózgu. Nie została ona poddana żadnemu innemu leczeniu i aktualnie remisja utrzymuje się u niej już 9 lat. Ten przypadek pokazuje, że u niektórych pacjentów w IV stadium choroby nowotworowej można zaobserwować korzystne efekty i uzyskać dobre rokowanie po samym leczeniu neurochirurgicznym.

Summary

Most patients with brain metastases from malignant melanoma are diagnosed after treatment for known extracranial metastases and have a poor outcome despite various local and systemic therapeutic approaches. Here we present an unusual case of 66-year old patient who underwent surgical removal of single brain metastasis, had no other treatment and has now been in remission for 9 years. This case illustrates that some patients with stage IV metastatic disease can benefit from surgery alone and may experience quite favorable prognosis.

Słowa kluczowe: czerniak złośliwy, przerzuty do mózgu, długoletnie przeżycie

Key words: malignant melanoma, brain metastases, long-term survival

Wstęp

Przerzuty do mózgu stanowią najliczniejszą grupę nowotworów ośrodkowego układu nerwowego i występują u 20-40% pacjentów z pozaczaszkową chorobą nowotworową (5, 7, 13, 16). W ponad połowie przypadków źródłem ich pochodzenia są nowotwory płuc i gruczołu sutkowego, natomiast czerniak złośliwy jest przyczyną wystąpienia guza mózgu w około 3% przypadków (25). Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) występują u 8-15% pacjentów z czerniakiem złośliwym i, w przeciwieństwie do przerzutów z płuc, zwykle dają objawy neurologiczne, najczęściej bóle głowy, objawy ogniskowe czy napady padaczkowe. U pacjentów nie leczonych następuje szybkie pogorszenie stanu zdrowia i zgon, natomiast leczenie jest w większości przypadków paliatywne.

Od momentu postawienia diagnozy przerzutu czerniakowego do mózgu średnie przeżycie wynosi 113 dni, a sam przerzut jest przyczyną śmierci pacjenta w 94% przypadków (20). Niewielka grupa przeżywająca ponad 3 lata to chorzy z pojedynczym guzem usuniętym chirurgicznie. Przerzuty czerniaka praktycznie nie reagują na chemioterapię i słabo na radioterapię.

Opis przypadku

Pacjentka W.M., lat 66, została przyjęta do Kliniki Neurochirurgii UM w Poznaniu 09.09.1999 celem leczenia operacyjnego guza mózgu zlokalizowanego w lewej okolicy potylicznej stwierdzonego w badaniu tomografii komputerowej głowy (ryc. 1, 2). W wywiadzie chora zgłaszała bóle głowy, zaburzenia mowy, wymioty oraz osłabienie prawych kończyn występujące od około 2 tygodni przed hospitalizacją. W badaniu przedmiotowym stwierdzono śladowy niedowład prawostronny oraz obustronne zatarcie granicy tarcz n. II od strony skroniowej. W wywiadzie chorobowym operacja guzów skóry w okolicy skroniowej lewej w kwietniu i październiku 1998 z rozpoznaniem histopatologicznym *Melanoma*

***Rycina 1**. Tomografia komputerowa głowy bez kontrastu – badanie przedoperacyjne.*

***Rycina 2**. Tomografia komputerowa głowy z kontrastem – badanie przedoperacyjne.*

malignum (oba zabiegi przeprowadzono w Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu).

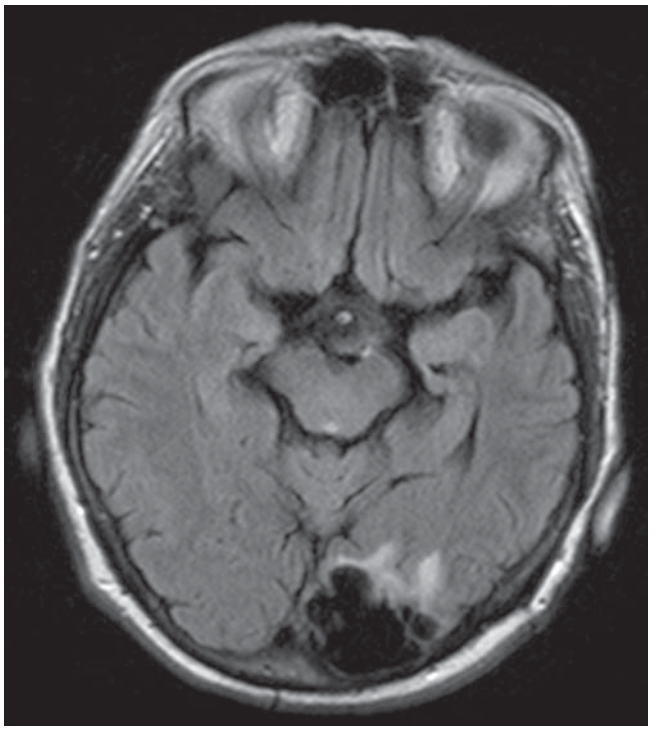
16.09.1999 przeprowadzono zabieg operacyjny: kraniotomię potyliczną lewostronną z usunięciem guza makroskopowo w całości. Przebieg pooperacyjny bez powikłań. Badaniem histopatologicznym (nr 17209) usuniętego guza mózgu postawiono rozpoznanie *Metastasis melanomatis*. W 8. dobie po zabiegu pacjentka w stanie ogólnym i neurologicznym dobrym - bez ubytkowych objawów neurologicznych - została wypisana do domu.

Chora nie kontynuowała leczenia ambulatoryjnego, zarówno neurochirurgicznego, jak i onkologicznego (wtym nie otrzymywała tzw. szczepionki przeciwczerniakowej). Według informacji uzyskanych od rodziny pacjentki stan kliniczny po leczeniu operacyjnym był dobry i nie zgłaszała ona żadnych dolegliwości podmiotowych lub przedmiotowych. W kontrolnym badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym 22.11.2007, po 8 latach od leczenia operacyjnego przerzutu, nie wykazano wznowy procesu nowotworowego (ryc. 3-8). Obecnie 9 lat po leczeniu operacyjnym pacjentka żyje nadal, w dobrym stanie klinicznym.

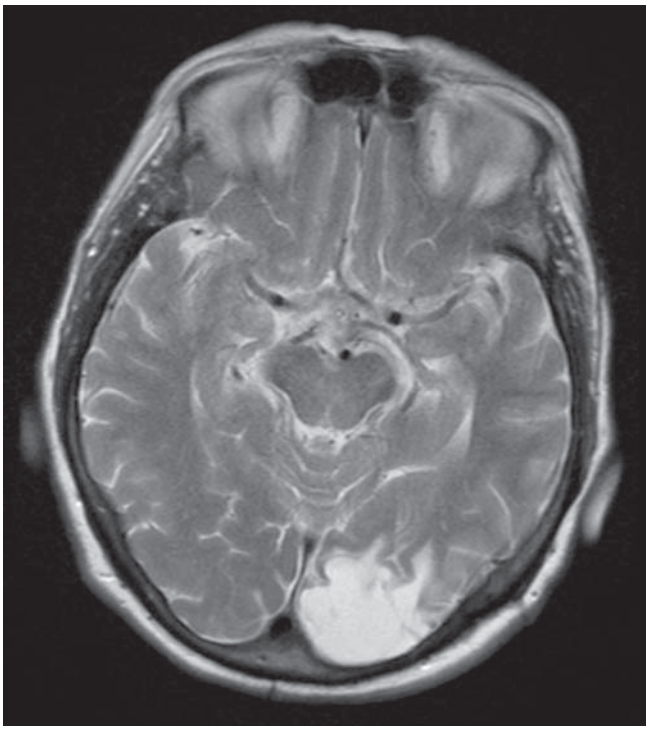
Dyskusja

Przerzuty do mózgu występują u 8-15% pacjentów z czerniakiem złośliwym (12). Rozwijają się późno w przebiegu choroby i zwykle objawiają zaburzeniami neurologicznymi, najczęściej bólami głowy, deficytami ogniskowymi czy napadami padaczkowymi (8). U pacjentów nieleczonych następuje szybkie pogorszenie stanu zdrowia i zgon, średnia przeżycia wynosi ok. 3 miesiące. U opisywanej przez nas pacjentki w rok po leczeniu chirurgicznym czerniaka skóry wystąpiły bóle głowy, zaburzenia mowy, wymioty oraz osłabienie prawych kończyn.

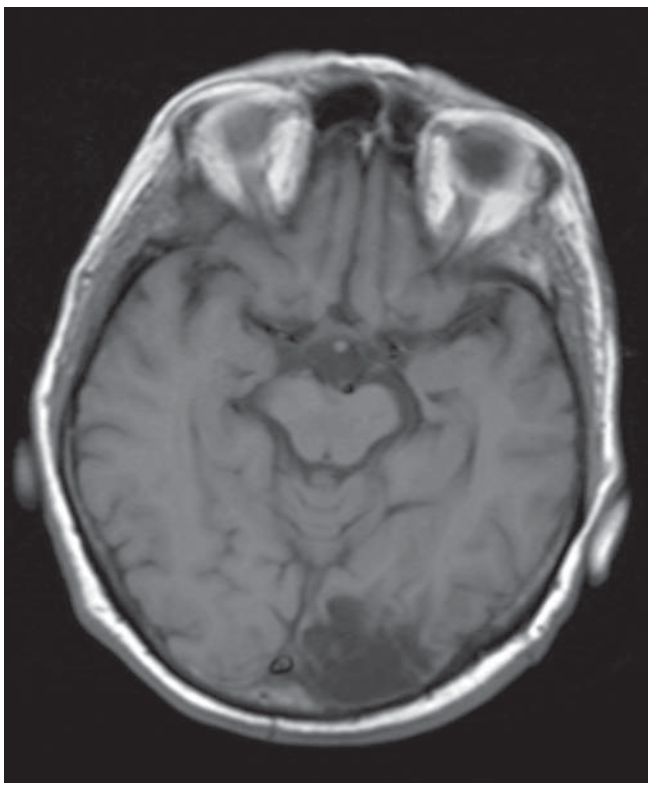
Aktualne spektrum metod leczenia przerzutów czerniaka złośliwego do mózgu obejmuje: resekcję chirurgiczną, radiochirurgię (ang. *radiosurgery, RS*) oraz napromienianie całego mózgu (ang. *whole brain radiation*, *WBRT*), z których największe nadzieje wiązane są z radiochirurgią ze względu na ograniczenia techniczne tradycyjnego postępowania chirurgicznego oraz niską skuteczność i liczne powikłania WBRT (10, 14, 22, 23). Pacjenci z pojedynczymi przerzutami leczeni skojarzeniem resekcji chirurgicznej z WBRT uzyskują 20-25% 2-letnich przeżyć (8). W materiale Levine'a 45 pacjentów z przerzutami czerniakowymi do mózgu leczono za pomocą radiochirurgii stereotaktycznej (10). U 78% pacjentów po terapii uzyskano poprawę lub stabilizację stanu neurologicznego, a powikłania jedynie u 16% z nich (napady drgawkowe u 4, przejściowe nasilenie istniejącego już niedowładu u 3). Jednakże pomimo tych zachęcających wyników postępowanie to ma wciąż charakter paliatywny i zapewnia średnie przeżycie ok. 8 miesięcy, aczkolwiek Kondziolka opisuje grupę pacjentów, również z ogniskami pozaczaszkowymi, u których uzyskano przeżycia > 4 lat po radiochirurgii (9). Chociaż lepiej rokują przerzuty pojedyncze, to wieloogniskowość nie jest przeciwwskazaniem



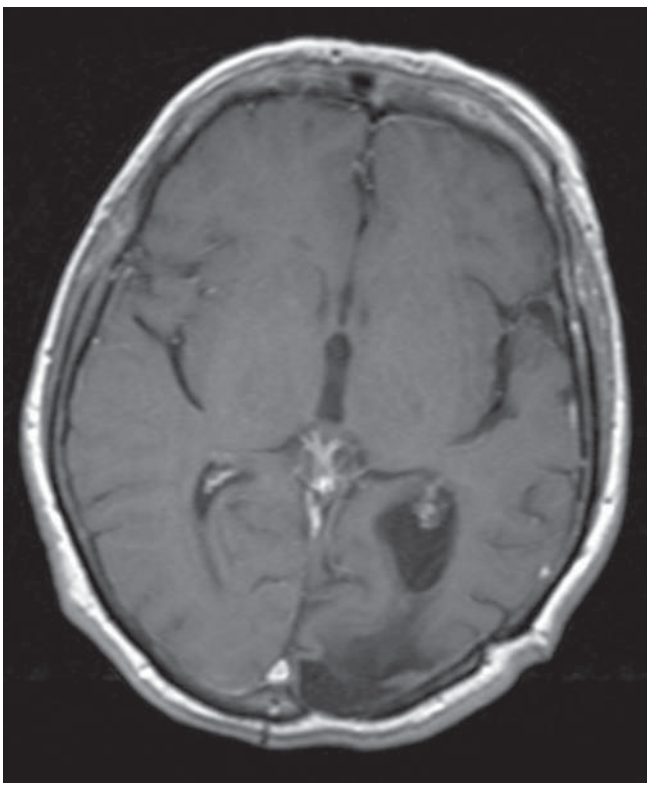
***Rycina 3**. Tomografia rezonansu magnetycznego głowy (sekwencja FLAIR), przekrój poprzeczny – badanie 8 lat po operacji.*



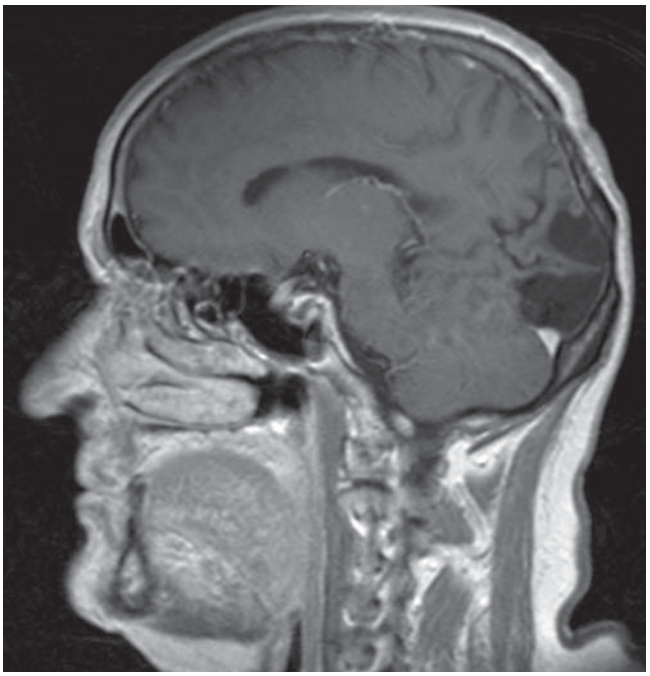
***Rycina 4**. Tomografia rezonansu magnetycznego głowy (sekwencja T2), przekrój poprzeczny – badanie 8 lat po operacji.*



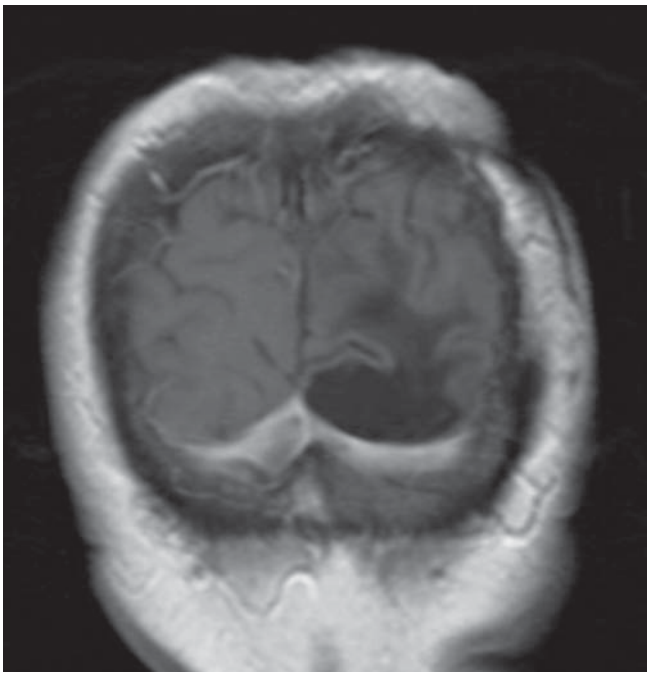
***Rycina 5**. Tomografia rezonansu magnetycznego głowy (sekwencja T1), przekrój poprzeczny – badanie 8 lat po operacji.*



***Rycina 6**. Tomografia rezonansu magnetycznego głowy (sekwencja T1, z kontrastem naczyniowym), przekrój poprzeczny – badanie 8 lat po operacji.*



***Rycina 7**. Tomografia rezonansu magnetycznego głowy (sekwencja T1), przekrój strzałkowy – badanie 8 lat po operacji.*



***Rycina 8**. Tomografia rezonansu magnetycznego głowy (sekwencja T1), przekrój czołowy – badanie 8 lat po operacji.*

do leczenia radiochirurgicznego. Pozytywny wpływ na efekt terapii mają takie czynniki, jak: objętość guza, guz pojedynczy, brak przerzutów pozamózgowych, kontrolowany guz pierwotny, dobry stan ogólny i neurologiczny i młody wiek pacjenta (4, 24). Średnie przeżycia sięgają od 10.5 miesiąca dla pacjentów dobrze rokujących i do 1.8 miesiąca dla chorych z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi (4). W RS uzyskuje się 49% 1-roczną kontrolę miejscową i 25% przeżyć całkowitych (21).

Resekcja chirurgiczna przerzutu jest wykonywana u zdecydowanej mniejszości pacjentów i również traktowana jako paliatywna, ponieważ u większości chorych nie można wykonać całkowitego usunięcia guza lub mają oni już przerzuty pozaczaszkowe (3, 19). Głównymi ograniczeniami leczenia chirurgicznego są dostępność (głębokie położenie) i ilość (wiele ognisk) guza. Wronski prezentuje grupę 91 pacjentów z przerzutami czerniaka do OUN, w której u 84% z pojedynczymi guzami uzyskano 14-miesięczny okres wolny od choroby (ang. *disease-free interval, DFI*) (27). Po operacji 49 pacjentów zostało poddanych WBRT, co nie wypłynęło na długość przeżycia i miejscową wznowę. Średnie przeżycie w całej grupie po leczeniu operacyjnym wynosiło 7 miesięcy, a przeżycie 5-letnie – 7%. Jednakże w literaturze ciągle pojawiają się opisy długich przeżyć po całkowitej resekcji guza przerzutowego, tak jak to miało miejsce w przypadku opisywanej przez nas pacjentki (26, 28).

Pomimo wielu nowych leków wprowadzanych do chemioterapii, nieczęsto spotyka się odpowiedź miejscową po leczeniu systemowym, ok. 10%, a to właśnie ona bezpośrednio przekłada się na długość przeżycia (18). Stąd zastosowanie chemioterapii w kompleksowym leczeniu przerzutów czerniaka do mózgu jest znacznie ograniczone.

Po leczeniu pierwotnej zmiany nowotworowej nawrót czerniaka występuje u około jednej trzeciej pacjentów i może pojawić się zasadniczo w każdym narządzie (17). Miejsce wznowy stanowi ważną przesłankę rokowniczą. Pacjenci z nawrotem choroby w regionalnych węzłach chłonnych najczęściej zostają poddani limfadenektomii, po której 5-letnie przeżycia wynoszą 20-50% (6, 11, 15). Analogiczne przeżycie w przypadku przerzutów odległych wynosi ok. 5% (1, 2, 12). Większość pacjentów z nawrotem odległym nie kwalifikuje się już do resekcji chirurgicznej i jest leczona za pomocą chemioterapii, immunoterapii lub radioterapii. Jeżeli leczenie chirurgiczne jest możliwe wówczas uzyskuje się przeżycia 5-letnie 10-25%.

Podsumowanie

Opisany przez nas przypadek długoletniego przeżycia pacjentki, z przerzutem czerniaka złośliwego do mózgu, leczonej jedynie chirurgicznie pokazuje, że nawet przy oszczędnej terapii zaawansowanej choroby nowotworowej można uzyskać korzystny dla pacjenta efekt leczenia. Obserwacja ta jest szczególnie istotna w kontekście licznych skutków ubocznych kompleksowej terapii onkologicznej (chemio- i radioterapii).

Piśmiennictwo

1. *Amer M.H., Al. Sarraf M., Vaitkevicius V.K.:* Clinical presentation, natural history and prognostic factors in advanced malignant melanoma. Surg. Gynecol. Obstet. 1979, 149, 687-692
2. *Balch C.M., Soong S.J., Murad T.M., Smith J.W., Maddox W.A., Durant J.R.:* A multifactorial analysis of melanoma IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). J. Clin. Oncol. 1983, 1, 126-134
3. *Brega K., Robinson W.A., Winston K., Wittenberg W.:* Surgical treatment of brain metastases in malignant melanoma. Cancer 1990, 66, 2105-2110
4. *Buchsbaum J.C., Suh J.H., Lee S.Y., Chidel M.A., Greskovich J.L., Barnett G.H.:* Survival by Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis class and treatment modality in patients with brain metastases from malignant melanoma. Cancer 2002, 94, 2265-2272
5. *Cairncross J.G., Kim J.H., Posner J.B.:* Radiation therapy for brain metastases. Ann. Neurol. 1980, 7, 529-541
6. *Coit D.G., Rogatko A., Brennan M.F.:* Prognostic factors in patients with melanoma metastatic to axillary or inguinal lymph nodes. A multivariate analysis. Ann. Surg. 1991, 214, 627-636
7. *Delattre J.Y., Krol G., Thaler H.T., Posner J.B.:* Distribution of brain metastases. Arch. Neurol. 1988, 45, 741-744
8. *Fife K.M., Colman M.H., Stevens G.N., Firth I.C., Moon D., Shannon K.F., Harman R., Petersen-Schaefer K., Zacest A.C., Besser M., McCarthy W.H., Thompson J.F.:* Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. J. Clin. Oncol. 2004, 22, 1293-1300
9. *Kondziolka D., Martin J.J., Flickinger J.C., Friedland D.M., Brufsky A.M., Baar J., Agarwala S., Kirkwood J.M., Lunsford L.D.:* Long-term survivors after gamma knife radiosurgery for brain metastases. Cancer 2005, 104, 2784-2791
10. *Levine S.D., Petrovich Z., Cohen-Gadol A.A., Masri L.S., Morton D.L., O'Day S.J., Essner R., Zelman V., Cheng Y., Luxton G., Apuzzo M.L.J., Sneed P.K., Adlerrr J.R., Kondziolka D., Alexander E. III.:* Gamma knife radiosurgery for metastatic melanoma: an analysis of survival, outcome and complications. Neurosurgery 1999, 44, 59-64
11. *Markowitz J.S., Cosimi L.A., Carey R.W., Kang S., Padyk C., Sober A.J., Cosimi A.B.:* Prognosis after initial recurrence of cutaneous melanoma. Arch. Surg. 1991, 126, 703-707
12. *Mendez I.M., Del Maestro R.F.:* Cerebral metastases from malignant melanoma. Can. J. Neurol. Sci. 1988, 15, 119-123
13. *Mintz A.P., Cairncross J.G.:* Treatment of a single brain metastasis. The role of radiation following surgical excision. JAMA 1998, 280, 1527-1529
14. *Mori Y., Kondziolka D., Flickinger J.C., Kirkwood J.M., Agarwala S., Lunsford L.D.:* Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1998, 42, 581-589
15. *Morton D.L., Wanek L., Nizze J.A., Elashoff R.M., Wong J.H.:* Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional lymph nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from John Wayne Cancer Clinic. Ann. Surg. 1991, 214, 491-499
16. *Nussbaum E.S., Djalilian H.R., Cho K.H., Hall W.A.:* Brain metastases. Cancer 1996, 78, 1781-1788
17. *Reintgen D.S., Vollmer R., Tso C.Y., Seigler H.F.:* Prognosis for recurrent stage I malignant melanoma. Arch. Surg. 1987, 122, 1338-1343
18. *Richtig E., Ludwig R., Kerl H., Smolle J.:* Organ- and treatment specific local response rates to systemic and local treatment modalities in stage IV melanoma. Br. J. Dermatol. 2005, 153, 925-931
19. *Salvati M., Cervoni L., Caruso R., Gagliardi F.M.:* Solitary cerebral metastasis from melanoma: value of the en bloc resection. Clin. Neurol. Neurosurg. 1996, 98, 12-14
20. *Sampson J.H., Carter J.H., Friedman A.H., Seigler B.F.:* Demographics, prognosis and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. J. Neurosurg. 1998, 88, 11-20
21. *Selek U., Chang E.L., Hassenbusch S.J. 3rd, Shiu A.S., Lang F.F., Allen P., Weinberg J., Sawaya R., Maor M.H.:* Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases. Int. J. Radiat. Oncol. Piol. Phys. 2004, 59, 1097-1106
22. *Seung S.K., Sneed P.K., McDermott M.W., Shu H-K.G., Leong S.P., Chang S., Petti P.L., Smith V., Verhey L.J., Wara W.M., Phillips T.L., Larson D.A.:* Gamma knife radiosurgery for malignant melanoma brain metastases. Cancer J. Sci. Am. 1998, 4, 103-109
23. *Somaza S., Kondziolka D., Lunsford L.D., Kirkwood J.M., Flickinger J.C.:* Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma. J. Neurosurg. 1993, 79, 661-666
24. *Tu C., Chen J.C.T., Apuzzo M.L.J., O'Day S., Giannotta S.L., Weber J.S., Petrovich Z.:* Metastatic melanoma to the brain: prognostic factors after gamma knife radiosurgery. Int. Radiation Oncology Biol. Phys. 2002, 52, 1277-1287
25. *Vieth R.G., Odom G.L.:* Intracranial metastases and their neurosurgical treatment. J. Neurosurg. 1965, 23, 375-383
26. *Wong S.L., Coit D.G.:* Role of surgery in patients with stage IV melanoma. Curr. Opin. Oncol. 2004, 16, 155-160
27. *Wronski M., Arbit E.:* Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. J. Neurosurg. 2000, 93, 9-18
28. *Young S.E., Martinez S.R., Essner R.:* The role of surgery in treatment of stage IV melanoma. J. Surg. Oncol. 2006, 94, 344-351

Adres do korespondencji:
Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Skośna laminotomia w leczeniu stenozy zwyrodnieniowej odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa

Obliquae laminotomy used to manage lumbo-sacral degenerative stenosis

Roman Jankowski[1], Stanisław Nowak[1], Ryszard Żukiel[1], Tomasz Blok[1], Andrzej Pucher[2]

[1] *z Katedry i Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Nowak*

[2] *z Katedry i Kliniki Ortopedii i Traumatologii UM im K. Marcinkowskiego w Poznaniu kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Pucher*

Streszczenie

Skośna laminotomia jest minimalnie inwazyjną techniką operacyjną stosowaną w leczeniu stenozy zwyrodnieniowej kanału kręgowego w odcinku lędźwiowo-krzyżowym. Tę technikę operacyjną stosowaliśmy u 11 chorych. Zadowalające wyniki leczenia odnotowano u 9 pacjentów. W dyskusji autorzy przedstawiają różne sposoby leczenia operacyjnego choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa.

Summary

Bilateral decompression through a unilateral laminotomy (obliquae laminotomy) is a minimally invasive technique used to manage lumbar canal stenosis. In the present study oblique laminotomy was performed in 11 patients. Satisfactory results were observed in 9 patients. In discussion authors consider various methods of operative treatment of degenerative lumbar spinal stenosis.

Słowa kluczowe: choroba zwyrodnieniowa odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa, skośna laminotomia

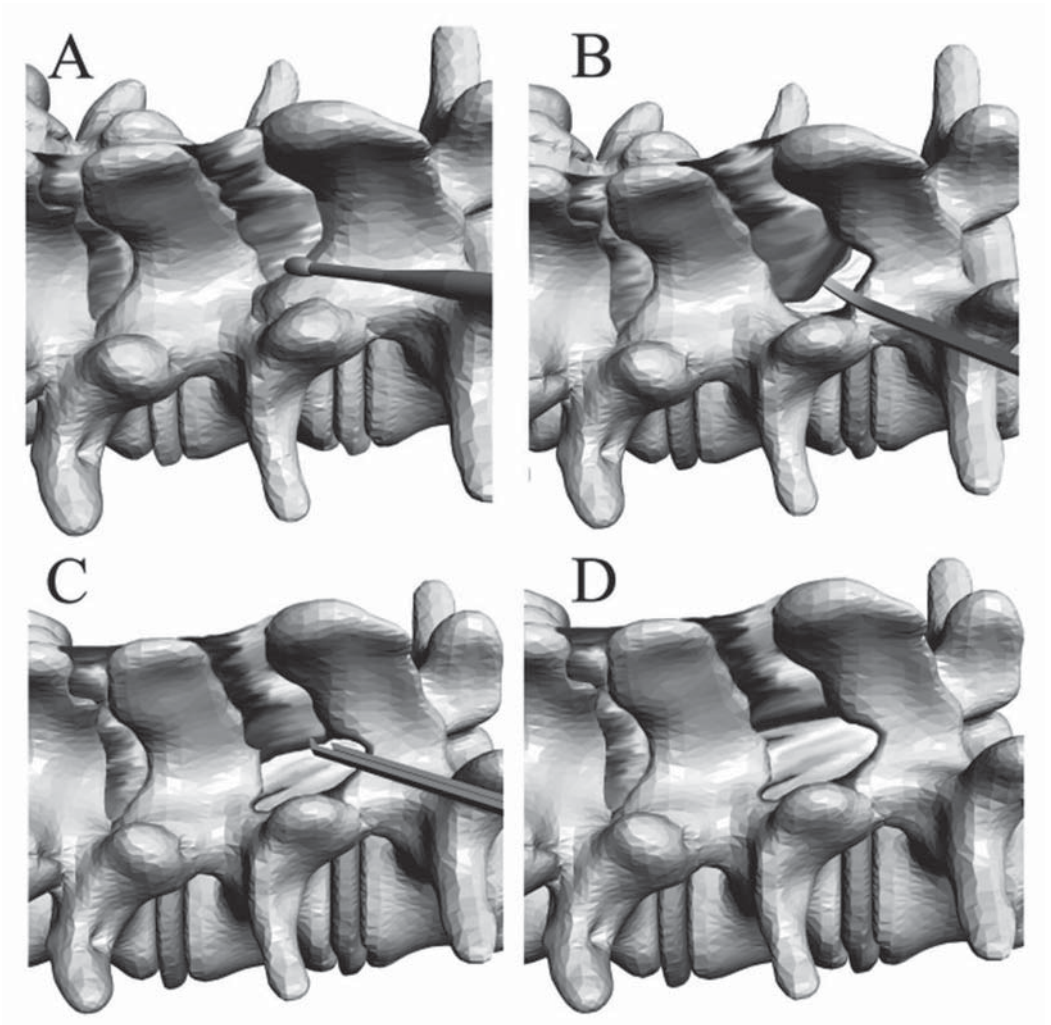
Key words: degenerative lumbo-sacral stenosis, oblique laminotomy

Zmiany zwyrodnieniowe w kręgosłupie powstają już w wieku dwudziestu lat, a największe ich nasilenie obserwowane jest od piątej dekady życia. Powodują one ból i ubytkowe objawy neurologiczne. Leczenie zachowawcze nie zawsze poprawia stan chorego. Konieczna jest wówczas interwencja operacyjna. Dane statystyczne wykazują, że najczęstszym wskazaniem do operacji kręgosłupa w odcinku lędźwiowo- krzyżowym u osób po 65 roku życia jest choroba zwyrodnieniowa, której objawy nie ustępują po leczeniu zachowawczym (2). Stosowane są różne techniki operacyjne, a ich skuteczność terapeutyczna nie zawsze jest zadowalająca (6).

Celem pracy jest przedstawienie minimalnie inwazyjnej techniki – laminotomii skośnej w chorobie zwyrodnieniowej w odcinku lędźwiowo-krzyżowym kręgosłupa.

Materiał

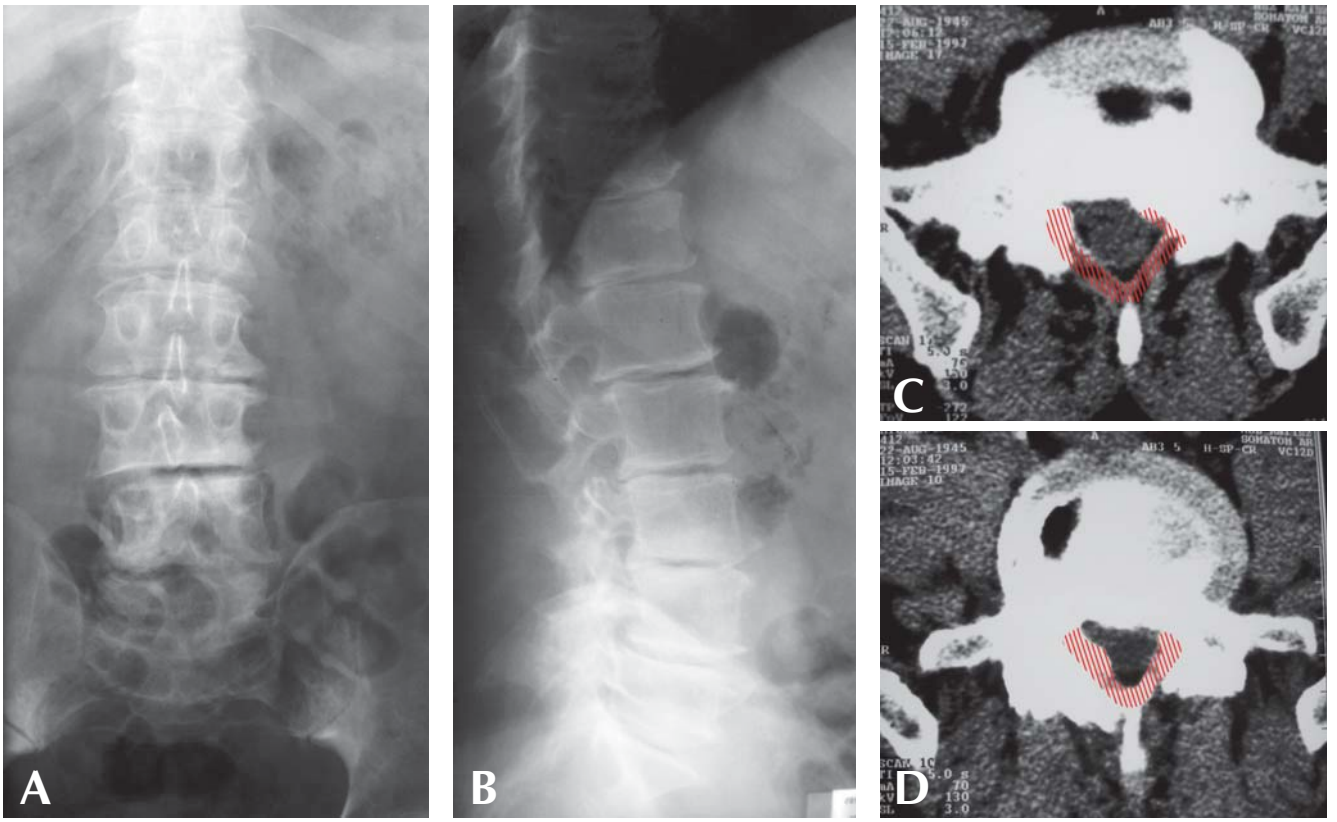
Analizą kliniczną objęto 11 chorych, w wieku od 52 do 63 lat (średnia wieku 58 lat), leczonych operacyjnie w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM w Poznaniu w latach od 1998 do 2006 roku. Wśród leczonych było 5 kobiet i 6 mężczyzn. W badaniach rentgenowskich (rtg przeglądowe i czynnościowe, tomografia komputerowa - KT kręgosłupa) i rezonans magnetyczny - MR kręgosłupa stwierdzono wielopoziomowe zmiany zwyrodnieniowe. Badania nie wykazały niestabilności i przemieszczeń w segmentach ruchowych kręgosłupa. U 6 chorych zmiany powodujące objawy neurologiczne były umiejscowione na poziomie L4-L5, u 2 – na poziomie L5-S1, a u pozostałych 3 chorych zmiany obejmowały poziomy L3-L4 i L4-L5. Wszyscy chorzy przed operacją byli leczeni zachowawczo przez okres co najmniej 8 miesięcy (od 8 miesięcy do 3 lat). Objawy neurologicznie występowały obustronnie (dotyczyły zarówno kończyny dolnej prawej, jak i lewej). Ból w plecach, neurogenne chromanie przestankowe i zaburzenia czucia występowały w 11 przypadkach. Rwę kulszową wykazano u 9 chorych, a – rwę udową w 2 przypadkach. Choroby współistniejące dotyczyły układu sercowo-naczyniowego



Rycina 1. *Zakres usunięcia struktur kostnych w laminotomii skośnej na podstawie modelu anatomicznym kręgosłupa (wg. Costa i wsp.).*

(choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, stan po zawale mięśnia sercowego, żylaki kończyn dolnych) i odnotowano je u 6 osób. Inne choroby np. cukrzycę stwierdzono w 3 przypadkach. Leki z grupy antykoagulantów zażywały 4 osoby.

Wszyscy pacjenci byli leczeni jednorodną techniką operacyjną – skośną laminotomią, która pozwala z jednostronnego dostępu operacyjnego na obustronne uwolnienie z ucisku struktur nerwowych kanału kręgowego. Operacje na jednym poziomie przeprowadzono u 8, a na dwóch poziomach u 3 chorych. Pacjent na stole operacyjnym układany jest identycznie jak do operacji dyskopatii lędźwiowej, w pozycji „na brzuchu", ze spuszczonymi nogami i ma podłożony wałek na wysokości talerzy biodrowych. Cięcie skórne, długości od 3 cm do 4 cm, przeprowadzane jest nad wyrostkami kolczystymi, po wcześniejszym oznaczeniu podglądem rentgenowskim poziomu operacji. Po nacięciu powięzi grzbietu i odwarstwieniu mięśni od wyrostków kolczystych, łuków kręgowych wprowadzany jest wziernik Caspara. Przeprowadzanie dalszych etapów operacji zalecane jest pod kontrolą mikroskopu operacyjnego i wykorzystaniu narzędzi mikrochirurgicznych. - dystraktorów, kleszczy Karrisona, wiertarki wysokoobrotowej i kleszczyków biopsyjnych. W uwidocznionej, właściwej przestrzeni międzyłukowej usuwa się 1/3 do 1/2 dolnego brzegu wyższego łuku kręgu od wyrostka kolczystego do stawu międzywyrostkowego. Usunięcie struktury kostnej łuku kręgowego ma kształt litery V (ryc. 1, wg Costa i wsp.-3). Usunięcie więzadła żółtego rozpoczyna się w linii środkowej. Następnie - usuwając więzadło żółte do boku - uwidacznia się oponę twardą i miejsce odejścia korzenia nerwowego. Przy pomocy kleszczy Karrisona lub wiertarki wysokoobrotowej usuwa się struktury kostne łuku kręgowego i stawu międzywyrostkowego (przyśrodkowa facetektomia), które uciskają struktury nerwowe. W przypadku stwierdzenia ciasnoty w otworze międzykręgowym konieczne jest wykonanie foraminotomii. W kolejnym



Rycina 2. *Chory T.Ł., lat 61. Zdjęcia rentgenowskie w projekcjach a-p (A) i bocznej (B) przedstawiają wielopoziomowe zmiany zwyrodnieniowe. Obrazy KT kręgosłupa demonstrują ciasnotę w lewym zachyłku bocznym kanału kręgowego na poziomie L5/S1 (C) i centralną stenozę kanału kręgowego na poziomie L4/L5 (D). Liniami czerwonymi oznaczono zakres usunięcia struktur kostnych kręgosłupa.*

etapie operacji, po zmianie położenia stołu operacyjnego z jednoczesną korekcją ustawienia mikroskopu można uzyskać warunki w polu operacyjnym pozwalające na usunięcie kontralateralnej części łuku kręgowego, więzadła żółtego i dokonanie przyśrodkowej facetektomii. Po przeprowadzeniu hemostazy ranę zamykano warstwowo, bez konieczności stosowania drenażu. Chory w pierwszej dobie po operacji był pionizowany - zaczynał samodzielnie siadać i chodzić (ryc. 2).

W jednym przypadku, podczas operacji, wystąpiło uszkodzenie opony twardej. Innych powikłań śródoperacyjnych nie odnotowano. W okresie pooperacyjnym nie obserwowano płynotoku płynu mózgowo-rdzeniowego z rany operacyjnej. U wszystkich pacjentów uzyskano wygojenie rany operacyjnej przez rychłozrost. W dwóch przypadkach miało miejsce, przejściowe nasilenie ubytkowych objawów neurologicznych.

Ocenę kliniczną wyników leczenia operacyjnego dokonano po okresie dwuletniej obserwacji. Dobre wyniki uzyskano u 9 chorych. Nie obserwowano poprawy u 2 pacjentów. Ustępowanie rwy, - zaburzeń czucia powierzchniowego i - ubytkowych objawów neurologicznych obserwowano odpowiednio w 9, 2, 7 przypadkach. Gorsze wyniki leczenia odnotowano w zakresie remisji neurogennego chromania przestankowego (7 przyp.) i bólu w okolicy lędźwiowo-krzyżowej (8 przyp.).

Dyskusja

Zwyrodnieniowe zwężenie kanału kręgowego jest częstą przyczyną inwalidztwa u osób w 6 i 7 dekadzie życia. Z uwagi na stałą tendencję do wzrostu średniego przeżycia uważa się, że liczba osób cierpiących na dolegliwości ze strony kręgosłupa z powodu zmian zwyrodnieniowych nadal będzie wzrastać. Charakter, nasilenie i umiejscowienie zmian zwyrodnieniowych w kręgosłupie, stwierdzanych w badaniach neuroradiologicznych, nie ma zazwyczaj odzwierciedlenia w stanie neurologicznym chorego. Nawet bardzo zaawansowane zmiany zwyrodnieniowe mogą powodować skąpe symptomy neurologiczne, a w przypadkach nieznacznych zmian anatomicznych też występuje dokuczliwy ból i ubytkowe objawy neurologiczne (18).

Do leczenia operacyjnego powinni być kwalifikowani chorzy z dotkliwym bólem, ubytkowymi objawami neurologicznymi, które nie ustępują po leczeniu zachowawczym, farmakologicznym i fizykalnym prowa-

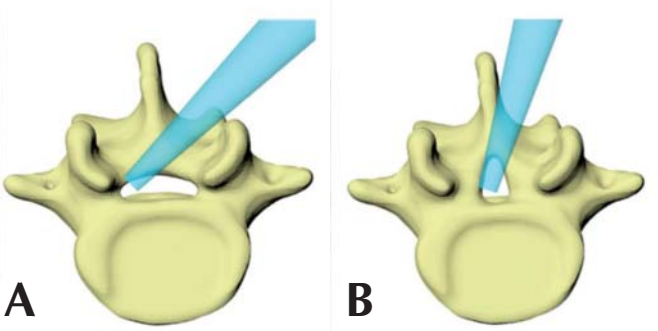
dzonym co najmniej przez okres trzech miesięcy (12). Wielopoziomowe zmiany zwyrodnieniowe, przewlekły ból, utrwalone neurologiczne objawy ubytkowe, zły stan ogólny chorego powodowany innymi współistniejącymi schorzeniami zaliczane są do czynników niekorzystnie wpływających na wynik operacji (3).

Odbarczająca laminektomia jest nadal standardową techniką operacyjną, a zadowalające wyniki leczenia są uzyskiwane w 62% do 70% przypadków (1, 7, 17). Typowa laminektomia pozwala na adekwatne uwolnienie z ucisku struktur nerwowych kanału kręgowego, ale powoduje naruszenie integralności więzadeł nadkolcowego, międzykolcowego, więzadeł żółtych i stawów międzywyrostkowych oraz przyczepów mięśni. Niepowodzenia chirurgiczne spowodowane nasileniem lub wystąpieniem po operacji niestabilności kręgosłupa są wskazaniem do zastosowania stabilizacji wewnętrznej kręgosłupa implantami metalowymi z użyciem przeszczepów kostnych i innych materiałów wspomagających powstanie zrostu kostnego (spondylodezy) w miejscu niestabilności (1, 13,16,18). Pomimo toczącej się dyskusji nadal nie ma konsensusu dotyczącego kiedy konieczne jest przeprowadzenie stabilizacji wewnętrznej w chorobie zwyrodnieniowej odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa. Wskazania są raczej zależne od preferencji chirurga, a nie od patologii kręgosłupa (6). Stosowanie tego sposobu leczenia nie zawsze daje korzystne wyniki (6, 13).

W przypadkach niestabilności, przemieszczenia kręgów, deformacji osi kręgosłupa współistniejącej z krytycznym zwężeniem kanału kręgowego i otworów międzykręgowych postępowaniem z wyboru jest zastosowanie rozległej dekompresyjnej laminektomii, facetektomii, foraminotomii i przeprowadzenie stabilizacji wewnętrznej kręgosłupa (6, 16,18).

U chorych, z zachowaną stabilnością kręgosłupa w leczeniu operacyjnym choroby zwyrodnieniowej zalecane są minimalnie inwazyjne techniki operacyjne. Pionierami mikrochirurgii w operacjach kręgosłupa są Young i wsp. (20) i Weiner i wsp. (19). Różne, minimalnie inwazyjne, operacje są wykonywane w chorobie zwyrodnieniowej kręgosłupa w odcinku lędźwiowo-krzyżowym kręgosłupa: częściowa międzywyrostkowa laminektomia (4), zmodyfikowana osteotomia wyrostka kolczystego (18), obustronna laminotomia (1), laminoplastyka (21), poszerzona fenestracja (9), skośna laminotomia – operacja jednostronnej laminotomii pozwalająca na obustronne odbarczenie zachyłków bocznych kanału kręgowego (11).

Technika operacyjna „skośnej" laminotomii znalazła wielu zwolenników (3, 5, 8, 10, 11, 14, 15). Zapewnia ona uwolnienie z ucisku poprzez jednostronną laminotomię opony twardej, odbarczenie ipsi - i kontralateralnego zachyłka bocznego kanału kręgowego. Odbarczenie korzeni nerwowych uzyskuje się poprzez przyśrodkową facetektomię bez naruszenia integralności stawów międzywyrostkowych. W rozważaniach neuroradiologicznych, dotyczących anatomii kręgosłupa w odcinku lędźwiowo-krzyżowym, w chorobie zwyrodnieniowej Costa i wsp. (3) wyróżniają dwie grupy pacjentów. Do pierwszej grupy kwalifikowali chorych ze zwężeniem kanału kręgowego w wymiarze strzałkowym, a do drugiej w wymiarze czołowym (ryc. 3). Przeprowadzenie operacji jest trudniejsze w pierwszej grupie – ze stenozą strzałkową, gdyż operacja jest wykonywana pod skrajnie skośnym kątem ustawienia mikroskopu operacyjnego. W tych przypadkach stopień trudności zwiększa głębokie pole operacyjne szczególnie u ludzi z silnie rozbudowanymi mięśniami przykręgosłupowymi i otyłych. W celu pokonania niedogodności technicznych konieczne jest zwiększenie bocznego pochylenia retraktora i poszerzenie zakresu usunięcia struktur kostnych łuku kręgowego.



Rycina 3. Schemat dostępu operacyjnego w przypadkach stenozy zwyrodnieniowej kanału kręgowego w wymiarze czołowym (A) i strzałkowym (B). Wg Costa i wsp. (3).

Korzyścią skośnej laminotomii jest nienaruszenie, po przeciwnej stronie do operacji, mięśni przykręgosłupowych. Natomiast w rozległych tylnych dojściach operacyjnych, w których konieczna jest retrakcja mięśni przykręgosłupowych, niekorzystnym następstwem jest atrofia mięśni, która może być przyczyną przewlekłego bólu w plecach. Natomiast w operacjach minimalnie inwazyjnych nienaruszone zostają anatomiczne struktury kręgosłupa odpowiedzialne za stabilność (więzadła nad - i międzykolcowe, stawy międzywyrostkowe i nasady łuków). Minimalnie inwazyjne dojście operacyjne zmniejsza ryzyko obecności blizny w kanale kręgowym i wystąpienia infekcji rany operacyjnej. Operacja może być przeprowadzona na dwóch i trzech poziomach. W przypadkach współistniejącej dyskopatii możliwe jest, po stronie ipsilateralnej, dokonanie discektomii. Operacja zmniejsza uraz tkanek miękkich, struktur odpowiedzialnych za stabilność kręgosłupa, ubytek krwi, skraca czas operacji, okres pobytu w szpitalu i rekonwalescencji (8, 10).

Powikłania występują bardzo rzadko. Należy zwrócić szczególną uwagę na protekcję opony twardej w linii środkowej kanału kręgowego. W tym miejscu opona

twarda jest cienka, z powodu zaniku tkanki tłuszczowej. Obecność tkanki włóknistej połączonej z oponą twardą i więzadłem żółtym przy nieostrożnym usuwaniu więzadła żółtego jest przyczyną uszkodzenia opony z następowym płynotokiem (11, 15).

Stosując technikę operacyjną laminektomii skośnej bardzo dobre wyniki leczenia uzyskali Iwatsuki i wsp. (5) oraz Costa i wsp. (3), którzy obserwowali poprawę neurologiczną u 45 (96 %) spośród 47 chorych i odpowiednio u 329 (88 %) spośród 374 leczonych osób.

Wnioski

Skośna laminotomia jest jedną z oszczędnych metod operacyjnych łagodzących dolegliwości bólowe i objawy neurologiczne w chorobie zwyrodnieniowej kręgosłupa w odcinku lędźwiowo-krzyżowym.

Piśmiennictwo

1. *Arynapur J., Ducker T.:* Multilevel lumbar laminotomies: an alternative to laminectomy in the treatment of lumbar stenosis. Neurosurgery 1990, 26, 429-433
2. *Ciol M.A., Deyo R.A., Howell E., Kreif S.:* An assessment of surgery for spinal stenosis: time trends, geographic Variations, complications, and reoperations. J. Am. Geriatr. Soc. 1996,44,285-290
3. *Costa F., Sassi M., Cardia A., Ortolina A., De SantisA. Luccarell G., Fornari M.:* Degenerative lumbar spinal stenosis: analysis of results in a series of 374 patients treated with unilateral laminotomy for bilateral microdecompression. J. Neurosurg. Spine 2007, 7, 579-586
4. *Eule J.M., Breeze R., Kindt G.W.:* Bilateral partial laminectomy: a treatment for lumbar spinal stenosis and midline disc herniation. Surg. Neurol. 1999, 52, 329-338
5. *Iwatsuki K., Yoshimine T., Aoki M.:* Bilatreral interlaminar fenestration and unroofing for the decompression of nerve roots by using a unilateral approach In lumbar canal stenosis. Surg. Neurol. 2007, 68, 487-492
6. *Katz J.N., Lipson S.J., Lew R.A., Groblerl J., Weinstein J.N., Brick G.W., Fossel A.H., Liang M. H.:* Lumbar laminectomy alone or with instrumented or noninstrumented arthrodesis in degenerative lumbar spinal stenosia. Patients selection, costs, and surgical outcomes. Spine 1997, 22, 1123-1131
7. *Kleeman T.J., Hiscoe A.C., Berg E.E.:* Patient outcomes minimally destabilizing lumbar stenosis decompression: the "Port-Hole" technique. Spine 2000, 25, 865-870
8. *Mariconda M., Fava R., Gatto A., Longo C., Milano C.:* Unilateral laminectomy for bilateral decompression of lumbar spinal stenosis: a prospective comparative study with conservatively treated patients. J. Spinal Disord. Tech. 2002, 15, 39-46
9. *Nakai O., Ookawa A., Yamaura I.:* Long-term roentgenographic and functional changes In patients who were treated with wide fenestration for lumbar stenosis. J. Bone Joint Surg. 1991,73-A, 1184-1191
10. *Palmer S., Turner R., Palmer R.:* Bilateral decompression of lumbar spinal stenosis involving a unilateral approach with microscope and tubular retractor system. J. Neurosurg. 2002, 97 (2 Suppl.), 213-217
11. *Poletti C.E.:* Central lumbar stenosis caused by ligamentum flavum: unilateral laminotomy for bilateral ligamentectomy: preliminary report of two cases Neurosurgery 1995, 37, 343-347
12. *Postacchini F.:* Spine update. Surgical management of lumbar spinal stenosis. Spine1999, 24,1043-1047
13. *Resnick D.K., Choudhri T.F., Dailey A.T., Groff. M.W., Khoo L., Matz P.G.:* Guidelines for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 10: fusion following decompression in patients with stenosis without spondylolisthesis. J. Neurosurg. Spine 2005, 2, 686-691
14. *Spetzger U., Bertalanffy H., Naujokat C., von Keyserlingk D.G., Gilsbach J.M.:* Unilateral laminotomy for bilateral decompression of lumbar spinal stenosis. Part I: anatomical and surgical considerations. Acta Neurochir. (Wien) 1997, 139, 392-396
15. *Spetzger U., Bertalanffy H., Reinges M.H., Gilsbach J.M.:* Unilateral laminotomy for bilateral decompression of lumbar spinal stenosis. Part II: clinical experiences. Acta Neurochir. (Wien) 1997, 139, 397-403
16. *Thome C., Zevgaridis D., Leheta O., Bazner H., Pockler- Sconiger C., Wohrle J. Schmiedek P.:* Outcome after less – invasive decompression of lumbar spinal stenosis: a randomized comparison of unilateral laminotomy, bilateral laminotomy, and laminectomy. J. Neurosurg. Spine 2005, 3, 129-141
17. *Tsai R.Y., Yang R.S., Bray S.R. Jr:* Microscopic laminotomies for degenerative lumbar spinal stenosis. J. Spinal Disord. Tech. 1998, 11, 389-394
18. *Turner J.A., Ersek M., Herron L., Deyo R.:* Surgery for lumbar spinal stenosis. Attempted meta- analysis of the literature. Spine 1992, 17, 1-8
19. *Weiner B.K., Fraser R.D., Peterson M.:* Spinous process osteotomies to facilitate lumbar decompressive surgery. Spine 1999, 24, 62-66
20. *Young S., Veearapen R., O'Laoire S.A.:* Relief of lumbar canal stenosis using multilevel subarticular fenestrations as an alternative to wide laminectomy: preliminary report. Neurosurgery 1988, 23, 628-633
21. *Yucesoy K., Ozer E.:* Inverse Laminoplasty for the Treatment of Lumbar Spinal Stenosis. Spine 2002, 27, 316-320

Adres do korespondencji:
Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Transplantologia - problemy etyczne i prawne

Transplantology - ethical and legal aspects

Krzysztof Kordel[1], Piotr Kordel[2]

[1] *Katedra i Zakład Medycyny Sądowej UM*
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. med. Roman Wachowiak

[2] *Katedra Nauk Społecznych UM*
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. Michał Musielak

Streszczenie

Przedstawiono poglądy filozofów i teologów na zagadnienie statusu ciała ludzkiego i ich konsekwencji odnośnie przeszczepiania narządów. Przytoczono stanowisko Światowego Stowarzyszenia Lekarzy oraz Rezolucje Rady Ministrów Rady Europy i aktualne stanowisko Parlamentu Europejskiego w sprawie transplantacji i handlu narządami. Omówiono aktualny stan prawny obowiązujący w Polsce dotyczący pobierania i przeszczepiania narządów.

Summary

The article presents the reflections of philosophers and theologians on the ontological status of human body and their consequences concerning recovery of organs. It refers to World Medical Association Declaration, Council of Europe Resolution and European Parliament resolution dealing with organ donation and transplantation and organ trafficking. Also actual Polish bills on the subject of organ donation and transplantation have been described.

Słowa kluczowe: transplantacja, etyka, prawo, handel narządami

Key words: transplantation, ethics, law, organ trafficking

Przez Polskę w ciągu kilku ostatnich lat przetoczyła się fala dyskusji na temat problemu przeszczepiania narządów. W mediach prezentowano poglądy zarówno propagujące dawstwo narządów, ale również pojawiały się głosy przeciwników podkreślających możliwe nieprawidłowości jak i wręcz wskazujące na aspekty kryminogenne i zagrożenia typu korupcyjnego. Epatowanie społeczeństwa nieprawidłowościami, które finalnie nie znalazły potwierdzenia, skutkowało znaczącym spadkiem ilości pobrań narządów od ludzi zmarłych. Można przypuszczać, że wśród lekarzy pojawiła się obawa przed niesłusznym oskarżaniem ich o zaprzestanie leczenia ludzi, dlatego, że mogliby być posądzeni przez członków rodzin o chęć zysku związanego z procedurami transplantacyjnymi.

Problemy związane ze statusem ciała ludzkiego po śmierci od wieków nurtowały filozofów i teologów. W zależności od poglądów myślicieli na ciało ludzkie głoszono różne poglądy. Platon traktował ciało jako więzienie nieśmiertelnej duszy, która tworzyła istotę człowieka. Moment śmierci traktował jako uwolnienie duszy, która od tego czasu istniała sama dla siebie. W tym ujęciu ciało stawało się przedmiotem i nie było podstaw by traktować je w sposób wyróżniony (1).

Przyjmując ten punkt widzenia wielkiego ucznia Sokratesa problem transplantacji nie nastręcza poważnych wątpliwości.

Arystoteles pomimo dostrzeżenia związków między duszą i ciałem również nie sprzeciwiłby się pobraniu narządów. Uznając duszę za akt całego ciała (dusza znajduje się w każdej części organizmu, w każdym organie) uznaje śmierć za moment separacji duszy od ciała. Myśli Arystotelesa zostały zaadoptowane do skarbnicy myśli chrześcijańskiej przez Tomasza z Akwinu (2, str. 61-63).

W czasach nowożytnych filozofem, który zdefiniował status ontologiczny ciała ludzkiego był Kartezjusz. Według niego ciało ludzkie było swoistą maszyną, która stykała się z duszą w szyszynce. Stwierdził on: *„I chociaż wydaje się, że z całym ciałem jest złączony cały umysł, to jednak dowiaduję się, że po obcięciu nogi czy ramienia, czy też innej części ciała niczego przez to nie ubyło z mojego umysłu"* (3). Stanowisko Kartezjusza nie tylko nie sprzeciwia się traktowaniu ciała ludzkiego

jako swoistego magazynu części zamiennych po śmierci człowieka, ale także dopuszcza pobranie narządów od żywego dawcy. Doktryna Kartezjusza wywarła wielki wpływ na kształtowanie się nauk przyrodniczych i jej echa dostrzegane są także w dzisiejszych czasach.

Można zatem stwierdzić, że na gruncie każdej metafizyki bytu ludzkiego ciało ludzkie jest już tylko zwykłym przedmiotem. Wynika z tego, iż brak jest przeciwwskazań moralnych do instrumentalnego traktowania zwłok (2, str. 71).

Należy podkreślić, że nie bez znaczenia dla transplantologii są kwestie przekonań religijnych zarówno pacjentów jak i lekarzy. Większość wyznań wypracowało jednoznaczne stanowisko wobec problemów transplantacyjnych. Dyskusje teologiczne w przypadku kościoła rzymsko-katolickiego na wiele lat wyprzedziły możliwości naukowo-techniczne transplantologii.

Już w 1956 r. papież Pius XII w Acta Apostolica Selis stwierdził: *„Pobieranie organów osoby zmarłej dla celów przeszczepu samo w sobie jest uprawnione, ale musi następować z poszanowaniem praw i uczuć tych, którzy opiekują się zmarłym, w pierwszym rzędzie rodziny"*.

Jeszcze bardziej jednoznaczne stanowisko akceptujące leczenie przeszczepami zaprezentował papież Paweł VI, który wskazał na najbardziej istotny z punktu widzenia chrześcijaństwa aspekt miłości bliźniego. Wydaje się, że nauczanie Pawła VI może być najlepszym argumentem w rozmowach z rodzinami, bowiem jego przekaz: *„Człowiek wyrażając zgodę na pobranie narządów po swoim zgonie wykazuje świadectwo miłości chrześcijańskiej, która daje życie innym"* wskazuje całą istotę dawstwa narządów.

W sierpniu 2000 roku w czasie obrad Światowego Towarzystwa Transplantacyjnego, które odbywało się w Rzymie, Jan Paweł II przybył na miejsce obrad i ponownie przedstawił stanowisko Kościoła w sprawach pobrania narządów od zmarłych, przeszczepów ksenogenicznych oraz stosowania niektórych technik inżynierii genetycznej w transplantologii. Najważniejszą częścią było stwierdzenie, że Kościół akceptuje medyczne kryteria śmierci i uznaje koncepcję śmierci mózgowej, przyjmując, że człowiek umiera, kiedy umiera jego mózg.

Kres życia pacjenta w każdej sytuacji, a w szczególności, gdy śmierć dotyczy osoby młodej, niejednokrotnie doznającej obrażeń czaszkowo-mózgowych w dramatycznych i niespodziewanych dla rodziny okolicznościach, dla lekarza jest zawsze problemem. Wykazuje bezradność wobec podstawowego zadania lekarza, jakim jest ratowanie życia pacjentów. W okolicznościach tak dramatycznych przed lekarzami pojawia się bardzo trudne wyzwanie. Muszą oni przekazać najbliższym najbardziej szokującą informację, że osoba przez nich kochana nie żyje, co jest szczególnie trudne, kiedy w potocznym rozumieniu śmierci, trudno jest im w ten dla lekarza oczywisty fakt uwierzyć. Widzą oni, że ich najbliższy oddycha a jego serce nadal bije. Niezmierne trudno wtedy powiedzieć, że planowane jest ewentualne pobranie narządów.

Polski system prawny nie wymaga uzyskania zgody na pobranie narządów, lecz nie można rodzinie odmówić ich prawa do informacji medycznej w stosunku do osoby nieprzytomnej. Truizmem będzie stwierdzenie, że takie sytuacje dla lekarzy są bardzo trudnym wyzwaniem i czasami nie mogąc im sprostać łatwiej byłoby zrezygnować z pobrania narządów.

Jeden z autorów, uczestnicząc w sympozjum dotyczącym problemów błędu medycznego, spotkał się z dyskusyjną tezą by traktować przypadki nie zgłoszenia potencjalnego dawcy i nie rozpoczęcia procedury ustalania śmierci mózgowej jako błędu w sztuce lekarskiej.

Pobieranie narządów od osób zmarłych oraz od osób żywych od wielu lat było w kręgu zainteresowania zarówno etyków jak prawników. Rozwiązania prawne mają charakter międzynarodowy, ale we wszystkich krajach i tak pierwszeństwo ma ustawodawstwo danego kraju.

Na gruncie prawa europejskiego znaczący charakter ma Rezolucja 29 z 11.05.1978 r. Komitetu Ministrów Rady Europy „Harmonizacja ustawodawstw Państw Członkowskich dotyczących pobierania, przeszczepów i transplantacji substancji pochodzenia ludzkiego", która wskazuje na konieczność ujednolicenia zapisów ustawowych dotyczących transplantacji.

Art. 10 tej rezolucji wskazuje na pryncypialne znaczenie woli człowieka w kwestii jego zgody na pobranie narządu. Zapis *„Żadnego pobrania nie można dokonać, gdy istnieje oczywisty lub domniemany sprzeciw zmarłego, zwłaszcza mając na względzie jego przekonania religijne lub filozoficzne. W braku woli zmarłego, przejawionej w sposób wyraźny bądź dorozumiany, pobrania można dokonać. Jednakże Państwo będzie mogło zadecydować, iż pobranie nie powinno mieć miejsca, jeśli po właściwym zbadaniu, mając na względzie okoliczności i określając stanowisko rodziny - sprzeciw się ujawni"* w sposób precyzyjny wskazuje, w jaki sposób należy uszanować wolę zmarłego (4). Aktualny polski stan prawny jest odzwierciedleniem tej rezolucji.

Problemy etyczno-prawne związane z postępem transplantologii znalazły swoje odzwierciedlenie wśród światowych organizacji lekarskich i zaowocowały uchwaleniem Deklaracji Światowego Stowarzyszenia Lekarzy z Sydney o Stwierdzeniu Zgonu i Pozyskiwaniu Narządów z 1968 r., która była nowelizowana na zjazdach Światowego Stowarzyszenia Lekarzy w Wenecji w 1983 r. i w Pilanesbergu w RPA w 2006 r. Aktualny tekst ww. deklaracji w punkcie 6 stanowi, iż: *„Po stwierdzeniu zgonu, wszystkie procedury lecznicze i reanimacyjne mogą zostać przerwane i organy dawcy mogą być pobrane, pod warunkiem przestrzegania wymagań w przedmiocie*

zgody i przestrzegania innych ważnych wymagań etycznych i prawnych" (5).

Problemy postaw etycznych wobec transplantologii znalazły swoje odzwierciedlenie w Kodeksie Etyki Lekarskiej rozstrzygając kwestie fundamentalne.

- *Art. 35 Lekarz nie może otrzymywać zapłaty za przeszczepiane komórki, tkanki i narządy.*
- *Art. 36 Pobranie komórek, tkanek i narządów od żyjącego dawcy dla celów transplantacji może być dokonane tylko od dorosłego za jego pisemną zgodą, w warunkach pełnej dobrowolności, po uprzednim poinformowaniu go o wszelkich możliwych następstwach związanych z tym zabiegiem. Pobranie od żyjącego dawcy narządu niezbędnego do życia jest niedopuszczalne.*
- *Art. 37 Pobranie szpiku od dziecka jest dozwolone za zgodą jego przedstawiciela ustawowego. W przypadku osób małoletnich, o ile są do tego zdolne, winno się uzyskać ich zgodę.*

Aktualnie w Polsce obowiązuje **Ustawa o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów z dnia 01.07.2005 r. Dz.U. 2005 nr 169 poz.1411**, którą można śmiało zaliczyć do grupy najlepszych rozwiązań prawnych na świecie. Ustawa ta w sposób kompleksowy rozwiązuje zarówno problem pośmiertnego dawstwa narządów, problematykę przeszczepów rodzinnych i pozyskiwania narządów od osób pozostających w związkach partnerskich, dawstwa tkanek odnawialnych, zasady przeszczepiania, tworzenia banków tkanek i krwi pępowinowej a co najistotniejsze w sposób precyzyjny i jednoznaczny odnosi się do kwestii finansowych określając zarówno sposób określania kosztów procedur medycznych jak transfery finansowe. Na podkreślenie zasługuje również fakt, że w jednym akcie prawnym całościowo uregulowano wszystkie kwestie pozyskiwania narządów i tkanek dla celów medycznych, bowiem Ustawa reguluje również ich pobieranie w celach diagnostycznych, leczniczych, naukowych i dydaktycznych.

W prawodawstwie krajów, które usankcjonowały legalność transplantologii przyjęto dwa standardy prawne dotyczące sposobu wyrażania zgody na pobranie narządów od osób zmarłych. Oba rozwiązania odnoszą się do sposobu wyrażenia zgody na pobranie.

Jednym z rozwiązań prawnych jest wyraźne określenie za życia, woli na pobranie narządów po śmierci.

W części krajów wybrano drugi wariant polegający na tym, że przyjmuje się, iż obywatel zgodził się na pobranie, jeśli za życia nie poczynił wyraźnego zastrzeżenia, iż nie zgadza się na pobranie w specjalnie dla tego celu utworzonym Centralnym Rejestrze Zastrzeżeń lub też w sposób wiążący prawnie złożył przed śmiercią stosowne oświadczenie woli.

W Polsce zdecydowano się na przyjęcie drugiego rozwiązania prawnego, które wydaje się być lepszym pod względem proceduralnym. Szczegółowo kwestie te są uregulowane w art. 5 i 6 Ustawy „transplantacyjnej".

Niestety wiedza prawna naszego społeczeństwa na ten temat jest zbyt mała i w tym zakresie konieczne jest podjęcie wielostronnej akcji uświadamiającej.

Polskie rozwiazanie nie wymaga w przypadkach pobrania narządów ze zwłok uzyskiwania zgody rodziny, jeśli osoba zmarła nie wyraziła sprzeciwu za życia. Z przykrością należy odnotować fakt zupełnej nieznajomości stanu prawnego przez przedstawicieli mediów, które w ostatnim czasie zaczęły propagowanie idei noszenia przy sobie deklaracji woli o zgodzie na pobranie narządów, co w Polsce nie jest prawem wymagane.

Praktyka kliniczna wskazuje, że w bardzo dużej ilości przypadków dochodzi do pobrania narządów od osób zmarłych śmiercią gwałtowną w następstwie zdarzeń będących przedmiotem zainteresowania organów ścigania. Takie przypadki są dominujące w przypadku oddziałów o profilu neurochirurgicznym. W przypadku podejrzenia, że śmierć nastąpiła w przypadku czynu zabronionego (odnosi się to również do ofiar wypadków drogowych) zastosowanie ma art. 8 Ustawy „transplantacyjnej":

- *Art. 8.1 Jeżeli zachodzi uzasadnione podejrzenie, że zgon nastąpił w wyniku czynu zabronionego stanowiącego przestępstwo pobrania (...) można dokonać po uzyskaniu od właściwego prokuratora informacji, że nie wyraża sprzeciwu wobec zamiaru pobrania (…), a gdy postępowanie jest prowadzone przeciwko małoletniemu – stanowiska sądu rodzinnego.*
- *Art. 8.2 Minister Sprawiedliwości w porozumieniu z ministrem właściwym dla spraw zdrowia określi w drodze rozporządzenia sposób i tryb uzyskiwania informacji lub stanowiska o których mowa w ust. 1 (…) szczególnie w przypadkach* ***niecierpiących zwłoki****.*

Aktualnym przepisem, który reguluje zasady postępowania w takich przypadkach jest **Rozporządzenie Ministra Sprawiedliwości z dnia 30. października 2007 r. w sprawie sposobu i trybu uzyskania informacji od prokuratora lub stanowiska sądu rodzinnego o niewyrażeniu sprzeciwu na pobranie ze zwłok komórek, tkanek i narządów (Dz.U. 2007.210.1532)**.

Na podstawie art. 8 ust. 2 ustawy z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów (Dz.U. Nr 169, poz. 1411) zarządza się, co następuje:

§ 1.1. Jeżeli komórki, tkanki lub narządy mają być pobrane ze zwłok osoby w przypadku, gdy zachodzi uzasadnione podejrzenie, że zgon nastąpił w wyniku czynu

zabronionego stanowiącego przestępstwo, kierownik podmiotu, o którym mowa w art. 36 ust. 1 pkt 1 ustawy z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów, w którym ma nastąpić ich pobranie, albo lekarz przez niego upoważniony występuje do właściwego prokuratora lub sądu rodzinnego w celu uzyskania informacji lub stanowiska o niewyrażeniu sprzeciwu wobec zamiaru pobrania komórek, tkanek lub narządów.

2. W przypadku, gdy nie zostało wszczęte postępowanie przygotowawcze, właściwym prokuratorem jest prokurator, w którego rejonie został popełniony czyn zabroniony stanowiący przestępstwo, w wyniku, którego nastąpił zgon, albo, w którego rejonie nastąpił zgon, a gdy i to nie jest wiadome - prokurator, w którego rejonie zostały odnalezione zwłoki.

§ 2.1. Wystąpienie, o którym mowa w § 1 ust. 1, zwane dalej „wystąpieniem", przedstawia się na piśmie.

2. W przypadkach niecierpiących zwłoki wystąpienie może być przekazane w każdy sposób, w szczególności za pomocą faksu, środków komunikacji elektronicznej, lub jego treść może być podana telefonicznie.

3. Wystąpienie w formie, o której mowa w ust. 2, należy niezwłocznie potwierdzić wystąpieniem na piśmie.

§ 3.1. Wystąpienie, o którym mowa w § 2, powinno zawierać:

1) imię i nazwisko zmarłego, datę i miejsce urodzenia, imiona rodziców, numer PESEL oraz numer dokumentu tożsamości, chyba, że dane te nie są znane;

2) datę zgonu;

3) wskazanie okoliczności, które doprowadziły do śmierci, ze szczególnym uwzględnieniem tych, które powodują uzasadnione podejrzenie, że zgon mógł być wynikiem czynu zabronionego, stanowiącego przestępstwo;

4) określenie komórek, tkanek lub narządów, które mają być pobrane;

5) oświadczenie lekarza, że pobranie komórek, tkanek lub narządów nie będzie stanowiło przeszkody w ustaleniu przyczyny zgonu;

6) określenie komórek, tkanek lub narządów, które mogą być pobrane i zabezpieczone na potrzeby postępowania dowodowego.

2. Do wystąpienia na piśmie dołącza się dokument o stwierdzeniu zgonu osoby, której dotyczy wystąpienie.

§ 4.1. Informację lub stanowisko o niewyrażeniu sprzeciwu prokurator lub sąd rodzinny niezwłocznie przekazuje występującemu na piśmie bądź za pomocą środków komunikacji elektronicznej, telefonicznie lub faksem.

2. Informacja lub stanowisko, o których mowa w ust. 1, powinny zawierać dane wymienione w § 3 ust. 1 pkt 1, 2 i 4.

3. Jeżeli przekazanie informacji lub stanowiska nastąpiło za pomocą środków komunikacji elektronicznej, telefonicznie lub faksem, to powinny być one niezwłocznie potwierdzone na piśmie.

§ 5. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia.

Na podkreślenie zasługuje fakt wydania przez Ministra Sprawiedliwości zalecenia dla Prokuratur i Sądów rodzinnych nakazującego niezwłoczne włączenia się tych organów do pomocy placówkom medycznym zwracającym się o pomoc w przypadkach pobrania narządów.

Należy zwrócić uwagę, że w niektórych przypadkach mogą pojawić się wątpliwości czy istotnie pobranie narządów nie będzie stanowiło przeszkody w ustaleniu przyczyny zgonu. Dotychczasowa praktyka wskazuje, że dobrym rozwiązaniem jest w takich sytuacjach konsultacja problemu ze specjalistami z zakresu medycyny sądowej, co warto w razie wątpliwości zasugerować prokuratorom.

Inną możliwością pobrania niektórych narządów (pierścień zastawkowy, ścięgna, rogówki, kości) dopuszczalną z mocy prawa jest sekcja zwłok dokonywana do 12 godzin od chwili zgonu. Pobrań takich dokonuje się w zakładach patomorfologii i zakładach medycyny sądowej. W przypadkach zgonów gwałtownych wymagane jest dokonanie zarówno oględzin jak sekcji zwłok zgodnie z zasadami opisanymi w art. 209 Kodeksu Postępowania Karnego, a tym samym jest konieczne włączenie się niezwłoczne prokuratury.

Istnieje również możliwość uzyskania transplantu od osób zmarłych w sposób naturalny podczas anatomopatologicznej sekcji zwłok. Ze względu na czynnik czasu mający znaczenie dla przeszczepu sekcja taka wymagała odrębnego uregulowania prawnego. Aktualnie obowiązująca Ustawa o Zakładach Opieki Zdrowotnej (Dz.U. 2007 r. Nr 14 poz. 89) stanowi w art. 25.ust. 2 „Jeśli zachodzi potrzeba pobrania ze zwłok komórek tkanek lub narządów, kierownik zakładu, a jeżeli kierownik nie jest lekarzem, to upoważniony przez nią lekarz, może zadecydować o dokonaniu sekcji zwłok przed upływem 12 godzin przy zachowaniu zasad i trybów przewidzianych w przepisach o pobieraniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów.

Jest rzeczą oczywistą, że w przypadku pobrania narządów zachodzi konieczność wykonania badania pośmiertnego zwłok ze względów diagnostycznych z uwagi na możliwość istnienia procesu nowotworowego u dawcy, który nie został ujawniony podczas diagnostyki za życia.

Dla transplantologii kluczową kwestią jest problem ustalenia definicji śmierci mózgu. Z upoważnienia Ustawy Minister Zdrowia wydał OBWIESZCZENIE MINISTRA

ZDROWIA z dnia 17. lipca 2007 r. w sprawie kryteriów i sposobu stwierdzenia trwałego nieodwracalnego ustania czynności mózgu:

Na podstawie art. 9 ust. 3 ustawy z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów (Dz. U. Nr 169, poz. 1411) ogłasza się kryteria i sposób stwierdzenia trwałego nieodwracalnego ustania czynności mózgu, ustalone przez specjalistów z dziedzin medycyny: anestezjologii i intensywnej terapii, neurologii, neurochirurgii oraz medycyny sądowej, stanowiące załącznik do obwieszczenia. (ogłoszone w Monitorze Polskim 2007.46.547).

Należy przypomnieć, że rola lekarza nie kończy się w chwili pobrania narządów od dawcy. Osobie zmarłej należy się z naszej strony szacunek po śmierci, co znalazło swoje odzwierciedlenie również w zapisach ustawowych nakazujących zapewnienie zwłokom należytego wyglądu.

Polskie prawo nakazuje zachowanie w tajemnicy danych osobowych dawców i biorców, co ma zapobiec ewentualnym szeroko rozumianym roszczeniom rodzin w stosunku do biorców w przyszłości.

Z uwagi na fakt znacznego niedostatku dawców – ocenia się, że w skali Unii Europejskiej około 30% oczekujących na przeszczep nie dożyje transplantacji - mogą rodzić się zachowania o podłożu kryminalnym tj. pozyskiwania dawców spośród osób będących w trudnym położeniu materialnym lub rodzinnym a nawet uzyskiwania narządów na drodze porwań i zabójstw. Innym problemem prawno- etycznym jest pozyskiwanie narządów od skazańców. Polskie prawodawstwo przewiduje surowe kary za taki proceder.

Problem handlu narządami jest zjawiskiem światowym i znalazł swoje odzwierciedlenie w rezolucji legislacyjnej Parlamentu Europejskiego z dnia 22 kwietnia 2008 r. w sprawie dawstwa i przeszczepiania narządów: działania polityczne na poziomie UE (2007/2210(INI))
W rezolucji czytamy, że Parlament Europejski:

49. *podkreśla, że istnieje związek między brakiem narządów i handlem nimi oraz że handel narządami podważa wiarygodność systemów w oczach potencjalnych dobrowolnych i bezinteresownych dawców; podkreśla, że wszelkie komercyjne wykorzystanie narządów jest nieetyczne i niezgodne z najbardziej podstawowymi wartościami człowieka; podkreśla, że oddanie organów motywowane względami finansowymi sprowadza dar organu do zwykłego towaru, co stanowi pogwałcenie godności ludzkiej i narusza art. 21 Konwencji w sprawie praw człowieka i biomedycyny oraz jest zabronione na mocy art. 3 ust. 2 Karty Praw Podstawowych Unii Europejskiej;*
50. *w odniesieniu do państw trzecich zwraca się do Komisji o zwalczanie handlu narządami i tkankami, w tym przeszczepiania narządów i tkanek pobranych od osób nieletnich, upośledzonych umysłowo i więźniów, na których wykonano karę śmierci, co powinno być powszechnie zakazane; wzywa Komisję i państwa członkowskie do uwrażliwienia międzynarodowej społeczności na tę kwestię;*
51. *jest zdania, że aby zwalczyć handel narządami ludzkimi w najuboższych regionach świata, konieczne jest przyjęcie długoterminowej strategii eliminującej nierówności społeczne stanowiące podłoże tych praktyk; podkreśla, że aby zwalczyć sprzedaż narządów za pieniądze (szczególnie w krajach rozwijających się), należy wprowadzić w życie mechanizmy identyfikacji organów dla uniknięcia przywożenia tych narządów do Unii Europejskiej;*
52. *wzywa Komisję i państwa członkowskie do podjęcia środków zapobiegających „turystyce przeszczepowej", obejmujących wytyczne służące ochronie najuboższych i najbardziej wrażliwych dawców przed staniem się ofiarami handlu narządami, przyjęcie środków umożliwiających zwiększenie dostępności legalnie uzyskanych narządów oraz wymianę list oczekujących pomiędzy istniejącymi organizacjami wymiany narządów dla uniknięcia powielania się list; wzywa Komisję do promowania za pośrednictwem obszaru sprawiedliwości, wolności i bezpieczeństwa wspólnego podejścia mającego na celu gromadzenie informacji na temat krajowych przepisów dotyczących handlu narządami oraz do zidentyfikowania głównych problemów i ewentualnych rozwiązań; podkreśla w związku z tym, że należy ustanowić system monitorowania i odpowiedzialności w zakresie tkanek ludzkich;*
53. *wzywa państwa członkowskie do zmiany, w miarę potrzeby, swoich kodeksów karnych w celu zapewnienia odpowiedniego ścigania osób odpowiedzialnych za handel narządami, wraz z karami dla personelu medycznego zamieszanego w przeszczepianie narządów pozyskanych z handlu, przy jednoczesnym podejmowaniu wszelkich możliwych starań zmierzających do zniechęcenia potencjalnych biorców do poszukiwania narządów i tkanek do sprzedaży; podkreśla, że należałoby rozważyć pociąganie do odpowiedzialności karnej obywateli UE, którzy nabyli narząd wewnątrz Unii Europejskiej lub poza jej granicami;*
54. *wzywa państwa członkowskie do podjęcia niezbędnych kroków w celu powstrzymania pracowników służby zdrowia od ułatwiania handlu narządami i tkankami (np. odsyłanie pacjentów do oddziałów transplantacji zagranicą, które mogą być zamieszane w handel narządami) oraz zakazania towarzystwom ubezpieczeń zdrowotnych ułatwiania działań, które bezpośrednio lub pośrednio wspierają handel*

narządami. np. refundowania kosztów związanych z nielegalnym przeszczepem narządów;

55. *uważa, że państwa członkowskie powinny zadbać o szkolenie funkcjonariuszy organów egzekwowania prawa oraz personelu medycznego w zakresie handlu narządami, aby zgłaszali policji każdy taki rozpoznany przypadek;*
56. *zwraca się do państw członkowskich, które jeszcze tego nie uczyniły, o podpisanie, ratyfikację i wdrożenie Konwencji Rady Europy o zwalczaniu handlu ludźmi oraz protokołu z Palermo;*
57. *wyraża ubolewanie, że Europol twierdząc, że nie istnieją udokumentowane przypadki, nie przedstawił badania na temat sprzedaży i handlu narządami; wskazuje na sprawozdania Rady Europy i WHO, które dostarczają oczywistych dowodów na to, że handel narządami jest także problemem państw członkowskich UE oraz wzywa Komisję i Europol do lepszego monitorowania przypadków handlu organami ludzkimi, a także do wyciągnięcia niezbędnych wniosków;*
58. *zwraca się do Komisji i Rady o uaktualnienie planu działania w sprawie handlu ludźmi oraz o włączenie do niego planu działania na rzecz zwalczania handlu narządami, aby umożliwić zacieśnienie współpracy między właściwymi władzami krajowymi;*
59. *domaga się ponadto, by plan działania odwoływał się do pewnych i sprawdzonych danych dotyczących liczby, rodzajów i miejsca pochodzenia narządów z nielegalnego handlu (6).*

Z satysfakcją należy stwierdzić, ze Komisja za przykładowe rozwiązania legislacyjne wskazała rozwiązania ustawowe przyjęte przez Polskę i Hiszpanię.

Piśmiennictwo:

1. Platon, Fedon 64c
2. *Nowacka M.:* Etyka a transplantacje. Warszawa 2003
3. *Descartes R.:* Medytacje o pierwszej filozofii. Warszawa 1958, tom I, 113
4. Council of Europe Resolution (78) 29 ON HARMONISATION OF LEGISLATIONS OF MEMBER STATES RELATING TO REMOVAL, GRAFTING AND TRANSPLANTATION OF HUMAN SUBSTANCES Adopted by the Committee of Ministers on 11 May 1978 at the 287th meeting of the Ministers' Deputies (https://wcd.coe.int/com.instranet.InstraServlet?command=com.instranet.CmdBlobGet&InstranetImage=596230&SecMode=1&DocId=661794&Usage=2)
5. World Medical Association Declaration of Sydney on the Determination of Death and the Recovery of Organs (http://www.wma.net/e/policy/d2_1.htm)
6. Rezolucja legislacyjna Parlamentu Europejskiego z dnia 22 kwietnia 2008 r. w sprawie dawstwa i przeszczepiania narządów: działania polityczne na poziomie UE (2007/2210(INI)) (http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P6-TA-2008-0130+0+DOC+XML+V0//PL&language=PL)

Adres do korespondencji:
Katedra i Zakład Medycyny Sądowej UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań

Niecodzienna przyczyna niedrożności układu zastawkowego

Unusual cause of shunt malfunction

Krzysztof Jarmusz, Krzysztof Strzyżewski, Katarzyna Nowakowska

z Oddziału Neurochirurgii Katedry i Kliniki Chirurgii, Traumatologii i Urologii Dziecięcej UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Jankowski

Streszczenie

Autorzy przedstawiają przypadek wyjątkowo rzadkiej przyczyny upośledzenia sprawności układu zastawkowego. Przemieszczenie się końcówki drenu obwodowego do worka przepukliny pachwinowej spowodowało ciasnotę śródczaszkową przy pozornie sprawnym przecieku. Badanie radiologiczne pozwoliło na postawienie rozpoznania i wdrożenie właściwego leczenia.

Summary

Authors present extremely rare cause of dysfunction of valve system. The end of peritoneal catheter moved into scrotal hernia. The valve system seemed to work well but patient suffered of symptoms of intracranial hypertension. The X-ray investigation was useful for diagnosis and surgical treatment.

Słowa kluczowe: dzieci, wodogłowie, zastawka
Key words: children, hydrocephalus, shunt

Wstęp

Leczenie wodogłowia układami zastawkowymi stosowane jest od połowy ubiegłego stulecia. Metoda ta wiąże się z licznymi powikłaniami, z których najczęstsze to: zakażenia, niedrożności i naddrenaż (3). W niniejszej pracy został przedstawiony przypadek wyjątkowo rzadkiej przyczyny upośledzenia czynności przecieku komorowo-otrzewnowego.

Opis przypadku

Noworodek płci męskiej G.B. urodzony 15.06.2007. został przyjęty tego samego dnia do Oddziału Neurochirurgii Dziecięcej z rozpoznaniami:

1. Przepuklina oponowo-rdzeniowa lędźwiowo-krzyżowa;
2. Wodogłowie wrodzone;
3. Olbrzymia przepuklina pachwinowa lewostronna.

W trybie doraźnym wykonano następujące zabiegi:

1. Operację plastyczną przepukliny oponowo-rdzeniowej lędźwiowo-krzyżowej;
2. Wszczepienie układu zastawkowego średniociśnieniowego komorowo-otrzewnowego;
3. Operacja plastyczna olbrzymiej przepukliny pachwinowej lewostronnej.

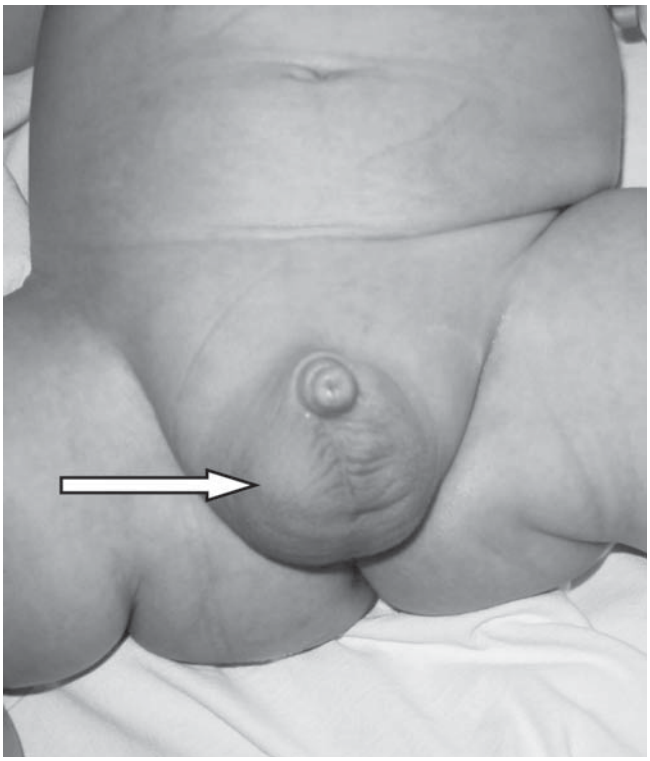
Przebieg pooperacyjny był niepowikłany, szwy usunięto w ósmej dobie po zabiegu. Pacjenta zwolniono do domu w stanie bardzo dobrym w dziesiątej dobie po zabiegu.

Dziecko ponownie hospitalizowano w trybie pilnym 01.11.2007. W chwili przyjęcia do oddziału obserwowano: objawy nadciśnienia śródczaszkowego pod postacią znacznie napiętego ciemienia, senności oraz bradykardii. W badaniu palpacyjnym układ zastawkowy wydawał się sprawny. Po kilku minutach od przyjęcia do oddziału pojawiły się zaburzenia toru oddechowego i sinica. Doraźnie nakłuto zastawkę i odbarczono układ komorowy. Ciemię zmiękło. Stan wegetatywny i neurologiczny dziecka wrócił do normy, co pozwoliło na spokojną kontynuację diagnostyki. W badaniu klinicznym stwierdzono obecność dużej przepukliny pachwinowej po stronie prawej (ryc. 1). Wdrożona pilnie diagnostyka radiologiczna wykazała prawidłowe położenie drenu komorowego i niezaburzoną ciągłość układu zastawkowego (ryc. 2). Równocześnie stwierdzono obecność końcówki drenu obwodowego w mosznie, w obrębie prawostronnej przepukliny pachwinowej (ryc. 3). W trybie doraźnym wykonano operację plastyczną olbrzymiej prawostronnej przepukliny pachwinowej z równoczesnym odprowadzeniem drenu obwodowego zastawki do wolnej jamy otrzewnej.

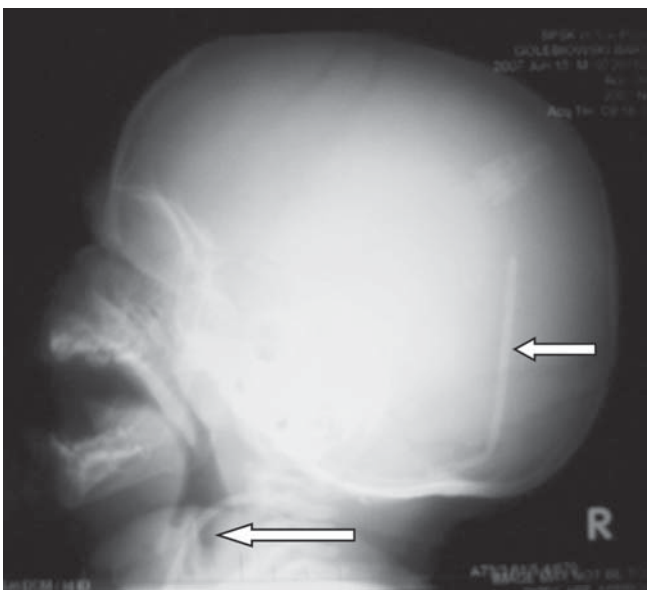
Przebieg pooperacyjny był powikłany nieżytem żołądkowo – jelitowym i infekcją górnych dróg oddechowych. Rana operacyjna zagoiła się przez rychłozrost. Szwy usunięto w siódmej dobie pooperacyjnej. Układ zastawkowy działa do dnia dzisiejszego bez zarzutu.

Omówienie

Od lat pięćdziesiątych ubiegłego stulecia w leczeniu wodogłowia najczęściej stosuje się układy zastaw-



Rycina 1. *Duża przepuklina pachwinowej po stronie prawej.*



Rycina 2. *Ciągłość układu zastawkowego zachowana.*

kowe. Aktualnie najbardziej popularnym miejscem odprowadzenia płynu mózgowo-rdzeniowego jest jama otrzewnej (2). Decydują o tym względy bezpieczeństwa. Wykorzystywane wcześniej przecieki do układu krążenia powodowały w przypadku zakażenia ciężkie powikłania ogólnoustrojowe, jak posocznica, zakrzepice żylne, zator tętnicy płucnej czy „shunt

Rycina 3. *Koniec drenu obwodowego w przepuklinie.*

nephritis" (1). W przypadku przecieku komorowo-otrzewnowego zakażenie skutkuje odczynem zapalnym wokół końcówki drenu obwodowego z następowym jej zablokowaniem. Oprócz infekcji przyczyną niedrożności układów zastawkowych bywają awarie techniczne przecieków, jak rozłączenia poszczególnych elementów, zatkanie tkanką, skrzepem czy konglomeratami białkowymi (3).

W przedstawionym wyżej przypadku przyczyną upośledzenia czynności przecieku było przemieszczenie się końcówki drenu obwodowego do ograniczonej przestrzeni worka przepuklinowego w obrębie moszny. Po-

wierzchnia ściany worka była zbyt mała dla zapewnienia wystarczającego wchłaniania płynu mózgowo-rdzeniowego, a wsteczny przepływ przez pierścień pachwinowy do wolnej jamy otrzewnej był niedostateczny. Powyżej opisana przyczyna niesprawności przecieku stanowi wyjątkowy zbieg okoliczności. W dostępnej literaturze nie znaleziono podobnych doniesień. Warto równocześnie podkreślić, że pozorna sprawność przecieku stwierdzana w badaniu palpacyjnym stanowiła pułapkę diagnostyczną i dopiero badanie radiologiczne wyjaśniło obecność ciasnoty śródczaszkowej przy działającym układzie zastawkowym.

Uwaga końcowa

W leczeniu wodogłowia u dzieci zabiegami zastawkowymi należy brać pod uwagę nawet bardzo mało prawdopodobne przyczyny niedrożności układów.

Piśmiennictwo

1. Kauſman B.A.: Management of Complications of Shunting. W: Pediatric Neurosurgery. Red.: D.G. McLone, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2001, 529-547
2. Kestle J.R.W., Garton H.J.L, Drake J.M.: Treatmentoſ Hydrocephalus with Shunts. W: Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery. red.: A.L. Albright, I.F. Pollack, P.D. Adelson. Thieme, New York, 1999, 75-89
3. Polis L.: Jak zakładać drenaż komorowo – otrzewnowy i jak chronić chorych przed powikłaniami drenażu? Neurotraumatologia 2000, 1, 90-92

Adres do korespondencji:
Katedra i Klinika Chirurgii Dziecięcej, Traumatologii i Urologii Dziecięcej UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań

Wyniki badań bioimpedancji elektrycznej u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu

Bioelectrical impedance examinations in patients with brain ischemic stroke

Marcin Kot, Tomasz Łukomski, Bartosz Sokół, Roman Jankowski

z Katedry i Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Nowak

Streszczenie

Udar niedokrwienny mózgu zagraża wystąpieniem trwałych neurologicznych objawów ubytkowych. Wczesne wykrycie i wdrożenie leczenia stanowi zasadniczy czynnik prognostyczny co do czasu hospitalizacji pacjenta, dynamiki zmian w zakresie objawów neurologicznych i ogólnego rokowania. Celem pracy była analiza zależności pomiędzy wynikami badań bioimpedancji elektrycznej mózgu od obrazu tomografii komputerowej i czasu który upłynął od udaru. Badania zostały wykonane u 42 pacjentów przyjętych do Oddziału Neurologicznego 111 Szpitala Wojskowego w Poznaniu z objawami udaru niedokrwiennego mózgu. W analizowanym materiale było 19 kobiet i 23 mężczyzn. Średnia wieku wynosiła 67,17 lat. Pacjentów podzielono na dwie podgrupy. Kryterium podziału stanowił czas, który upłynął od początku wystąpienia objawów do momentu wykonania badania bioimpedancji elektrycznej. Grupa kontrolna składała się z 56 zdrowych osób w wieku od 22 do 56 lat (średnia 38,9 lat). W grupie tej było 22 kobiety, 34 mężczyzn. Do pomiarów zmian bioimpedancji elektrycznej mózgu wykorzystano analizę wartości rezystancji podczas przepływu prądu elektrycznego o natężeniu 800uA i częstotliwości 50kHz. Obliczenia wykazały statystycznie istotną różnicę w wartościach bioimpedancji elektrycznej pomiędzy grupą kontrolną, a grupą pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. Ponadto wykazano istotną statystycznie zależność w wartościach bioimpedancji elektrycznej mózgu, w odniesieniu do czasu jaki upłynął od wystąpienia udaru mózgu do wykonania badania. Badania bioimpedancji elektrycznej mózgu wykazały różnicę w wartościach rezystancji w zależności od czasu wystąpienia udaru. Nie stwierdzono zależności pomiędzy wartościami rezystancji a wynikami badań tomografii komputerowej głowy u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu.

Summary

Ischemic stroke is an event that provide neurological deficits. Early detection of stroke and appropriate treatment applying without delay influence the time of patient's hospitalization, severity of neurological deficits and general prognosis. The aim of the study was analyze the dependence between bioelectrical impedance measurements and CT examination as well as time elapse since onset of stroke. Measurements were performed in 42 patients admitted to Neurological Ward of 111 Military Hospital in Poznan with symptoms of brain ischemic stroke. Analyzed material was composed of 19 females and 23 males. The average age was 67,17 years. The group of patients was divided into two subgroups on basis of time elapse between stroke and bioimpedance examination. Control group consisted of 56 healthy persons in age from 22 to 56 years (average 38,9 years). There were 22 females and 34 males. The measurements of brain bioelectrical impedance included analysis of resistance and reactance values during application of electrical current of 800uA and 50kHz. There was a significant statistical difference in electrical bioimpedance values between control group and patients with cerebral ischemia. Moreover, there was observed a statistical difference in electrical bioimpedance values according the stroke duration. Bioelectrical impedance examination of the brain revealed difference in resistance values in comparison to the time elapse since onset of stroke. However, there were not connections between resistance values and CT picture in patients with ischemic stroke.

Słowa kluczowe: udar niedokrwienny mózgu, bioimpedancja elektryczna mózgu, badanie KT głowy

Key words: brain ischemic stroke, cerebral electrical bioimpedance, CT examination of head

Wstęp

Udar mózgu jest najczęstszą przyczyną inwalidztwa u osób powyżej 40 roku życia, zajmuje trzecie miejsce wśród chorób prowadzących do zgonu po chorobach serca i nowotworach (11).

Udar niedokrwienny mózgu spowodowany jest niewystarczającym dopływem krwi do mózgu. Do zamknięcia tętnicy może doprowadzić zakrzep powstały w miejscu zwężenia tętnicy lub materiał zatorowy przemieszczony do naczyń tętniczych mózgu.

W rozpoznaniu udaru mózgu wykorzystuje się badanie tomografii komputerowej głowy (KT) (10). Kolejne jest badanie przepływu krwi przez tętnice zewnątrz i wewnątrz mózgowe metodą ultrasonografii z wykorzystaniem zjawiska Dopplera, badanie rezonansu magnetycznego (MR) i badanie cyfrowej angiografii subtrakcyjnej (DSA – Digital Subtraction Angiography). W pracy została przedstawiona metoda diagnostyczna – badanie bioimpedancji elektrycznej mózgu (BIA - Bioelectric Impedance Analysis). Po udarze niedokrwiennym dochodzi do obrzęku cytotoksycznego, który może być wykryty w badaniu BIA.

Celem pracy jest wykazanie zależności pomiędzy wynikami badań bioimpedancji elektrycznej mózgu a obrazem tomografii komputerowej i czasem który upłynął od początku udaru mózgu.

Tabela 1. Stan świadomości chorych i stopień nasilenia niedowładu kończyn

Stan neurologiczny chorych	L. przyp. (n = 42)
Stan świadomości - skala GCS	
13-15 punktów	37 (88%)
3-12 —//—	5 (12%)
Stopień nasilenia niedowładu kończyn - skala Lovett'a	
0-3 stopień	34 (81%)
4-5 —//—	8 (19%)

Materiał i metodyka

Badania przeprowadzono u pacjentów przyjętych do Oddziału Neurologicznego 111 Szpitala Wojskowego w Poznaniu z powodu udaru niedokrwiennego mózgu. Analizowana grupa chorych liczyła 42 osoby w wieku od 46 do 89 lat. Średni wiek badanych pacjentów wynosił 67,17 lat. W analizowanym materiale było 19 kobiet i 23 mężczyzn. Stan reaktywności chorych oceniany został na podstawie skali GCS (Glasgow Coma Scale). Stopień nasilenia niedowładu dokonano na podstawie oceny siły mięśniowej wg skali Lovett'a. Pacjenci najczęściej prezentowali stan świadomości na poziomie 13-15 punktów w skali GCS (37 przypadków) (88%), a występujący niedowład oceniany był zwykle w 0-3 stopniu wg skali Lovett'a (34 przypadków) (81%). Zestawienie wyników oceny stanu świadomości i stopnia nasilenia niedowładu kończyn przedstawia tab. 1.

Tabela 2. Wyniki badania KT głowy – średnie wartości rezystancji

Zmiany	L. przyp. (n = 42)	Średnie wartości rezystancji (Ω)
umiejscowienie w półkulach mózgu		
lewa	12 (28%)	7,9
prawa	21 (50%)	6,4
obie	5 (12%)	8,4
tylko w pniu mózgu	4 (10%)	4,2
rodzaj		
ogniska krwotoczne	4 (10%)	5,0
ogniska niedokrwienne	38 (90%)	7,2
efekt masy		
obecny	5 (12%)	7,2
nieobecny	37 (88%)	7,0
charakter		
świeży	7 (16%)	6,3
przewlekły	35 (84%)	7,1
zanik tkanek mózgu		
obecny	13 (31%)	6,2
nieobecny	29 (69%)	7,3

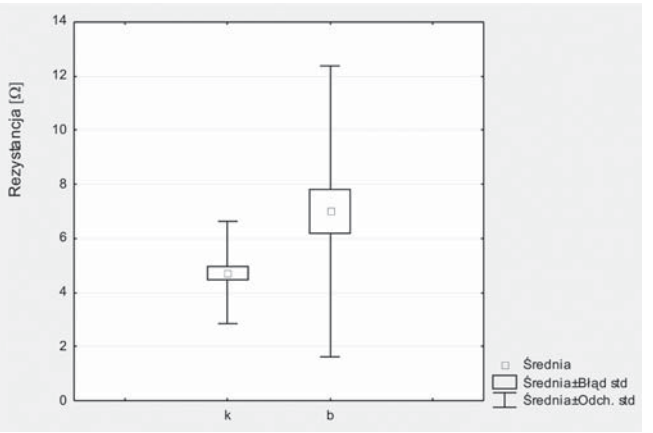
Badanie bioimpedancji elektrycznej mózgu zostało wykonane w 21 przypadkach w pierwszych czterech dobach po wystąpieniu udaru (I podgrupa), natomiast w pozostałych 21 przypadkach po upływie czwartej doby (II podgrupa). Każdy z pacjentów miał wykonane badanie KT głowy (tab. 2). W wynikach badania KT głowy analizowano umiejscowienie, charakter zmian udarowych (świeże, przewlekłe), obecność efektu masy i zmian zanikowych w mózgu. Zmiany niedokrwienne w badaniu KT głowy wystąpiły u 38 chorych. Zmiany miały charakter świeży w 7 przypadkach, a w 35 przewlekły. Najczęściej zmiany niedokrwienne występowały w półkulach mózgu (38 przypadków). U pacjentów obserwowano także ogniska niedokrwienne w obrębie pnia mózgu, w tym u 4 (10%) chorych wystąpiły one w sposób izolowany. Zmiany niedokrwienne w prawej półkuli mózgu były obecne w 21 (50%) przypadkach, w lewej w 12 (28%) przypadkach, natomiast u 5 (12%) chorych występowały obustronnie. U 5 chorych stwierdzono w badaniu KT efekt masy, a u 13 opisywano zanik tkanek mózgu. Grupa kontrolna obejmowała 56 osób, a średnia wieku wynosiła 38,9 lat.

Do badania bioimpedancji elektrycznej mózgu stosowano aparat Soft Tissue Analyzer/Bioimpedance Analyzer Akern. Bioimpedancja elektryczna mózgu została określona przy wykorzystaniu zmiennego prądu elektrycznego o częstotliwości 50kHz i natężeniu 800uA emitowanego przez elektrody umieszczone na zamkniętych powiekach badanego. Pomiar spadku napięcia podczas przejścia prądu przez tkanki dokonuje się za pomocą elektrod umieszczonych w okolicy podpotylicznej. Pozwala to na wyliczenie rezystancji, reaktancji i kąta fazowego. W celu wykonania pomiaru użyto czterech elektrod. Podczas badania, prąd elektryczny emitowany przez elektrody znajdujące się na powiekach pacjenta przepływa do tkanek mózgu. Spadek napięcia, wskutek przejścia prądu przez tkanki głowy jest mierzony elektrodami umieszczonymi w okolicy podpotylicznej. Na tej podstawie analizator wylicza wartości rezystancji, reaktancji i kąta fazowego, z czego najważniejszą jest wartość rezystancji (3).

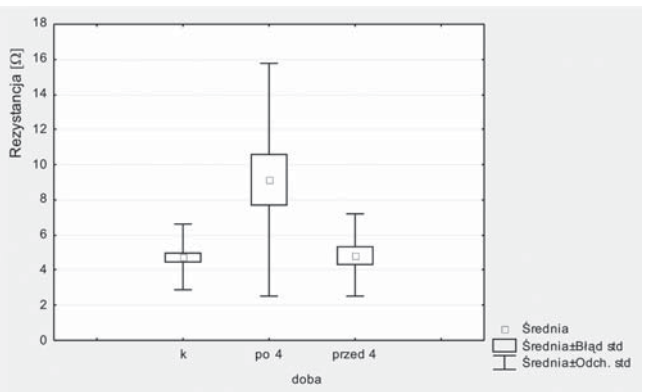
Obliczenia statystyczne dotyczyły porównania podgrup pacjentów, u których badanie zostało wykonane do czwartej doby (I podgrupa) i po czwartej dobie od wystąpienia objawów udaru mózgu (II podgrupa) oraz grupy kontrolnej. Dodatkowo porównywano pomiary rezystancji u wszystkich pacjentów z grupą kontrolną. Następnie przeprowadzono analizę statystyczną uzyskanych wyników KT głowy. Do obliczeń statystycznych użyto testu Manna-Whitney'a i wykorzystano program Statistica 7.0.

Wyniki

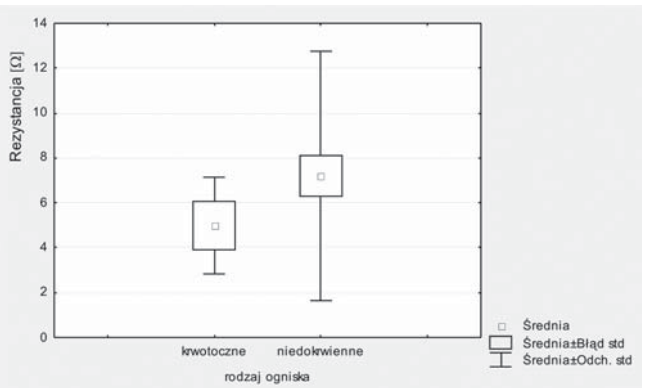
Wartości rezystancji zostały przedstawione na kolejnych rycinach (ryc. 1, 2, 3, 4, 5, 6). Pierwsza rycina obejmuje wyniki rezystancji w badanej grupie pacjentów i w grupie kontrolnej. Średnia wartość rezystancji w grupie kontrolnej (4,73Ω ± 1,90Ω) była niższa niż w grupie chorych po udarze mózgu (7,00Ω ± 5,30Ω). W obliczeniach wykazano znamienną zależność statystyczną na poziomie p=0,043 pomiędzy analizowanymi grupami chorych.



Rycina 1. *Wyniki badań rezystancji w grupie kontrolnej (k) i grupie pacjentów z udarem mózgu (b).*

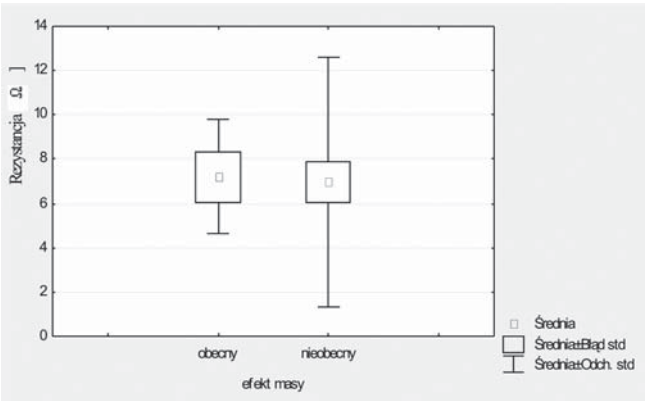


Rycina 2. *Wyniki badań rezystancji w grupie kontrolnej (k) oraz podgrupach chorych, u których badanie zostało wykonane po 4 dobie od udaru (po 4) i do 4 doby od wystąpienia objawów udaru mózgu (przed 4).*

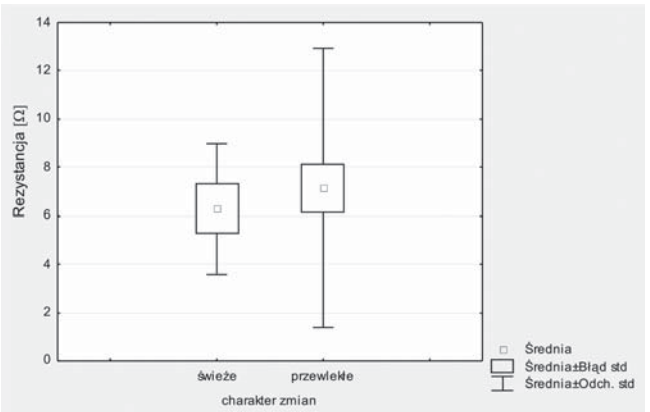


Rycina 3. *Korelacja wyników wartości rezystancji z obecnością zmian krwotocznych i niedokrwiennych w badaniu KT głowy.*

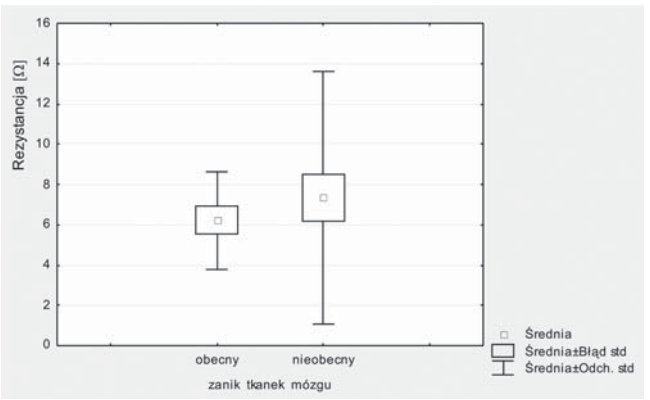
Na ryc. 2 ukazane są wartości rezystancji w podgrupie, w której pomiary zostały dokonane przed czwartą



Rycina 4. *Korelacja wyników wartości rezystancji z obecnością efektu masy w badaniu KT głowy.*



Rycina 5. *Korelacja wyników wartości rezystancji z charakterem zmian w badaniu KT głowy.*



Rycina 6. *Korelacja wyników wartości rezystancji ze zmianami zanikowymi w badaniu KT głowy.*

dobą i po czwartej dobie od wystąpienia udaru mózgu oraz w grupie kontrolnej. Najwyższa średnia wartość rezystancji została odnotowana w podgrupie chorych, u których przeprowadzono badania po czwartej dobie (9,14Ω ± 6,60Ω). Niższe wartości były obserwowane w grupie kontrolnej i u chorych w badaniach wykonanych do czwartej doby (4,86Ω ± 2,30Ω). Wykazano znamienną zależność statystyczną na poziomie p=0,0085 pomiędzy wartościami rezystancji w podgrupach chorych, u których badania były przeprowadzone przed upływem czterech dni od udaru i w okresie późniejszym.

Na ryc. 3 porównano wyniki wartości rezystancji bioelektrycznej z obrazami KT głowy. Wartości rezystancji w przypadkach zmian niedokrwiennych wykazywały wyższą średnią wartość (7,20Ω ± 5,60Ω) niż w zmianach wtórnie ukrwotocznionych (5,00Ω ± 2,10Ω) (ryc. 3).

Ryc. 4 przedstawia zależności pomiędzy wartościami rezystancji a efektem masy na podstawie badania KT głowy. U chorych z obecnością efektu masy wartości rezystancji były wyższe (7,20Ω ± 2,60Ω) niż u pozostałych pacjentów (7,00Ω ± 5,60Ω).

W przypadkach, u których badanie KT głowy wykazywało zmiany przewlekłe odnotowano wyższe wartości rezystancji (7,10Ω ± 5,70Ω) niż w ostrych (6,30Ω ± 2,70Ω) (ryc. 5).

Korelację wyników wartości rezystancji ze zmianami zanikowymi w mózgu przedstawia ryc. 6. W przypadkach zaniku mózgu obserwowanego w badaniu KT głowy wartości rezystancji były niższe (6,20Ω ± 2,40Ω) niż w przypadkach u których zaniku mózgu nie stwierdzono (7,30Ω ± 6,20Ω).

W badaniach statystycznych, pomimo różnic w średnich wartościach rezystancji nie wykazano istotnej statystycznie zależności w ich wartościach z obrazami KT głowy.

Dyskusja

W pomiarach bioimpedancji elektrycznej mózgu wykorzystuje się zjawisko, że każda komórka zawiera błonę komórkową o strukturze dwupokładowej warstwy lipidowej, w której znajdują się kanały jonowe. Cytozol z zawartą w niej wodą i jonami (głównie sód, potas i chlor) decyduje o zdolności komórki do przewodzenia prądu elektrycznego. W aspekcie elektrofizjologicznym można traktować podwójną błonę lipidową jako kondensator natomiast kanały jonowe jako oporniki (9). Rezystancja, reaktancja i kąt fazowy są zmiennymi opisującymi przepływ prądu elektrycznego (2, 3). Rezystancja jest odwrotnie proporcjonalna do zawartości wody w tkankach, natomiast reaktancja i kąt fazowy są wprost proporcjonalne do masy komórkowej (4).

Niedokrwienie mózgu prowadzi do obrzęku cytotoksycznego. Obrzęk jest silniej wyrażony w astrocytach niż w neuronach. W wyniku obrzęku zmieniają się parametry elektrofizjologiczne tkanek mózgu, co wpływa na wartości bioimpedancji elektrycznej.

O odwracalności zmian niedokrwiennych mózgu decyduje szybkość przywrócenia krążenia krwi w naczyniach krwionośnych. Jeżeli krążenie nie zostanie szybko przywrócone wówczas rozwija się obrzęk cytotoksyczny obejmujący śródbłonek naczyń krwionośnych. Obrzęk śródbłonka naczyń krwionośnych zamyka światło naczynia. Zjawisko to nosi nazwę „no-reflow phenomenon" i jest odpowiedzialne za dalsze narastanie niedokrwienia

i martwicę tkanek mózgu. Po czterech dniach stan ten osiąga maksymalne nasilenie (1). Dlatego badanych pacjentów podzielono na dwie podgrupy. Pierwszą, u której badanie zostało wykonane do czwartej doby i drugą po czwartej dobie od wystąpienia udaru mózgu.

Porównując badaną grupę pacjentów z grupą kontrolną wykazano, że mediany obydwu grup różnią się nieznacznie, natomiast wartości bezwzględne wykazują duże różnice co przesądza o istotności statystycznej uzyskanych wyników (ryc. 1). Ryc. 2 przedstawia wyniki u pacjentów z udarem mózgu po podziale na dwie podgrupy. Zarówno mediany jak i rozpiętości wyników różnią się znacząco pomiędzy podgrupą chorych u których badania były wykonane po czwartej dobie i przed czwartą dobą od udaru mózgu. Natomiast mediany grupy kontrolnej i podgrupy pacjentów badanych do czwartej doby od wystąpienia objawów udaru mózgu są do siebie zbliżone.

Zarówno własne doświadczenia (13, 14), jak i innych autorów (5) potwierdzają zasadność wykorzystania pomiarów bioimpedancji do monitorowaniu zmian zachodzących w obrzękowych tkankach mózgu. Liu i wsp. (6) przebadali 51 pacjentów hospitalizowanych z powodu udaru niedokrwiennego mózgu. Grupę kontrolną stanowiło 200 zdrowych ochotników. Wykazali istotną statystycznie różnicę pomiędzy chorymi po udarze niedokrwiennym mózgu a grupą kontrolną. Ponadto zaobserwowali zależność pomiędzy pomiarem bioimpedancji a czasem od wystąpienia objawów udaru mózgu. Wartości rezystancji były najwyższe od 3 do 5 dnia hospitalizacji, a następnie między 7 a 14 dniem stopniowo malały.

Podobne wyniki uzyskane na podstawie własnych badań potwierdzają, iż pomiar bioimpedancji elektrycznej jest wrażliwym testem na zmiany zachodzące w mózgu u chorych z udarem niedokrwiennym. Biorąc pod uwagę zmiany zachodzące u chorego z udarem niedokrwiennym, przedstawiona metoda może być uzupełnieniem do badania KT głowy. Szczególnie szybkość wykonania badania i jego powtarzalność ma znaczenie w monitorowaniu skuteczności leczenia chorych z udarem niedokrwiennym mózgu. Dyskusyjna jest możliwość wykorzystania badania bioimpedancji w celu różnicowania ognisk krwotocznych z niedokrwiennymi. Liu i wsp. (7) zwracają uwagę na zmniejszoną czułość pomiarów bioimpedancji w przypadku małych ognisk niedokrwiennych (udarów zatokowych), szczególnie umiejscowionych w pniu mózgu oraz móżdżku, co niewątpliwie wpływa na ograniczenie zastosowanej metody.

Udoskonaleniem przedstawionej metody jest badanie tomografii elektroimpedancyjnej (EIT - electrical impedance tomography) (8, 12).

Wnioski

Badania bioimpedancji elektrycznej mózgu wykazały różnicę w wartościach rezystancji w zależności od czasu, który upłynął od początku wystąpienia udaru. Badanie bioimpedancji elektrycznej mózgu nie wykazuje zmian wartości rezystancji w zależności od obrazów tomografii komputerowej głowy.

Piśmiennictwo

1. *Easton J.D., Hauser S.L, Martin J.B.:* Choroby naczyniowe mózgu. W: Interna Harrisona. Red.: Fauci A.S., Braunwald E., Isselbacher K.J., Wilson J.D., Martin J.B., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L. Wyd. 4. Czelej, Lublin 2000, 2, 2039-2074
2. *Fatouros P.P., Marmarou A.:* Use of magnetic rezonanse imaging for in vivo measurements of water content in human brain: Method and normal values. J. Neurosurg. 1999, 90, 109-119
3. *Grasso G., Alafaci C., Pasalacqua M., Morabito A., Buemi M., Salpietro F.M., Tomasello F.:* Assesment of human water content by cerebral bioelectrical analysis: a new technique and its application to cerebral pathological conditions. Neurosurg. 2002, 50, 1064-1074
4. *Kushner R.F.:* Bioelectrical Impedance Analysis: A Review of Principles an Applications. J. Am. Coll. Nutr. 1992, 11, 199-206
5. *Lingwood B.E., Dunster K.R., Healy G.N., Ward L.C., Colditz P.B.:* Cerebral impedance and neurological outcome following a mild or severe hypoxic/ischemic episode in neonatal piglets. Brain Res. 2003, 969, 160-167
6. *Liu L.X., Dong W.W., Ji X.M., Chen L.H., Chen L., He W., Jia J.P.:* A new method of noninvasive brain-edema monitoring in stroke: cerebral electrical impedance measurement. Neurol. Res. 2006, 28, 31-37
7. *Liu L.X., Dong W.W., Wang J., Wu Q., He W., Jia Y.J.:* The role of noninvasive monitoring of cerebral electrical impedance in stroke. Acta Neurochir. 2005, 95, 137-140
8. *McEwan A., Romsauerova A., Yerworth R., Horesh L., Bayford R.H., Holder D.S.:* Design and calibration of a compact multi-frequency EIT system for acute stroke imaging. Physiol Meas. 2006, 27, 199-210
9. *Nolte J.:* The human brain. An introduction to its functional anatomy. Edit 4. Mosby, Inc., St. Louis 1999, 145-170
10. *Podemski R., Gurański K., Ejma M., Sąsiadek M., Turek T., Kowalewski K.:* Kliniczno-prognostyczne znaczenie wczesnych zmian w tomografii komputerowej głowy u chorych z niedokrwiennym udarem mózgu. Udar mózgu, Via Medica, Gdańsk 2001, 3, 13-19
11. *Prusiński A.:* Czynniki ryzyka i profilaktyka udarów niedokrwiennych mózgu. W: Niedokrwienne udary mózgu. Red.: Prusiński A., Domżał T.M., Kozubski W., Szczudlik A., Alfa-medica Press, Bielsko-Biała 1999, 3, 31-58
12. *Romsauerova A., McEwan A., Horesh L., Yerworth R., Bayford R.H., Holder D.S.:* Multi-frequency electrical impedance tomography (EIT) of the adult human head: initial findings in brain tumours, arteriovenous malformations and chronic stroke, development of an analysis method and calibration. Physiol. Meas. 2006, 27, 147-61
13. *Sokół B., Barciszewska A., Jankowski R.:* Badania bioelektrycznej impedancji mózgu u chorych z ekspansywnymi procesami wewnątrzczaszkowymi. Neuroskop 2004, 6, 155-160
14. *Sokół B., Kot M., Łukomski T., Początek B., Jankowski R.:* Analiza wielokrotnych pomiarów bioimpedancji elektrycznej mózgu u chorych z obrzękiem mózgu. Nowiny Lekarskie 2006, 75, 311-314

Adres do korespondencji:
Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Znani krewni Józefa Babińskiego

Józef Babiński's famous relatives

S. Michalak[1,2], W. Ambrosius[1]

[1] *z Zakładu Neurochemii i Neuropatologii*
Katedry Neurologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
p.o. kierownika: dr n. med. Sławomir Michalak
kierownik Katedry: prof.dr hab. med. Wojciech Kozubski

[2] *Zespół Badawczo – Leczniczy Chorób Neuroimmunologicznych*
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN
kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Losy

Streszczenie

Kolejne rocznice urodzin Józefa Babińskiego stymulują badaczy do publikowania artykułów poświęconych jego pracy, życiu i wpływowi na rozwój neurologii klinicznej. Jednakże szczegóły dotyczące jego pochodzenia i życia osobistego pozostają nadal nieznane.

W niniejszej pracy przedstawiono sylwetki znanych krewnych Józefa Babińskiego. Jego ojciec – Aleksander Babiński, brat – Henryk i brat ojca – Antoni są znaczącymi postaciami w historii światowego górnictwa, biznesu, sztuki kulinarnej, czy też polskich powstań narodowych.

Summary

Every anniversary of Józef Babiński's birthday inspires numerous authors and results in papers on his work, life and influence on clinical neurology. Details of his origin and private life remain, however, obscure. In this paper we present the profiles of his most famous relatives. Aleksander Babiński - Józef's father, his brother - Henryk, and uncle - Antoni were remarkable persons in history of mining, business, cookery or polish uprising.

Słowa kluczowe: Józef Babiński, rodzina Babińskich
Key words: Józef Babiński, Babiński's family

Upłynęło już ponad 150 lat od narodzin Józefa Babińskiego (1857-1932), a rocznice sprzyjają zwróceniu uwagi na postacie, których dotyczą. Trudno przecenić rolę jaką spełnił Józef Babiński w rozwoju światowej neurologii klinicznej. Jednakże pomimo niekwestionowanego znaczenia jego badań i publikacji, mniej oczywiste jest w literaturze światowej, pochodzenie wybitnego neurologa. W publikacjach poświęconych temu wielkiemu klinicyście spotyka się nierzadko określenie „French neurologist" (2), które odsuwa w zapomnienie jego pochodzenie. Choć współczesna ocena wartości dokonań w medycynie odbiega od uwzględniania pochodzenia badaczy, to w XIX wieku, a szczególnie w okresie walki o utrzymanie polskości, przedstawiała się ona inaczej. Szacunek dla pokoleń, które poświęciły trud, życie i majątek dla Ojczyzny, wymaga by podtrzymywać pamięć o Polakach na uchodźctwie, zwłaszcza jeśli osiągnęli szczyty kariery, a owoce ich pracy doceniane są pomimo upływającego czasu.

Ustalenia narodowości nie mogą pomijać pochodzenia i związków rodzinnych osoby, której dotyczą. Dlatego podjęliśmy próbę opisania roli i zaangażowania najbliższych krewnych Józefa Babińskiego oraz odbioru ich działalności przez opinię europejską lub światową. Nasze poszukiwania rozpoczęliśmy w miejscu spoczynku Babińskich.

Zmarli z rodziny Babińskich pochowani są na cmentarzu w Montmorency pod Paryżem, w miejscu określanym jako polski cmentarz. La Cimetiére de Champeaux w Montmorency przyjęło do swej ziemi przejściowo lub na stałe Polaków tej miary co Adam Mickiewicz, Cyprian Kamil Norwid, Józef Giedroyć, Kazimierz Sosnkowski, Adam Jerzy Czartoryski, Władysław Zamoyski, Delfina i Klaudyna Potockie, Olga Boznańska i Tadeusz Makowski (12).

W rodzinnym grobowcu Babińskich złożono szczątki:

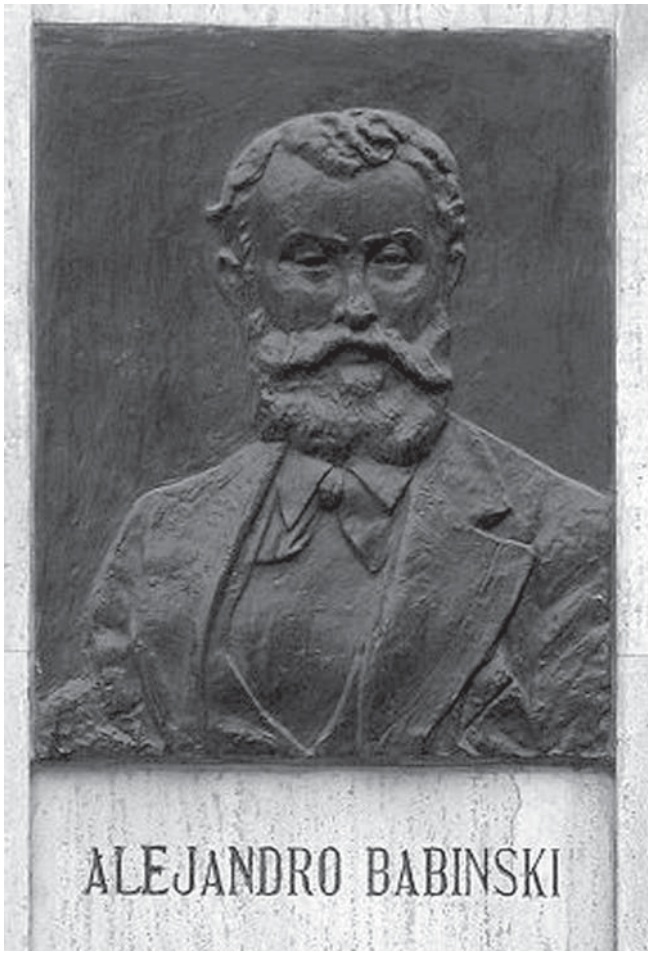
- Henrietty Babińskiej (1819-1897), matki Józefa Babińskiego;
- Aleksandra Babińskiego (1824-1899), męża Henrietty i ojca Józefa i Henryka oraz brata Antoniego Babińskiego;
- Henryka Babińskiego (1855-1931), syna Aleksandra i Henrietty, brata Józefa Babińskiego;

Rycina 1 i 2. *Grobowiec Rodziny Babińskich na cmentarzu Montmorency.*

- Jana Babińskiego (* ? - 1907);
- Józefa Juliana Franciszka Feliksa Babińskiego (1857-1932) (11) (ryc. 1 i 2).

Aleksander Babiński (1824-1899)

Ojciec Józefa (ryc. 3) pochodzący prawdopodobnie z ziem Wielkiego Księstwa Poznańskiego był inżynierem górniczym i geologiem. Opuścił Ojczyznę po wielkopolskiej Wiośnie Ludów 1848 roku, w której aktywnie uczestniczył. Ponownie wrócił do kraju po wybuchu Powstania Styczniowego i zaangażował się w kierowanie zaopatrującą powstańców fabryką broni i amunicji w Krakowie (7). Po przyjeździe do Francji uczestniczył w wojnie prusko-francuskiej (1870-1871) w stopniu kapitana wojsk inżynieryjnych armii francuskiej. Po wojnie Aleksander Babiński wyjechał do Peru na zaproszenie Edwarda Jana Habicha (1835-1909), polskiego inżyniera i matematyka, który założył w Limie pierwszą w Peru politechnikę Escuela de Construcciones Civiles y Minas del Peru. Aleksander Babiński prowadził wykłady wraz z innymi Polakami - Władysławem Folkierskim, Władysławem Klugerem, Tadeuszem Stryjeńskim i Ksawerym Wakulskim oraz samym Habichem, który zaprojektował budynek politechniki (13). W 1874 roku Aleksander Babiński na prośbę rządu peruwiańskiego podjął się analizy



Rycina 3. *Wizerunek Aleksandra Babińskiego widniejący na pomniku Edwarda Jana Habicha w Limie. Zdjęcie pochodzi ze strony internetowej: http://www.probna1.republika.pl/Podroze_relacje_peruPolonica.htm.*

i ponownego zaprojektowania systemu osuszania kopalni srebra Cerro de Pasco. Zaproponował on nie tylko nowy system wydobywania srebra, ale także mechanizmy ekonomicznego wsparcia kopalni poprzez uaktywnienie działań rządowych w zakresie tworzenia kompanii wydobywczych (*Sacrafamilia* i *Esperanza*) oraz zbudowania linii kolejowej do Cerro de Pasco z La Oroya. Choć Aleksander Babiński nie uwzględnił w swoim planie spadku cen srebra, jego działania były na tyle istotne, że zostały opisane w monografii poświęconej historii światowego biznesu (5). Ostatecznie wrócił do Paryża w 1887 roku, gdzie mieszkał aż do śmierci.

Henryk Babiński (1855-1931)

Brat Józefa – Henryk (ryc. 4), urodził się 2 listopada 1855 roku przy Boulvard Montparnasse 142. Uczęszczał wraz z Józefem do polskiej szkoły przy Boulevard des Batignoles 56. Po jej ukończeniu bracia uczyli się w Lycée Descartes (później Lycée Louis-Le-Grand). Henryk w 1874 roku podjął naukę w szkole górniczej (l'Ecole des mines). W rok później kontynuował naukę w trybie eksternistycznym, po czym uzyskał dyplom w 1878 roku (10). Podróżując często w sprawach zawodowych zaczął interesować się również problematyką kulinarną. W 1887 roku odwiedził Gujanę Francuską, w 1888 wrócił do Francji, by jeszcze tego roku udać się do północnych Włoch. Następnie w 1893 roku udał się na południe Chile, w pobliże granicy z Argentyną, a w 1896 do Brazylii (8). Owocem tych podróży i doświadczeń kulinarnych była opublikowana w 1907 roku, pod pseudonimem Ali Baba, książka „la Gastronomie pratique".

Rycina 4. *Henryk Babiński jako uczeń l'Ecole des mines.Zdjęcie pochodzi ze strony www.annales.org/archives/x/babinsky.html za Photo collections ENSMP.*

Jego zaangażowanie w sprawy społeczne wyrażało się między innymi pracą w Stowarzyszeniu Byłych Uczniów Szkoły Górniczej (l'Association des anciens élčves de l'Ecole des mines). Został nawet wybrany w 1923 roku jego wice-przewodniczącym. Był autorem notek biograficznych po śmierci kolegów z l'Ecole des mines: Bruno Chaumonda (1853-1888), Léona Benoist (1855-1906), Josepha Obalskiego (1852-1915), Léopolda Michela (1846-1919) i Czesława Waliszewskiego (1852-1897). Henryk był bardzo zaangażowany w działalność emigracji polskiej, a zwłaszcza organizacji „Polonia" oraz „Czci i Chleba". Henryk Babiński aktywnie uczestniczył w pracach Rady Administracyjnej „Czci i Chleba" będąc jej członkiem. Ponadto należał do komitetu redakcyjnego miesięcznika „Builletin Polonais Littéraire, Scientifique et Artistique". Wraz z Józefem założył Towarzystwo Polskie Literacko-Artystyczne. Henryk wspierał materialnie Józefa podczas jego studiów medycznych (3). W czasie, gdy Józef osiągnął szczyty swojej aktywności klinicznej, Henryk zrezygnował z pracy zawodowej, by towarzyszyć bratu i wspomagać go w pracach administracyjnych. Między innymi zajmował się wykorzystywanymi w klinice przez Józefa urządzeniami elektrycznymi. W końcu bracia zamieszkali razem przy Boulvard Haussmann 107 bis w Paryżu (12).

Henryk zmarł 20 sierpnia 1931 roku. Zgodnie z przyjętą tradycją Henryka Babińskiego, jako redaktora „Builletin Polonais Littéraire, Scientifique et Artistique" wydawanego przez Stowarzyszenie Byłych Uczniów Szkoły Polskiej w Batignolles, pochowano na cmentarzu w Montmorency (12).

Antoni Babiński (1812-1847)

Przynależność Antoniego Babińskiego do krewnych Józefa wymaga niewątpliwie szczegółowych badań historycznych. Jerzy Skowronek (12) w monografii poświęconej polskiemu cmentarzowi w Montmorency opisuje w wykazie grobów:

„(984) Babiński Aleksander (1824-1899). (...)

Brat Antoniego (Józefa), słynnego emisariusza Towarzystwa Demokratycznego Polskiego(?) w zaborze pruskim."

Kim był Antoni Babiński?

Z pewnością nie budzi wątpliwości jego patriotyczne zaangażowanie podczas wielkopolskiej Wiosny Ludów.

Tak oto przedstawia wydarzenia związane z Antonim Babińskim Marceli Motty w swoich „Przechadzkach po mieście" (6):

„Górną część Działowego placu zajmował ogród należący do pustego już zupełnie za mej pamięci klasztoru karmelitów bosych, w którym później lazaret wojskowy zamieszczono, zamieniwszy roku trzydziestego pierwszego kościół jego na kościół garnizonowy protestancki. Ta górna połowa placu była w poście czterdziestego siódmego roku widownią okropnego wypadku, o którym zapewne już mało kto wie w Poznaniu. Rozstrzelano tu Babińskiego. Biedak ten, przybywszy do nas z Francji, błąkał się jako emisariusz czy też jako jeden z niedobitków stłumionej konspiracji po Księstwie. Tropiono go dość długo i naszedł go nareszcie żandarm w karczmie pod Rogoźnem, jeśli się nie mylę; chciał go schwytać, lecz Babiński, dobywszy pistoletu, strzelił do nacierającego, wypadł na dwór i uciekał przez jezioro jeszcze lodem pokryte. Poszło za nim w pogoń kilku ludzi, do których przyłączył się jakiś rzeźnik i psy tego rzeźnika schwytały uciekającego. Odstawiono go do Poznania, a ponieważ panował wtedy wszędzie u nas czas oblężenia, rzecz poszła przed sąd wojenny; skazano go na śmierć i aby innych postraszyć, rozstrzelano publicznie, wbrew wszelkim nadziejom, że w ostatniej jeszcze chwili ułaskawion będzie zwłaszcza, iż żandarm pozostał nietknięty. (...) mnóstwo nadzwyczajne ludzi zaległo plac Działowy, że Babinski z wielką godnością i odwagą śmierć poniósł, i że na huk rotowego wystrzału krzyk powszechny powstał wśród zebranych tłumów."

W przypisach do „Przechadzek" Mottego (6) dane osobowe dotyczące Antoniego Babińskiego poddawane są w wątpliwość: „Nazwisko emisariusza nie jest całkiem pewne. Przypuszczalnie nazywał się Bogusławski." Jednakże pozostałe fakty podane przez Mottego potwierdzono: emisariusz, schwytany 9 stycznia 1847 pod Rogoźnem, rozstrzelany publicznie 1 lutego 1847.

A zatem Babiński, czy Bogusławski? Współczesne źródła (4) podają alternatywnie dwa nazwiska emisariusza Towarzystwa Demokratycznego Polskiego.

Uwzględniając zasady działań konspiracyjnych należy uwzględnić obie możliwości. Marek Rezler uwzględnia ten element w swoim opracowaniu poświęconym wielkopolskiej Wiośnie Ludów:

„ Nie jest istotne nazwisko skazańca, które niekoniecznie brzmiało tak, jak je podał sam aresztowany (przypuszcza się, że w rzeczywistości był to Alojzy Bogusławski), ważniejsze, że efekt wyreżyserowanego przez władze pruskie osobliwego spektaklu okazał się odwrotny od zamierzonego" (11).

Leon Babiński (1) bez wątpliwości podaje, że brat ojca Józefa Babińskiego, emisariusz Towarzystwa Demokratycznego został rozstrzelany w Poznaniu, chociaż niewłaściwie podaje rok 1846 jako datę śmierci.

Szczegóły dotyczące Antoniego Babińskiego podawane są niespójnie także przez inne źródła. Kazimierz Rakowski w „Powstaniu poznańskim w 1848 roku" (9) opublikowanym pierwotnie w 1900 roku pisze:

„Emisaryusze (...) Jednym z najczynniejszych był Antoni Babiński, którego policya wreszcie w swe ręce dostała w styczniu 1847 roku. Odbywając podróże przeważnie pieszo, natrafił Babiński w karczmie w Tarnowie, wsi przy szosie z Poznania do Berlina prowadzącej, na żandarma wiejskiego, Polaka. Żandarm domagał się wydania papierów i Babińskiego aresztował. Aresztowany starał się uwolnić prośbą i groźbą, a gdy żandarm nieubłaganie założyć mu chciał kajdanki na ręce, Babiński stawił opór; żandarm nań natarł pałaszem – a wtedy Babiński z pistoletu go zastrzelił. Byłoby się może udało zbiegowi uratować życie, gdyby nie rzeźnik Reschke z Poznania, który uciekającego przez pole do lasu poszczuł swym psem i w ten sposób zatrzymał.

Dnia 1 lutego 1847 r. odbyła się egzekucya skazanego na śmierć przez rozstrzelanie Babińskiego. Z więzienia znajdującego się w starym trybunale przy ulicy Frydrykowskiej, wieziono skazańca w towarzystwie kapłana na wojskowym wozie drabiniastym przez pół miasta na plac działowy. Tu, pod jedną z topoli, które wówczas rosły na zachodniej stronie placu, rozstrzelano go ostentacyjnie. Cały Poznań cichym smutkiem brał udział w egzekucyi, a gdy już ofiara była spełniona, na zabroczonego krwią trupa padły z płaczem i jękiem kobiety, maczając we krwi jego chusteczki, aby schować te relikwie, jak chrześcijanie krew pierwszych swych męczenników. Dnia 8 lutego odbyło się w kościele św. Wojciecha uroczyste nabożeństwo żałobne za spokój duszy ofiary. Komitet pań poznańskich zajął się przygotowaniem uroczystości. Kazalnica, czarnym kirem okryta, nosiła umieszczony na tablicy napis: Antoni Babiński, członek towarzystwa demokratycznego polskiego w Paryżu, rozstrzelany dnia 1 lutego 1847 r."

Szczegóły podane przez Rakowskiego czynią jego relację wiarygodną. Wątpliwości dotyczące emisariusza wynikać mogą z zamierzonej przez władze pruskie dezinformacji mającej na celu zmniejszenie znaczenia tej bohaterskiej śmierci. Oto zamiast autentycznego i znane przedstawiciela Towarzystwa Demokratycznego Polskiego ginie zwykły „obywatel" Bogusławski.

W obronie polskiego pochodzenia Józefa Babińskiego stanął jego daleki krewny - Leon Babiński. Otóż, gdy

Rycina 5. *Ulica Działowa – współczesny odpowiednik Placu Działowego (niem. Kanonenplatz) (Fot. SM).*

w słowniku encyklopedycznym Larousse w notce biograficznej poświęconej Józefowi Babińskiemu podano, że jest to lekarz francuski. Leon Babiński wniósł protest i doprowadził do korekty. W kolejnych edycjach słownika pojawiła się już adnotacja: „lekarz francuski polskiego pochodzenia". Podstawą tej inicjatywy Leona Babińskiego było jego głębokie przeświadczenie o polskości przekonań i potwierdzające to obserwacje wynikające z osobistych spotkań z Józefem Babińskim (1).

Przytoczone powyżej fakty z życia najbliższych krewnych Józefa Babińskiego niepodważalnie potwierdzają jego związki z Krajem, a ich życie i czyny - zaangażowanie Babińskich w sprawy Ojczyzny.

Podziękowania

Autorzy składają serdeczne podziękowania Towarzystwu Opieki nad Polskimi Zabytkami i Grobami Historycznymi we Francji oraz jego przedstawicielce - Pani Barbarze Kłosowicz za udostępnienie i zgodę na publikację zdjęć grobowca rodziny Babińskich.

Piśmiennictwo

1. *Babiński L.:* Sylwetka Józefa Babińskiego na tle jego życia codziennego. Neurol. Neuroch. Pol. 1969, III (XIX), 4, 543-546
2. *Fulton J.F.:* Medicine. Science 1933, 78 (2015), 109-114
3. *Herman E.:* Neurolodzy polscy. PZWL 1958, 95-112
4. *Maroń J., Piotrowski J., Czapliński M., Rosik S., Fras Z.:* Słownik Encyklopedyczny Historia" Wydawnictwo Europa 1999
5. *McCarthy D.M.P.:* International Buisness History. A Contextual and Case Approach. Prager 1994, 106-109
6. *Motty M.:* Przechadzki po mieście. PIW 1957
7. *Orłowski B. (red.):* Słownik polskich pionierów techniki. Wydawnictwo „Śląsk", 1984
8. *Poirer J.:* L'autre Babinski. Neurologie 2008, 11 (107), 219-225
9. Rakowski K. Powstanie poznańskie w 1848 roku. Gubrynowicz i syn & Gebethner i Wolff 1914, 70-71
10. *Rey A.:* Biographie de Henri Babinski, 1931

Rycina 6. *Jedyna pozostała topola przy ulicy Działowej. Prawdopodobny „świadek" rozstrzelania Antoniego Babińskiego. (Fot. SM).*

11. *Rezler M.:* Wielkopolska Wiosna Ludów 1848. Wydawnictwo ABOS 1993
12. *Skowronek J., Bochenek A., Cichowski M., Filipow K.:* Cmentarz polski w Montmorency. PIW Warszawa 1986
13. *Szabłowska-Zaremba M.:* Profesor z Peru. Forum Akademickie 2007, 5

Adres do korespondencji:
Zakład Neurochemii i Neuropatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
e-mail: slomic@yahoo.com

BIOMET®
SPINE

Biomet Spine is on the cutting edge worldwide...
with innovative products that help surgeons reduce pain and improve mobility.

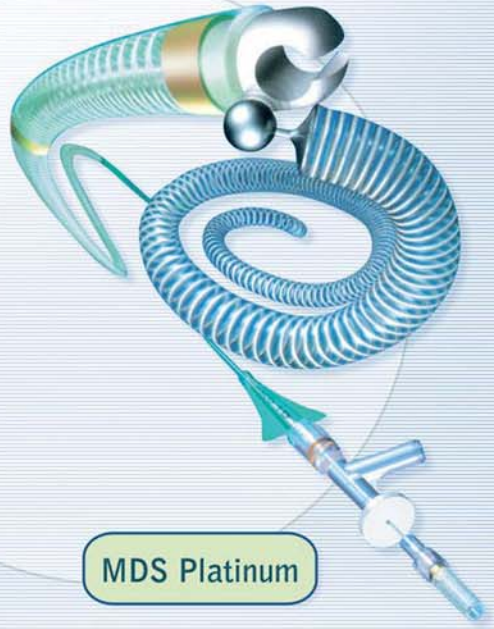
The Lock on Technology

Polaris™ 5.5 Spinal System

Biomet Polska Sp. z o.o.
04-501 Warszawa, ul. Płowiecka 75
Tel. +48 22 509 87 00
www.biomet.pl

BALT

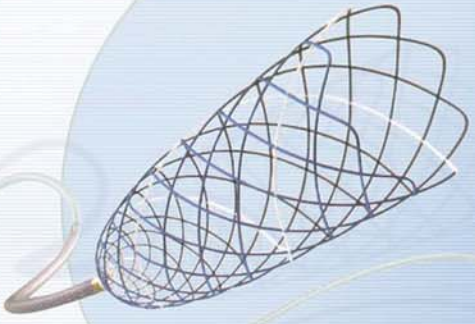
Gold balon



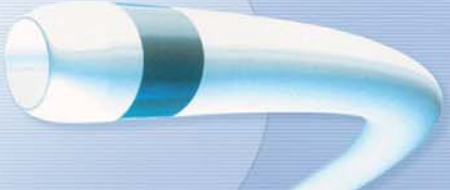
MDS Platinum

Vasco

Sorcerer-007"



Leo+



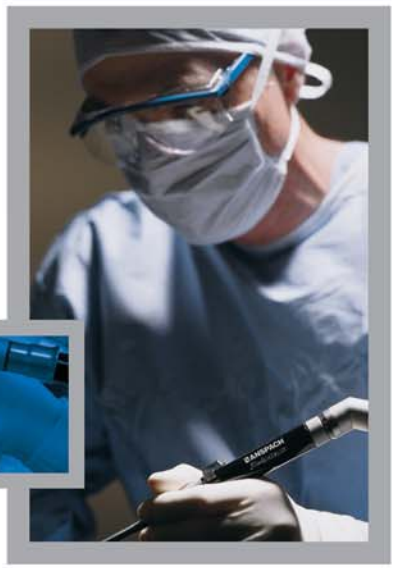
Baltacci

BALTON®
PRODUCENT SPRZĘTU MEDYCZNEGO

BALTON
na rynku od
1980

ul. Modlińska 294, 03-152 Warszawa, Poland
tel. (22) 597 44 00 • faks (22) 597 44 44
e-mail balton@balton.pl • www.balton.pl

ANSPACH



Nowoczesna neurochirurgia

RABEA PEEK® - IMPLANT MIĘDZYTRZONOWY

IMC
IMPOMED CENTRUM

Bezpieczne rozwiązania

ATHLET® - IMPLANT TRZONU KRĘGOSŁUPA SZYJNEGO

CONKLUSIONS® - STABILIZATOR TRANSPEDIKULARNY KRĘGOSŁUPA PIERSIOWO-LĘDŹWIOWEGO

SIGNUS MEDIZINTECHNIK

TETRIS® - IMPLANT MIĘDZYTRZONOWY

IMPOMED CENTRUM
ul. Skrzyneckiego 38
04-563 Warszawa
Tel.: +48 22 812 48 41, fax: +48 22 812 92 56
e-mail: imc@impomed.com.pl

www.impomed.com.pl