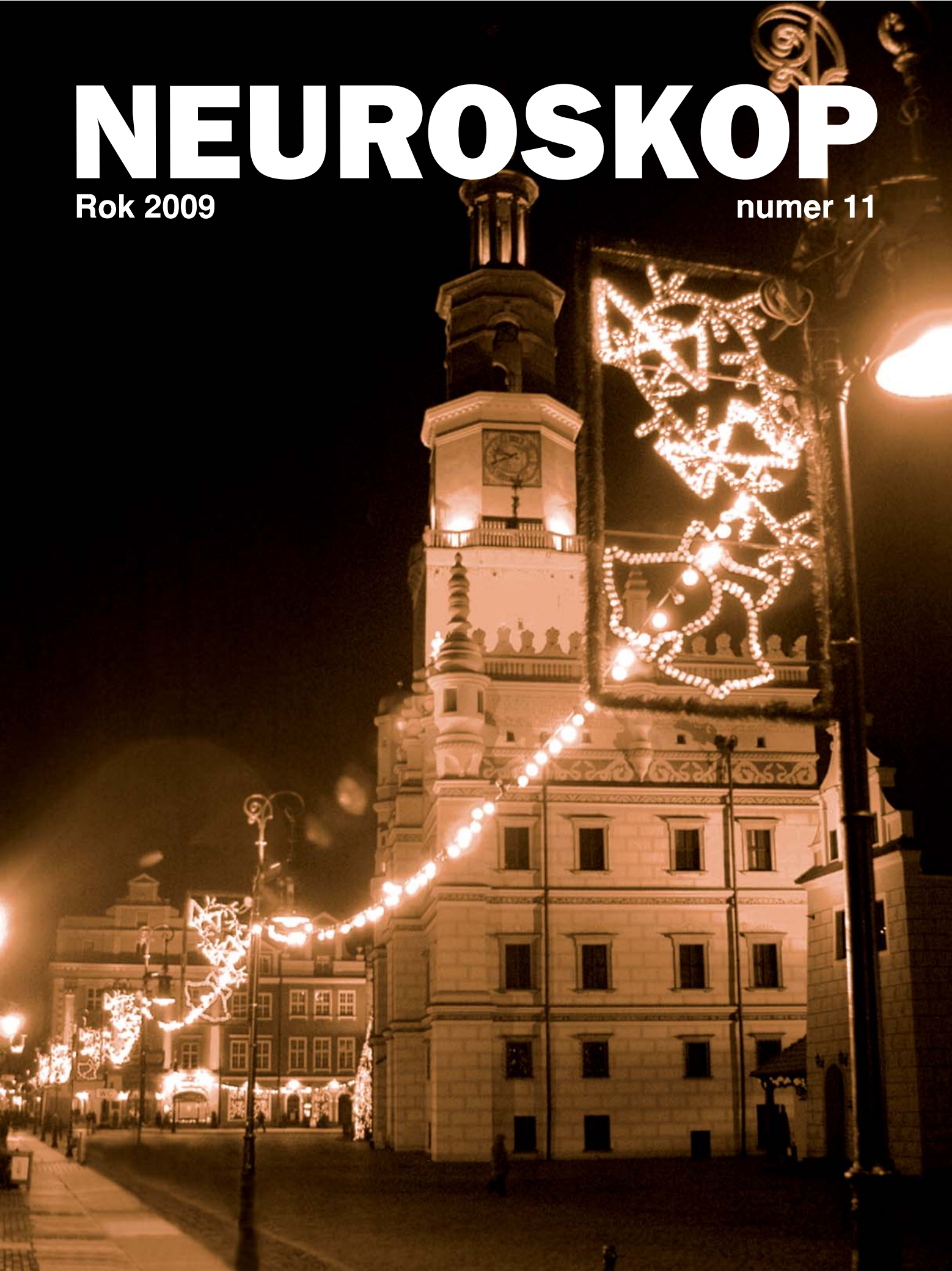


NEUROSKOP

Rok 2009

numer 11



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 • 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 Haftak
Prof. dr hab. med. Zdzisław Huber • Dr hab. med. Roman Jankowski
Prof. dr hab. med. Włodzimierz Jarmundowicz • Prof. dr hab. med. Ireneusz Kojder
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 • 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

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 2009

Spis treści

„O urazach głowy” Hipokratesa - pierwsza rozprawa neurochirurgiczna w historii	9
<i>Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Roman Jankowski, Bartłomiej Kopaczewski</i>	
Nierówność źrenic jako wyraz wgłobienia mózgu przez wcięcie namiotu.....	16
<i>Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Roman Jankowski, Jakub Moskal, Włodzimierz Liebert</i>	
Ostry krwiał nadzwyczajny jako powikłanie leczenia operacyjnego nieurazowych przewlekłych krwiał podzwyczajnych u osób młodych	25
<i>Zygmunt Siedlecki, Piotr Winkler, Wojciech Beuth</i>	
Parametry układu krzepnięcia krwi jako czynniki predykcyjne u pacjentów z pourazowymi krwiałami namóżgowymi leczonymi operacyjnie	29
<i>Piotr Guźniczak, Mikołaj Zaborowski, Adam Kałużny, Grzegorz Anczykowski</i>	
Wpływ plazmaferezy klasycznej na profil hemoreologiczny u pacjentów z chorobami układu nerwowego. Badanie pilotażowe.....	34
<i>Piotr Kowal, Anna Marcinkowska-Gapińska, Andrzej Kędzierski, Izabela Siemieniak, Stanisław Czekalski, Wojciech Kozubski</i>	
Próba oceny wpływu magnetostymulacji na obraz termograficzny kończyn górnych.....	37
<i>Anna Marcinkowska-Gapińska, Piotr Kowal</i>	
Próba oceny zmian hemoreologicznych w grupie pacjentów z niemymi klinicznie ogniskami niedokrwienia mózgu.....	41
<i>Piotr Kowal, Izabela Siemieniak, Anna Marcinkowska-Gapińska</i>	
Przypadki rzadkich guzów mózgu o lokalizacji wewnątrzkomorowej.....	44
<i>Jakub Moskal, Tomasz Majewski, Ryszard Żukiel, Janusz Szymaś, Stanisław Nowak</i>	
Guzy tylnej jamy czaszki w materiale Oddziału Neurochirurgii Dziecięcej w Poznaniu.....	52
<i>Krzysztof Jarmusz, Katarzyna Nowakowska, Krzysztof Strzyżewski, Bogna Kaźmierczak</i>	
Leczenie chirurgiczne nadzwyczajnych przerzutów do mózgu	59
<i>Włodzimierz Liebert, Tomasz Blok, Piotr Czyżewski, Janusz Szymaś, Jakub Moskal</i>	
Rola cytokin w dzisiejszej neuroonkologii.....	64
<i>Łukasz Zadka</i>	
Małe cytoplazmatyczne RNA w układzie nerwowym ssaków	67
<i>Katarzyna Rolle, Magdalena Kozłowicz, Monika Piwecka, Stanisław Nowak, Ryszard Żukiel, Jan Barciszewski</i>	
Czynniki prognostyczne i zalecenia terapeutyczne u chorych z przerzutami nowotworowymi do kręgosłupa.....	77
<i>Bartłomiej Kopaczewski, Roman Jankowski, Stanisław Nowak</i>	
Pierwotne nowotwory kostne kręgosłupa	86
<i>Roman Jankowski, Janusz Szymaś, Stanisław Nowak, Ryszard Żukiel, Bartosz Sokół</i>	
Zespół Wallenberga u chorego z rozwarstwieniem tętnicy kręgosłupowej	104
<i>Jarosław Wronka, Mieczysław Krawczyk, Robert Juszkat, Piotr Sosnowski</i>	

WYDZIAŁ LEKARSKI

Zastosowanie abciximabu w leczeniu ostrej zakrzepicy naczyń tętniczych u chorych leczonych metodą embolizacji wewnątrznaczyniowej z powodu tętniaków wewnątrzczaszkowych	108
<i>Robert Juszkat, Stanisław Nowak, Tomasz Majewski, Anna Zarzecka, Włodzimierz Liebert, Jakub Moskal</i>	
Tętniak nawrotowy po dwukrotnym leczeniu neurochirurgicznym skutecznie embolizowany za pomocą odczepianych spiral platynowych	116
<i>Robert Juszkat, Stanisław Nowak, Tomasz Majewski, Anna Zarzecka, Jakub Moskal</i>	
Zastosowanie skal klinimetrycznych w profilaktyce, diagnostyce oraz prognozowaniu przebiegu udaru mózgu	120
<i>Agnieszka Hellmann, Radosław Kaźmierski</i>	
Ocena wpływu destabilizacji ciśnienia atmosferycznego na występowanie krwawienia podpajęczynówkowego z tętniaków o różnej wielkości	144
<i>Magdalena Anna Błaszak, Robert Juszkat, Stanisław Nowak, Włodzimierz Paprzycki</i>	
Analiza danych literaturowych dotyczących rehabilitacji chorych w stanie wegetatywnym.....	148
<i>Sławomir Michalak, Wojciech Solski</i>	
Emil von Behring - stażysta w Twierdzy Poznań i początki jego pracy naukowej	160
<i>Sławomir Michalak</i>	

Contents

Hippocrates: "On Injuries of the Head" - first neurosurgical dissertation in the history	9
<i>Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Roman Jankowski, Bartłomiej Kopaczewski</i>	
Pupils inequality as a spectacular symptom of a transtentorial cerebral herniation	16
<i>Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Roman Jankowski, Jakub Moskal, Włodzimierz Liebert</i>	
Acute epidural haematoma as a complication of surgical treatment of nontraumatic chronic subdural haematoma in young persons	25
<i>Zygmunt Siedlecki, Piotr Winkler, Wojciech Beuth</i>	
Coagulation parameters as predictive factors in patients with posttraumatic intracranial extracerebral hematomas treated surgically	29
<i>Piotr Guźniczak, Mikołaj Zaborowski, Adam Kałużny, Grzegorz Anczykowski</i>	
Influence of classical plasmapheresis on hemorheological profile of patients with neurological disorders. Preliminary study.	34
<i>Piotr Kowal, Anna Marcinkowska-Gapińska, Andrzej Kędzierski, Izabela Siemieniak, Stanisław Czekalski, Wojciech Kozubski</i>	
The influence of alternating magnetic field stimulation on the results of thermographic examination	37
<i>Anna Marcinkowska-Gapińska, Piotr Kowal</i>	
Estimation of hemorheological changes in patients with clinically silent foci of cerebral ischemia	41
<i>Piotr Kowal, Izabela Siemieniak, Anna Marcinkowska-Gapińska</i>	
Cases of uncommon cerebral tumors localized intraventricularly	44
<i>Jakub Moskal, Tomasz Majewski, Ryszard Żukiel, Janusz Szymaś, Stanisław Nowak</i>	
Tumors of posterior fossa in material of Pediatric Neurological Surgery in Poznań	52
<i>Krzysztof Jarmusz, Katarzyna Nowakowska, Krzysztof Strzyżewski, Bogna Kaźmierczak</i>	
Surgical treatment of supratentorial brain metastases	59
<i>Włodzimierz Liebert, Tomasz Blok, Piotr Czyżewski, Janusz Szymaś, Jakub Moskal</i>	
The role of cytokines in neurooncology nowadays	64
<i>Łukasz Zadka</i>	
Small cytoplasmatic RNA in mammalian nervous system	67
<i>Katarzyna Rolle, Magdalena Kozłowicz, Monika Piwecka, Stanisław Nowak, Ryszard Żukiel, Jan Barciszewski</i>	
Prognostic factors and therapeutic recommendations in patients with metastasis of the spine	77
<i>Bartłomiej Kopaczewski, Roman Jankowski, Stanisław Nowak</i>	
Primary tumors of the bony spine	86
<i>Roman Jankowski, Janusz Szymaś, Stanisław Nowak, Ryszard Żukiel, Bartosz Sokół</i>	
Wallenberg syndrome after dissection of the vertebral artery	104
<i>Jarosław Wronka, Mieczysław Krawczyk, Robert Juszkat, Piotr Sosnowski</i>	

SECTION OF MEDICAL SCIENCES

Abciximab application in acute cerebral artery thrombosis treatment among patients treated endovascularly due to intracranial aneurysms.....	108
<i>Robert Juszkat, Stanisław Nowak, Tomasz Majewski, Anna Zarzecka, Włodzimierz Liebert, Jakub Moskal</i>	
Aneurysm recurrence after neurosurgery efficiently embolized with platinum coils.....	116
<i>Robert Juszkat, Stanisław Nowak, Tomasz Majewski, Anna Zarzecka, Jakub Moskal</i>	
The application of clinical score scales to prevention, diagnostics and prognosis of stroke.....	120
<i>Agnieszka Hellmann, Radosław Kaźmierski</i>	
Influence of atmospheric pressure changes on aneurysmal sah	144
<i>Magdalena Anna Błaszak, Robert Juszkat, Stanisław Nowak, Włodzimierz Paprzycki</i>	
The analysis of publications on rehabilitation of patients with vegetative state	148
<i>Sławomir Michalak, Wojciech Solski</i>	
Emil von Behring - resident in Festung Posen and his early research	160
<i>Sławomir Michalak</i>	

„O urazach głowy” Hipokratesa - pierwsza rozprawa neurochirurgiczna w historii

Hippocrates: “On Injuries of the Head” - first neurosurgical dissertation in the history

Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Roman Jankowski, Bartłomiej Kopaczewski

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

Streszczenie

Przekonanie Hipokratesa o tym, że choroby nie są spowodowane przez bogów lub duchy ale wynikają z przyczyn naturalnych zmieniło grecką medycynę. Medycyna hipokratejska podkreśla znaczenie badania pacjenta, które obejmuje zebranie wywiadu, obejrzenie i skontrolowanie rany poprzez jej palpację aby ustalić właściwy sposób leczenia. Wiedza starożytnych na temat anatomii, fizjologii i leczenia urazów układu nerwowego przedstawia stan i ewolucję „neurochirurgii” w ówczesnym świecie. Praca Hipokratesa „O urazach głowy” zawiera opis różnych rodzajów złamań kości czaszki i zalecenia odnośnie ich leczenia w tym wskazania do trepanacji i niebezpieczeństwa z nią związane. Rozprawa „O urazach głowy” pozwala na zrozumienie rozwoju i stanu współczesnej neurochirurgii.

Summary

Hippocrates changed the line of Greek medicine with his conviction that disease was not caused by gods or spirits but was the effect of natural reasons. Hippocratic medicine emphasizes the examination of a patient, which includes understanding a patient's medical history, observing and inspecting the wound, and palpating the wound to establish a proper treatment. The ancient knowledge of anatomy, physiology, and therapy illustrates the state and evolution of “neurosurgery” in the classical world. Hippocrates, in his work *On Injuries of the Head*, described the different types of skull fractures and provided precise instructions as well as warnings about the use, and the dangers, of trepanation. The dissertation *On Injuries of the Head* is the work that truly sets the development and stage for modern-day neurosurgery.

Słowa kluczowe: uraz czaszkowo-mózgowy, Hipokrates, trepanacja

Key words: craniocerebral trauma, Hippocrates, trepanation

Poglądy lekarzy hipokratejskich przetrwały do naszych czasów w postaci około 60 traktatów napisanych w 5 i 4 stuleciu p.n.e. przez licznych autorów.

Prace te zawierały wiele istotnych tematów, jak inicjacja medyczna, etiologia chorób, uzasadnienie praktykowania medycyny jako sztuki, wyjaśnienie humoralnego podejścia do medycyny, wpływ klimatu i miejsca urodzenia na zdrowie, właściwe praktykowanie medycyny, a także omówienie urazów głowy i kręgosłupa (6, 7, 8, 9). Traktaty te zostały zebrane w Alexandrii ok. 280 r.p.n.e. (prawie 100 lat po śmierci Hipokratesa) jako Corpus Hippocraticum względnie jako Opera Omnia (3, 5).

Pierwszy europejski manuskrypt „O urazach głowy” został napisany ok. 400 r. p.n.e. I chociaż autorstwo przypisywane jest Hipokratesowi, to jako lekarz nie napisałby rozprawy chirurgicznej, gdyż w owych czasach lekarze nie zajmowali się chirurgią (1). Wyższe warstwy społeczeństwa greckiego uważały, że praca ręczna powinna być w gestii rzemieślników a przecież „chirurg” wykonywał pracę ręczną (gr. cheir-ręka, ergon-praca) (2).

W 1849 r. Francis Adams, angielski lekarz, przetłumaczył hipokratejskie rozprawy na j. angielski, w tym „O urazach głowy” określając ją jako prawdziwą. Na tę opinię miało wpływ to, że niewiele zmieniła się od czasów hipokratejskich do początku XIX w. Natomiast manuskrypt Adamsa pochodził z XI w.n.e. i był kopią wykonaną w Konstantynopolu ok. 950 r.n.e. na podstawie oryginału Apolloniusa, który przepisał prace Hipokratesa w 75 r. p.n.e. Z kolei manuskrypt pochodzi z aleksandryjskich zbiorów Erasistratosa, który otrzymał manuskrypt ok. 270 r. p.n.e. (2, 4).

O urazach głowy. Hippocrates.

(Tłumaczenie z j.ang. wg Francis’a Adams’a, który tekst grecki przełożył na angielski).

<http://ebooks.adelaide.edu.au/h/hippocrates/head/index.html>

Część I

Głowy ludzkie w żaden sposób nie są podobne jedna do drugiej, a szwy kostne czaszki nie u wszystkich ludzi utworzone są w ten sam sposób. Z tego powodu ktokolwiek ma część wystającą (prominencja) w przedniej części głowy (przez część wystającą uważana jest zaokrąglona część kości, która wysunięta jest naprzód ponad resztę kości) u niego szwy głowy przybierają formę greckiej litery tau, T, z tej przyczyny głowa ma krótszą linię biegnącą poprzecznie do prominencji, a druga linia biegnie przez środek głowy kierując się do szyi. Ale jeżeli ktokolwiek ma prominencję w tylnej części głowy, to u niego szwy są zbudowane w całkowicie innej formie w porównaniu do poprzedniej. W tym przypadku krótka linia przebiega do przodu od prominencji, podczas gdy dłuższa biegnie podłużnie do czoła. Ale ktokolwiek ma prominencję zarówno z przodu i z tyłu głowy, to u niego szwy przypominają grecką literę eta, E,: w tych przypadkach długie linie litery przebiegają poprzecznie przed każdą prominencją podczas gdy krótka linia przebiega przez środek i kończy się w długich liniach. Ale gdy ktoś nie ma prominencji na jednej z dwojga części głowy wtedy jego szwy przypominające grecką literę chi, X,: jedna z linii przechodzi poprzecznie do skroni, podczas gdy druga biegnie wzdłuż środka głowy. Kość na środku głowy jest podwojona, twardsza, bardziej zbita w górnej części, przy czym związana jest ze skórą i niższą częścią kości, która jest powiązana z oponą (dura mater) a od najniższej do najwyższej warstwy stopniowo staje się bardziej miękka i mniej zbita aż przechodzi w diploe. Śródkoście jest bardziej porowatą, miękką i bardziej jamistą częścią kości. Ale cała kość głowy, z wyjątkiem małej części w okolicach najwyższej i najniższej, jest jak gąbka – zawiera wiele treści soczystej i mięsistej. Jeżeli ktoś będzie pocierał ją palcami, krew wówczas z niej wypłynie. Są więc w kości pewne bardzo cienkie i wydrążone naczynia wypełnione krwią. Zatem tak jest w odniesieniu do twardości, miękkości i porowatości.

Część II

Z uwagi na grubość i cienkość, najcieńszą i najsłabszą okolicą całej głowy jest część wokół punktu bregma a kość tam ma najmniejsze, najsłabsze i najcieńsze powłoki oraz największa część całego mózgu w tej części głowy znajduje swoje umiejscowienie. Stąd tak się dzieje, że jeżeli ktoś doznaje podobnych lub mniejszych ran głowy i od podobnego narzędzia, to kość czaszki jest bardziej stłuczona, połamana, wgłębiona (hedra) a rany te są bardziej zagrażające życiu i trudniejsze do leczenia, a w porównaniu do ran innych okolic głowy trudniej utrzymać ofiarę przy życiu. Z powodu doznania podobnych lub nawet mniejszych ran człowiek może umrzeć w krótszym okresie czasu niż z powodu dozna-

nych ran w innych okolicach głowy. Z tego powodu, że mózg wokół bregma jest dotknięty szybciej i mocniej każdym nieszczęściem, które może wydarzyć się w powłokach lub kości; dlatego, że mózg wokół bregma jest w największej ilości ale też pokrywa go najcieńsza kość i minimalna ilość mięsa. Z innych części głowy najsłabsza jest w okolicy skroni; spowodowane to jest połączeniem dolnej szczęki z czaszką a w połączeniu występuje ruch do góry i do dołu jak to jest w stawie; narząd słuchu jest blisko tej okolicy; dalej głęboko osadzone i ważne żyły przebiegają wzdłuż skroni. Ale cała kość głowy poza szczytem i uchem jest mocniejsza niż cała przednia część, i sama kość ma nad sobą większe i grubsze pokrycie mięsem.

Dzięki temu w następstwie narażenia na podobne lub większe urazy, zadane narzędziami takimi samymi lub większymi, kość jest mniej narażona na złamanie i wgłobienie niż gdzie indziej; w przypadkach śmiertelnych obrażeń pacjenci żyją dłużej jeżeli rana jest w tylnej części głowy niż gdzie indziej; również ropienie wytwarza się dłużej i po dłuższym czasie przechodzi z kości do mózgu dzięki grubszej kości, poza tym jest mniej mózgu w tej części głowy. Więcej osób, które doznają urazu w tylną część głowy uchodzi nieszczęściu w porównaniu z tymi, którzy doznają urazu w zakresie przedniej części głowy. W śmiertelnych przypadkach ludzie przeżywają dłużej w zimie niż latem, niezależnie od części głowy w której rana się znajduje.

Część III

Gdy wgłobienie od ostrej lub lekkiej broni ma miejsce w kości bez szczeliny, stłuczenia lub wgniecenia do wewnątrz (co ma miejsce zarówno w przedniej jak i tylnej części głowy), a śmierć kiedy wystąpi nie jest właściwie tym spowodowana. Szew uwidacznia się w ranie, kiedy kość jest naga, w jakąkolwiek część głowy rana została zadana, najsłabszym punktem głowy aby oprzeć się uderzeniu lub zranieniu bronią, kiedy zranienie wymierzone jest dokładnie w sam szew; ale jeszcze bardziej szczególnie jeżeli ma miejsce w okolicę bregma w najsłabszej części głowy, i szwy są usytuowane obok rany i broń uderza w same szwy.

Część IV

Kość w głowie jest narażona w różny sposób i jest wiele odmian w każdym z tych sposobów złamań: kiedy uszkodzona kość złamie się, w kości obejmującej szczelinę, stłuczenie występuje w tym miejscu gdzie kość jest złamana; z uwagi na narzędzie które łamie kość stłuczenie jest większe lub mniejsze zarówno w złamaniu jak i kości otaczającej złamanie. To jest pierwszy sposób. Ale są wszystkie możliwe odmiany szczelin, dlatego niektóre z nich są delikatne, i tak bardzo delikatne, że

mogą być nierozpoznane, albo bezpośrednio po urazie, albo podczas okresu w którym powinny być stwierdzone z korzyścią dla chorego. Niektóre z tych szczelin są grubsze i szersze, a niektóre z nich są bardzo szerokie. Niektóre z nich rozciągają się na większą, a niektóre z nich na mniejszą odległość. Niektóre z nich są bardziej proste, mało tego, całkowicie proste; niektóre są bardziej krzywe i w znacznym stopniu zakrzywione. Niektóre są głębokie, przechodząc ku dołowi i przez całą kość; niektóre są w mniejszym stopniu głębokie i nie penetrują przez całą kość.

Część V

Poza tym kość może być stłuczona i pozostaje w swoim naturalnym stanie, bez żadnych złamań, to jest drugi sposób (typ). Występuje tam wiele różnych stłuczeń, w mniejszym lub większym stopniu, o większej głębokości tak, że nawet obejmują całą kość lub mają mniejszą głębokość. Ale nie jest możliwe rozpoznanie ich różnorodności oglądaniem, tak więc określenie ich formy i rozległości jest widoczne dla oczu jeżeli inne nieszczęście tego rodzaju ma miejsce, i bezpośrednio po urazie kość rzeczywiście zostaje potłuczona, podobnie jak w przypadku pewnych złamań odległych od siedliska urazu.

Część VI

Złamana kość jest czasami obniżona do wewnątrz od swojego naturalnego poziomu wzdłuż złamania, w innym razie może nie być obniżona; z tego powodu wgłębiona i odłamana część jest wepchnięta do wewnątrz a reszta kości pozostaje w swej naturalnej pozycji; zatem ten sposób złamania połączony jest z wgłębieniem. To jest trzeci sposób. Jest wiele odmian wgłobień kości, więc mogą obejmować mniejszy lub większy zakres kości i mogą być albo bardziej głębokie lub mniej, względnie bardziej powierzchowne.

Część VII

Kiedy wgłębienie lub wgłobienie od oręża ma miejsce w kości to może być złamanie połączone z nim, ustanowione złamanie, stłuczenie koniecznie musi być z tym połączone, w większym lub mniejszym zakresie obejmując miejscu wgłobienia i złamania. To jest czwarty sposób. Może być wgłębienie lub nacięcie (zabkowanie) kości, wzdłuż stłuczenia w otaczającej kości, ale bez żadnego złamania ani w miejscu wgłobienia, ani w miejscu stłuczenia zadany przez broń. Poza tym karbowanie wywołane przez broń ma miejsce w kości i jest nazwane wgłobienie (hedra), kiedy kość pozostaje w swoim naturalnym stanie, z powodu broni, która uderza w kość pozostawiając swoje piętno w części, w którą uderzyła. W każdym z tych sposobów mamy wiele odmian w odniesieniu do stłuczenia i złamania gdy oba towa-

rzyszą wgłobieniu lub gdy tylko jest stłuczenie jak to już oznajmiano, że jest wiele odmian stłuczenia i złamania. I wgłębienie lub nie, samo w sobie może być dłuższe lub krótsze, zagięte, proste, okrężne; wyróżniamy wiele odmian tego typu, zgodnie z kształtem broni; one mogą być mniej lub bardziej głębokie, wąskie lub szerokie lub nadzwyczajnie szerokie. Kiedy w części jest szczelina, ta szczelina lub karb występujące w kości, jakiegokolwiek długości lub szerokości, jest to hedra, a jeżeli inne kości otaczające szczelinę pozostają w swoim naturalnym położeniu nie zmierzając do wewnątrz; w takim przypadku byłoby to obniżeniem a nie dłuższym wgłębieniem.

Część VIII

Kość może doznać urazu w różnych częściach głowy, z tego powodu osoba, która doznała rany kość zostaje obnażona. To jest piąty sposób. Dla tego to nieszczęścia, kiedy wystąpi, nie ma lekarstwa; kiedy nieszczęście to ma miejsce nie ma sposobu ustalenia jakimś badaniem dla czego lub nie pojawiło się, lub w której części głowy.

Część IX

Wśród tych rodzajach złamań następujące wymagają trepanowania: stłuczenia, bez względu na to czy kość jest naga czy też nie; szczeliny gdy są widoczne lub nie. Jeżeli wgłębienie (hedra) spowodowane orężem ma miejsce w kości i temu towarzyszy złamanie oraz stłuczenie, a nawet tylko samo stłuczenie bez złamania, będące połączone z wgłębieniem to wymagane jest trepanowanie. Kość obniżona ze swojej pozycji, rzadko wymaga trepanowania najwyżej wtedy gdy są bardziej wgłobione i złamane wymagają trepanowania; ale ani wgłobienie (hedra) bez złamania i bez stłuczenia nie wymagają trepanacji; ani też wcięcia poza wielkimi i szerokimi, a postępowanie we wcięciu lub hedra jest takie samo.

Część X

Na pierwszym miejscu należy zbadać rannego, w której części głowy rana jest umiejscowiona, czy jest w mocniejszej czy słabszej części głowy; określić położenie włosów w stosunku do rany, czy one zostały ścięte przez narzędzie i weszły do rany; a jeżeli tak, powinieneś stwierdzić, że kość dotyczy ryzyko obnażenia z mięsa i doznała jakiegoś urazu spowodowanego bronią. Te rzeczy można ocenić badając z pewnego oddalenia i przed położeniem rąk na człowieka; poprzez bliskie badanie powinieneś starać się jasno określić czy kość jest obnażona z mięsa czy nie; czy obnażona kość jest widoczna dla oczu, to może być wystarczające, ale inaczej inne badanie musi być zrobione dla części zdrowej.

I jeżeli znajdziesz kość obnażoną z mięsa i nie zabezpieczoną od rany, to musisz najpierw ocenić stan kości i rozległość wyrządzonej szkody oraz jakiego rodzaju

pomocy trzeba udzielić. Powinieneś dowiedzieć się od zranionej osoby jak i w jaki sposób doznała urazu; jeżeli nie jest to oczywiste to czy kość doznała urazu, czy nie, co będzie nadal niezbędne gdy kość jest obnażona dowiedzieć się jak i w jaki sposób rana powstała; od kiedy stłuczenia i złamania istnieją w kości, jeżeli nie jest to jasne wtedy musisz najpierw ustalić to na podstawie odpowiedzi pacjenta czy lub nie kość doznała jakiegoś urazu i wtedy określić naturę przypadku przez słowo i spisanie, z wyjątkiem sondowania. Przez sondowanie nie odkryjemy czy kość doznała jakiś urazów, czy nie; ale sondowanie odkryje nam karbowanie wywołane bronią, i czy kość jest obniżona od swojej normalnej pozycji oraz czy kość jest mocno złamana; wszystko to może być również ukazane z pomocą oczu.

Część XI

I kość doznaje złamania albo tak delikatnie, że nie jest to widoczne, albo takiego, że jest to oczywiste i stłuczeń, które są niewidoczne, obniżenia od jej naturalnej pozycji szczególnie kiedy jedna osoba jest w sposób zamierzony zraniona przez inną lub nie, a uderzenie lub uraz zadane jest z wyższego miejsca lub narzędzie w rękę, użyte poprzez rzucenie względnie uderzenie, jest potężnej natury oraz jeżeli silniejsza osoba rani słabszą. Spośród tych, którzy zostają ranni, w części sąsiadujące z kością lub w samą kość, w następstwie upadku ten, który upada z wyższego miejsca na bardzo twardy i tępy obiekt jest w większym niebezpieczeństwie doznania złamania i stłuczenia kości oraz wgniecenia kości w stosunku do jej naturalnej pozycji; przy czym ten spadający na bardziej równy grunt, lub na bardziej miękki obiekt prawdopodobnie dozna mniejszego obrażenia kości, lub może nie doznać urazu. Z tych narzędzi, które spadają na głowę, raniąc części wokół kości, lub samą kość te, które spadają z bardzo wysokich miejsc raniąc kogoś niższym poziomie, z którym osoba zderza się, a który jest w tym bardzo twardy, bardzo tępy i bardzo ciężki będąc jednocześnie mniej lekki, ostry i miękki, to takie narzędzie może przyczynić się do złamania i stłuczenia kości. I jest bardzo niebezpieczne, że kość może doznać takiego urazu w takich okolicznościach, kiedy rana jest bezpośrednio i prostopadle do kości, kiedy uderzenie zadane zostaje ręką lub poprzez rzucenie, lub kiedy jakiś przedmiot upada na kogoś, lub kiedy doznaje urazu przez upadek lub w jakikolwiek sposób kość zostaje bezpośrednio uszkodzona przez jakieś narzędzie. Ten oręż, który spada skośnie jest mniej zdolny do spowodowania złamania, stłuczenia lub wgłobienia kości, nawet kiedy kość jest obnażona z mięsa, stąd w niektórych z tych ran zadanych kości nie dochodzi do obnażenia z mięsa. Te narzędzia zazwyczaj wywołujące złamania w kości, które są widoczne lub nie, stłuczenia,

i wewnętrzne wgłobienia kości, które są okrągłe, kuliste, gładkie na wszystkich bokach, tępe, wielkie i twarde, a taki oręż powoduje zasinienie, ucisk oraz rozdziera mięso; rany zadane przez takie narzędzia, skośne lub koliste, są bardziej okrągłe i bardziej skłonne do ropienia, tworzenia wydzieliny, i potrzebują dłuższego czasu do oczyszczenia, stąd mięso, które jest zasinione i rozdarte musi koniecznie zropieć i zostać odrzucone.

Natomiast broń o podłużnym kształcie będąca najczęściej słaba, ostra i lekka bardziej penetruje mięso niż powoduje jego zasinienie, co dotyczy też kości, takie narzędzia mogą powodować wgłobienie i wcięcie (dlatego, że wgłobienie i wcięcie są podobnymi zdarzeniami), ale broń o tym opisie nie powoduje ani stłuczeń, ani złamań, ani wgłobienia do wnętrza.

Poza wyglądem kości, który można ocenić przez badanie wzrokiem, powinieneś też zapytać o wszystkie szczegóły (objawy mniejszego lub większego urazu), czy osoba która doznała zranienia była ogluszona, czy ciemność była rozlana przed jej oczyma, czy miała zawroty głowy oraz czy upadła na ziemię.

Część XII

Gdy zdarzy się, że kość zostanie ogołocoła z mięsa przez oręż lub gdy rana znajduje się ponad szwami, to trudno jest odróżnić wgłobienie spowodowane bronią, co jest łatwo rozpoznawalne w innych częściach kości, czy istnieje czy nie, a szczególnie gdy wgłobienie jest umiejscowione w samych szwach. Ponieważ szwy są bardziej nierówne niż reszta kości, która przy okazji została dotknięta urazem, to nie jest jasne co jest szwem a co śladem wywołanym narzędziem, chyba że wgłobienie jest znacznych rozmiarów. Złamanie w większości jest połączone z wgłobieniem, kiedy występuje w szwach; to złamanie jest trudniejsze do rozróżnienia, gdy kość jest uszkodzona z tego względu, jeżeli wystąpi złamanie to będzie usytuowane w większej części w szwie. Pomimo, że kości czaszki są podatne na złamanie i uszkodzenie z powodu ich naturalnego w tym miejscu osłabienia oraz porowatości, oraz z powodu szwu mogącego łatwo ulec rozerwaniu i uszkodzeniu, to jednak inne kości sąsiadujące ze szwem pozostają niezłamane, ponieważ są silniejsze niż szew.

Złamanie występujące w szwie powoduje także rozluźnienie szwu i nie jest łatwo rozróżnić czy kość jest złamana i uszkodzona przez wgłobienie wywołane działaniem broni na szew, lub od stłuczenia kości w szwach, ale jest wciąż bardziej trudne do wykrycia złamanie połączone ze stłuczeniem. Szwy mające kształt szczelin, umykają postrzeganiu i wzrokowi lekarza, jako będące bardziej nierówne niż reszta kości chyba, że kość ulega wcięciu i wgłobieniu (ponieważ cięcie i wgłobienie są tymi samymi rzeczami).

Ale jest niezbędnym, jeżeli rana wystąpiła w miejscu szwu i broń naruszyła kość oraz części wokół, stwierdzenie rodzaju urazu jakiemu została poddana kość. Dla osoby zranionej tak samo lub znacznie mniej rozlegle, przez broń tej samej jakości i wielkości, a nawet znacznie mniejszej, zadany uraz będzie wiele większy, jeżeli uderzenie będzie w szew, niż jeżeli gdzieś obok. I wiele z nich wymaga trepanacji, ale nie możesz stosować trepana w miejscu szwu, tylko na sąsiadującą kość.

Część XIII

Oдноśnie leczenia urazu głowy i sposobu rozpoznawania urazów kości, które nie są widoczne, moja opinia jest następująca: na ranę głowy nie powinieneś stosować niczego płynnego, nawet wina, chyba że bardzo mało, ani kataplazmy, nie prowadź leczenia kompresami, ani nie używaj materiałów wchłaniających ani bandaży na owrzodzenia na głowie, chyba że znajduje się na czole w części pozbawionej włosów, lub koło oczu czy brwi, to te rany wymagają okładów i bandaży bardziej niż na innych częściach głowy. Na pozostałej części głowy gdziekolwiek usytuowane rany stają się zapalne i obrzęknięte, co powoduje dopływ krwi z otaczających części. Nie możesz stosować okładów i bandaży na przednią część głowy za każdym razem, bo gdy zapalenie się zatrzyma a obrzęk ustąpi powinieneś zrezygnować z okładów i bandaży. Ranę w innej części głowy nie należy leczyć kompresami, bandażami lub okładami gdy wymaga nacięcia. Musisz wykonać nacięcie ran umiejscowionych na głowie lub czole ilekroć widoczna jest kość, która doznała urazu wskutek uderzenia, a rana nie jest wystarczająco długa i szeroka dla umożliwienia zbadania kości tak, aby można było zobaczyć jakich krzywd ona doznała od uderzenia, jaka jest natura urazu, jak wielka część mięsa uległa stłuczeniu, czy kość doznała jakiegoś urazu, względnie nie jest uszkodzona; одноśnie leczenia co jest z raną i z mięsem, oraz czego wymaga uraz kości. Opisywane tutaj owrzodzenia wymagają nacięcia; a jeżeli kość jest pozbawiona mięsa i posiada wgłębienie dalece skośne to nacinaamy jamę tam, gdzie lekarstwo nie może łatwo penetrować a gdzie lekarstwo powinno być; rany, które mają skłonności bycia okrągłymi lub wgłębionymi jak w większości innych podobnego kształtu powinny mieć wykonane nacięcia podwójne wzdłuż kręgu, zgodnie z figurą człowieka, tak aby ranę wydłużyć. Nacięcia mogą być czynione bezkarnie w innych częściach głowy, za wyjątkiem skroni i tuż powyżej, gdzie żyła przebiega przez skroń, w której to okolicy nie należy dokonywać nacięcia. Gdy konwulsje chwytają osobę w ten sposób leczoną; jeżeli nacięcie było w lewej skroni, to drgawki chwytają prawą stronę; a jeżeli nacięcie było w prawej skroni, to konwulsje mają miejsce po lewej stronie.

Część XIV

Kiedy zastaniesz otwartą ranę głowy spowodowaną ogołoceniem kości z mięsa, gdy chcesz ustalić czy kość została, lub nie, uszkodzona przez uderzenie, wtedy musisz wykonać nacięcie proporcjonalne do wielkości rany i tak duże, jak to uznasz za niezbędne. Czyniąc nacięcie musisz oddzielić mięso od kości, gdzie jest złączona z błoną (pericranium?) i z kością, a wtedy wypełnić całą ranę materiałem, który rozciągnie ranę bardzo szeroko i możliwe jest, że następnego dnia pojawi się niewielki ból; wraz z kompresem zastosuj okład zawierający masę drobnej mąki utartej z octem lub gotowanej tak, aby stała się jak najbardziej kleista. Następnego dnia, po usunięciu okładu, dokonujesz badania kości w celu stwierdzenia jakiego doznała urazu, a jeżeli nie widzisz rany w kości, ani nie możesz odkryć jakich szkód kość doznała, ale narzędzie wydaje się penetrować do kości tak jakby była uszkodzona, to musisz zeszkrobać kość raspatorem na głębokość i długość proporcjonalną do szwu pacjenta, a także w kierunku poprzecznym, ze względu na złamania, które nie są widoczne i stłuczenia, których nie odkryto jako współistniejących z wgłobieniem kości. Poprzez zeszkrobienie odkrywasz uszkodzenia, które nie objawiły się inaczej. Jeżeli dostrzegasz wgłębienie pozostawione w kości wskutek uderzenia, musisz zeszkrobać samo wyszczerbienie i otaczające kości, żeby nic nie umknęło obserwacji, gdyż często się zdarza, że jest złamanie ze stłuczeniem, lub samo stłuczenie połączone z wyszczerbieniem. Kiedy zeszkrobiesz kość raspatorem i okaże się, że rana w kości wymaga operacji to nie odkładaj tego na trzy dni ale wykonaj zaraz, szczególnie gdy pogoda jest gorąca i jeżeli leczenie dopiero rozpoczynasz. Jeżeli podejrzewasz, że kość jest złamana lub stłuczona lub doznała obu tych urazów, sformułuj twój osąd na podstawie ciężkości rany i informacji od pacjenta, jako od osoby, której zadano ranę a poświadczającej, że zrobiła to inna osoba, niezwykle silnie, a broń, która zraniła była niebezpiecznego rodzaju i wtedy u tego człowieka pojawiły się zawroty głowy, ciemność przed oczyma, oszołomienie i pod wpływem tych okoliczności upadł na ziemię; - jeżeli w tych okolicznościach nie można odkryć czy kość została stłuczona, złamana lub oba naraz i nie możesz dojść prawdy to musisz rozpuścić czarną jak węgiel maść, a następnie wypełnić nią ranę i obłożyć płócienną szmatką nasączoną oliwą tworząc w ten sposób okład z bandażem; następnego dnia po wyczyszczeniu rany zeszkrobujesz kość raspatorem. I jeżeli kość nie jest zdrowa ale złamana i stłuczona to reszta kości, którą zeszkrobujesz będzie biała; natomiast złamanie i stłuczenie, nasiąknięte rozpuszczoną maścią, będą czarne a pozostała część kości pozostaje biała.

Teraz musisz zeszkrobać złamanie głębiej tam gdzie pojawiło się zaczernienie; i jeżeli w ten sposób usuniesz

szczelinę i spowodujesz jej zniknięcie, to możesz wtedy stwierdzić, że kość doznała stłuczenia bardziej lub mniej rozległego, które było przyczyną złamania znikającego po zeszkrobaniu; jest ono mniej niebezpieczne i ma mniejsze następstwa, gdy szczelina została usunięta. Ale gdy złamanie sięga głęboko i nie znika podczas zeszkrobania, to takie zdarzenie wymaga trepanacji. Ale przeprowadzając tę operację, musisz stosować również inne sposoby leczenia rany.

Część XV

Musisz mieć na uwadze, aby kość nie doznała jakich uszkodzeń od części z mięsem, jeżeli nie są odpowiednio leczone. Kiedy kość została spiłowana i w inny sposób pozbawiona mięsa, chociaż jest w tej chwili zdrowa, lub tylko wydaje się być taką, ale doznała jakiegoś uszkodzenia wskutek uderzenia, to może być niebezpieczeństwo jej ropienia (choć nie musi tak się wydarzyć), jeżeli mięso pokrywające kość będzie kiepsko leczone, a dotknie ją zapalenie to od tego pojawia się stan gorączki a zapalenie nasila się. Kość nabiera gorąca i zapalenia od otaczającego mięsa, z podrażnieniem, pulsowaniem oraz innymi szkodami, które są w samym mięsie i z tych powodów przechodzi w stan ropienia.

Jest złą rzeczą dla mięsa (ziarniny?) w owrzodzeniu gdy robi się wilgotne i gnijące, bo wymaga to długiego czasu do oczyszczenia. Niekiedy rana może ulec ropieniu bardzo szybko a wtedy części otaczające ranę będą mniej podatne na zapalenie i szybciej się oczyszczą; mięso porcięte i potłuczone przez uderzenie, może szybko ropieć i trzeba je usunąć. Oczyszczona rana musi być osuszona, wtedy rana będzie szybko ulegała zdrowieniu, a bez płynu zrasta się i nie ma w niej grzybicy rany. To samo odnosi się do błon otaczających mózg: po przecięciu kości i usunięciu jej z opon odsłaniasz je i musisz oczyścić opony i wysuszyć tak szybko jak to jest możliwe chyba, że znajdowały się w wilgotnym stanie przez znaczny czas i stały się nasiąknięte i obrzmiałe; dlatego gdy te rzeczy wydarzą się to istnieje niebezpieczeństwo zgonu.

Część XVI

Kawałek kości, który musi oddzielić się od reszty kości, w konsekwencji rany głowy, albo spowodowanej wgłobieniem (hedra) od uderzenia w kość, albo gdy w inny sposób doszło do obnażenia kości przez długi czas, ulega oddzieleniu głównie z powodu pozbawienia krwi. Z tego powodu kość wysycha i traci z czasem swoją krew a także przez stosowanie wielkich ilości różnych leków; do oddzielenia dojdzie szybko jeżeli lekarz wyczyści i osuszy ranę tak szybko, jak jest możliwe wraz z kawałkiem kości, czy to większym czy mniejszym. Ponieważ kawałek kości uległ szybkiemu wysuszeniu i przemianie, jak to było, w skorupę, jest najczęściej gotowy do oddzielenia od reszty

kości, która zachowuje swoją krew i żywotność; ta część pozostająca bez krwi i sucha, jest gotowa do odpadnięcia od tej, która zachowała swoją krew i jest żywa.

Część XVII

Gdy kawałki kości jak są wgłobione od ich naturalnej pozycji, albo odłamane lub odrąbane w znacznej wielkości, to związane są z mniejszym niebezpieczeństwem pod warunkiem, że zabezpieczone są opony; kości, które mają liczne i szerokie złamania stwarzają mniejsze niebezpieczeństwo i są łatwiejsze do usunięcia.

Nie możesz trepanować żadnej z nich, ani nie stwarzasz ryzyka próbując usunąć kawałki kości, zgodnie z ich tendencją do podnoszenia się, podnoszą się one, gdy „mięso” (ziarnina) wzrasta poniżej, a wzrasta ona od środka i części zdrowej, napierając na górną blaszkę będącą w stanie martwicy. Gdy „mięso” będzie wzrastać i podnosić się poniżej szybciej wraz z kawałkami kości, a któryś spowoduje ropienie rany to trzeba oczyścić jak najszybciej. Gdy obie blaszki kości, mam na myśli górną i dolną, są położone na oponie to rana leczona w ten sam sposób wkrótce zacznie się goić, a wgłobione kości szybko się podniosą.

Część XVIII

Kości dzieci są cieńsze i bardziej miękkie, z tego powodu zwierają więcej krwi (niż u dorosłych); są one porowate i gąbczaste, a nie zbite i twarde. Kiedy zostają zranione w podobnym lub mniejszym stopniu przez taką samą broń lecz nawet z mniejszą siłą, kości młodej osoby mogą łatwo i szybko zropieć, w krótszym czasie niż kości osoby starszej; a w wypadkach, które mogą okazać się fatalne młodsze osoby umierają wcześniej niż starsze. A gdy kość jest przykryta powłokami należy dojrzeć i spróbować określić, co nie jest tak oczywiste dla wzroku, oraz ustalić czy kość została złamana i stłuczona, lub tylko stłuczona; czy jest wgłębienie w kości, czy stłuczenie lub złamanie, względnie oba razem;

jeżeli kość doznała jakiegoś z tych urazów to musimy dać ujście dla krwi poprzez perforację kości małym trepanem, obserwując to z najwyższą ostrożnością, gdyż kość u młodych jest cieńsza niż u starszych osób.

Część XIX

Gdy osoba dozna śmiertelnej rany głowy, która nie może być wyleczona, ani jej życie zachowane, to możesz sformułować opinię o jego zbliżającym się zejściu, i przepowiedzieć co się wydarzy na podstawie rozwijających się kolejno objawów, które ta osoba doświadcza. Kiedy kość jest złamana lub rozszczepiona, lub stłuczona, albo uszkodzona w inny sposób, a gdy błędnie nie rozpoznano tego, a skądinąd nie zastosowano wymaganych zeszkrobania i trepanacji, ale zlekceważono ten przypadek jakby kość była zdrowa, zazwyczaj wystąpi gorączka,

tak w zimie jak i latem, a zwykle gorączka chwyta po 7 dniach. A gdy to się wydarzy to rana traci swoje barwy i rozwija się w niej zapalenie; staje się galaretowata i wygląda jak ukiszona, będąc ogorzałą i siną; kość robi się zgorzelowata, a tam gdzie przedtem była białą staje się czarną, w końcu blednie i jest blada. Ale gdy ropienie w niej jest daleko posunięte, to język pokrywa się małymi pęcherzykami i osoba ta mającąc umiera. W większej części przypadków konwulsje ogarniają inną stronę ciała; i tak w przypadku rany znajdującej się po lewej stronie drgawki ogarniają prawą stronę ciała; albo gdy rana jest po lewej stronie głowy – drgawki ogarniają prawą stronę ciała. Niektórzy stają się apoplektyczni. Stąd umierają oni przed upływem 7 dni, jeżeli jest lato; a przed czterema, jeżeli jest zima. Objawy te wykazują w ten sposób, czy rana była starsza czy zadana została niedawno. Gdy dostrzeżasz, że nadchodzi gorączka i towarzyszą jej niektóre z tych objawów, nie możesz się zniechęcać, ale naciąć kość do opon (meninx) lub zeszkrobać ją skrobaczką (raspatorem) (łatwo poddaje się wówczas przepiłowaniu lub zeszkrobaniu), ale możesz też zastosować inne leczenie, które wydaje ci się właściwe, jednak będąc uważnym na wszystkie okoliczności.

Część XX

Kiedy w jakieś ranie głowy, czy człowiek ten był trepanowany czy nie, ale kość została obnażona, czerwone i rumieniowate obrzmienie pokrywa twarz, obydwa oczy, lub tylko jedno z nich, a jeżeli obrzmienie staje się bolesne w dotyku, a przychodzą gorączka i osłabienie, a jeżeli rana wygląda dobrze, tak skóra jak i kość, a także części otaczające ranę, za wyjątkiem obrzmienia twarzy, i jeżeli obrzmienie nie może być łączone z jakimś błędem w postępowaniu, to musisz w takim przypadku podać lekarstwo, które usunie z jelit żółć; a po tym usunięciu gorączka odejdzie, obrzmienie ustąpi a pacjent poczuje się lepiej. Jednak podając lekarstwo musisz uważać na stan pacjenta.

Część XXI

W odniesieniu do trepanacji, kiedy zachodzi konieczność jej wykonania, to następujące szczególności powinny być znane. Jeżeli leczysz ten przypadek od początku, nie musisz od razu przecinać kości w dół do opony, ponieważ nie jest właściwe, żeby opona pozostawała obnażona i wystawiona na uszkodzenie przez dłuższy czas, gdyż w końcu ulegnie zagrzybieniu. Istnieje jeszcze inne niebezpieczeństwo, gdy przecinasz kość w dół do opony i usuwasz ją od razu, żeby w czasie piłowania nie zranić opony. Ale przy trepanowaniu, gdy mała część kości zostaje przepiłowana, a kość staje się ruchoma, to zaniechaj piłowania i pozwól kości odpaść samej. Kości która nie została całkowicie przecięta i części pozostałej po przecięciu żadna krzywda się nie przytrafi; pozostawiona

teraz część jest wystarczająco cienka. W innych przypadkach musisz przeprowadzić leczenie, które będzie odpowiednie dla rany. Podczas trepanowania musisz je często przerywać z powodu gorąca jakie powstaje w kości i przemywać zimną wodą. Ponieważ trepan rozgrzewa się przez kręcenie wokół, a także rozgrzewa i wysusza kość, przypala to i powoduje odpadanie większego kawałka kości w sąsiedztwie piłowania. A jeżeli chcesz przeciąć od razu do opony, i wtedy usunąć kość, to musisz też, w podobny sposób, często wyciągać trepan i moczyć go w zimnej wodzie. Ale jeżeli nie masz możliwości leczenia od początku, ale przejąłeś je od innego po jakimś czasie to musisz przeciąć kość od razu do opony ząbkowanym trepanem, a czyniąc tak trzeba często usuwać trepan i badać głębokość (z głębnikiem), wzdłuż traktu narzędzia. Gdy kość zostaje wkrótce przecięta, dowodząc, że nie było pod nią lub w niej ropy, a często spotykamy kość bardzo powierzchowną, szczególnie wtedy gdy rana znajduje się w tej części głowy gdzie kości są raczej cieńsze niż w innych okolicach. Ale musisz z uwagą wybrać miejsce do trepanowania oraz przekonać się, że w tym miejscu jest szczególnie gruba, a mając przygotowane narzędzie tam, gdzie często dokonywałeś badania i usiłowałeś podnieść kość poprzez poruszanie nią. Ale gdy używasz perforatora (trepana?), nie możesz przedostawać się do błony (opony), jeżeli operujesz przypadek, którym zajmujesz się od początku, to musisz pozostawić cienką łuskę kości, jak to opisano w procesie piłowania.

Piśmiennictwo

1. Altmann A.: Theory of climate. Aleph 2005, 5, 215-246
2. Chang A., Lad E.M., Lad S.P.: Hippocrates' influence on the origins of neurosurgery. Neurosurg Focus 2007, 23 (1), E9, 1-3
3. DeHart S.M.: Hippocratic Medicine and the Greek Body Image. Persp. Sci. 1999, 3, 349-382
4. Dimopoulos V.G., Machinis T.G., Fountas K.N., Robinson J.S.: Head injury management algorithm as described in Hippocrates "Peri ton en cephalic traumatou", Neurosurgery 2005, 57, 1303-1305
5. Fabre J.: Modern medicine and the Hippocratic doctors of ancient Greece. J. R. Soc. Med. 1998, 91, 161-163
6. Holowchak M. A.: Interpreting Dreams for Corrective Regimen: Diagnostic Dreams in Greco-Roman Medicine. J.Hist. Med. 2001, 56, 382-399
7. Martin G.: Was Hippocrates a beginner at trepanning and where did he learn? J. Clin. Neurosci. 2000, 7(6), 500-502
8. Stranjalis G., Singounas E.: Development of neurosurgery in Greece: past, present, and future. J. Neurosurg. 1998, 88, 782-785
9. Viale G.L., Deseri S., Gennaro S., Sehrbunt E.: A Craniocerebral Infectious Disease: Case Report on the Traces of Hippocrates. Neurosurgery 2002, 50, 1376-1379

Adres do korespondencji:

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

Nierówność źrenic jako wyraz wgnięcia mózgu przez wcięcie namiotu

Pupils inequality as a spectacular symptom of a transtentorial cerebral herniation

Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Roman Jankowski,
Jakub Moskal, Włodzimierz Liebert

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

Streszczenie

Wgnięcie hipokampa pod namiot jest wydarzeniem dramatycznym i najbardziej spektakularnym w praktyce klinicznej. Poszerzenie źrenicy na pewno obserwowano przed wiekami, zanim zrozumiano neuroanatomie, fizjologię i lokalizację mózgową. Obecnie dobrze zdajemy sobie sprawę, że przyczyną jest ucisk nerwu okoruchowego w przebiegu wgnięcia hipokampa pod namiot. Przeglądając historyczne opisy dotyczące urazów głowy ze zdziwieniem możemy zauważyć, że występowanie, znaczenie diagnostyczne i patomechanizm ucisku n. okoruchowego nie były doceniane aż do XIX wieku.

Pierwsza dysertacja chirurgiczna pochodząca ze Starożytnego Egiptu, Papirus Edwin'a Smith'a, zawiera opis 48 przypadków, w większości urazów głowy, ale bez odniesienia do występowania anizokorii.

Hipokrates zalecał wykonywanie trepanacji czaszki w urazach głowy, ale wskazaniem do interwencji chirurga nie były kryteria neurologiczne, chociaż Hipokrates znał takie następstwa urazu głowy jak niedowład połowiczy przeciwnostronny do urazu lub drgawki pourazowe.

W XVI i XVII w. pojawiło się wiele prac interesujących dla neurochirurga, a szczególnie przedstawienie po raz pierwszy poszerzenia źrenicy wtórnie do ciasnoty wewnątrzczaszkowej. W XVIII w. opisywane są objawy wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, takie jak bóle głowy, zamazane widzenie, wymioty, obniżenie świadomości, zaburzenia oddechu, jednak ich mechanizm nie jest dobrze rozumiany.

Dopiero w 1867 r. Hutchinson na podstawie własnych obserwacji u chorych z urazami głowy opisał poszerzenie źrenicy po stronie krwiaka wewnątrzczaszkowego. Jednak dokładny opis wgnięcia hipokampa pod namiot pojawił się dopiero w XX w.

Summary

Transtentorial cerebral herniation is mainly dramatic and most spectacular cerebral herniation observed clinically. The dilated pupil was noticed centuries ago prior to advances in the understanding of neuroanatomy, physiology, and cerebral localization. At present the significance of a dilated pupil due to compression of the oculomotor nerve in hippocampal herniation is well appreciated. In examining the historical writings about head injury, it is surprising that the occurrence, diagnostic implications, and mechanism of production of a third nerve palsy were not appreciated until the latter part of the nineteenth century.

The primary written source of ancient Egyptian medical knowledge and surgical experience, the Edwin Smith Papyrus, describes 48 cases, most of head trauma with no reference to anisocoria.

Hippocrates recommended trephination for skull injuries but he did not use neurological criteria to determine the need for surgical intervention although was aware of certain neurological sequelae of head injuries such as contralateral hemiparesis and post-traumatic seizures.

Many works of neurosurgical interest appeared in the sixteenth century especially first presentation of a third nerve paresis secondary to intracranial compression. In the eighteenth century physicians describe symptoms of increased intracranial pressure-headache, blurred vision, emesis, decreased level of consciousness, and respiratory difficulties-are noted even though their mechanism of production is not understood.

Only in 1867 Hutchinson reported his experience with head injuries and his observations of a dilated pupil on the side of an intracranial clot. Detailed description of transtentorial hippocampal herniation appeared in twentieth century.

Słowa kluczowe: wgłobienie hipokampa pod namiot, anizokoria, historia

Key words: transtentorial hippocampal herniation, anisocoria, history

Wprowadzenie

Pośredni objaw wgłobienia hipokampa pod namiot, jakim jest nierówność źrenic, musiał być obserwowany już od początku czasów leczenia chirurgicznego urazów głowy. Jednak nie ma wzmianki na ten temat w najwcześniejszej rozprawie chirurgicznej jaką jest „Papiirus Chirurgiczny Edwin’a Smith’a” pochodzący sprzed ok. 4000 lat. „Papiirus Chirurgiczny Edwin’a Smith’a” został napisany około 1700 r.p.n.e., ale jest oparty na tekstach sięgających do 3200 r.p.n.e. Uważany za pierwszy dokument medyczny w historii ludzkości a jego autorstwo przypisuje się Imhotepowi, egipskiemu lekarzowi, architektowi, poecie i wezyrowi faraona Dżesera. Znajdujemy w nim 48 opisów przypadków urazów głowy i kręgosłupa wraz z ich diagnostyką i leczeniem, a nawet opis niedowładu połowicznego obserwowanego po stronie przeciwnej do urazu głowy (55).

W opisie przypadku VIII znajdujemy wzmiankę o ustawieniu gałek ocznych po urazie głowy jednak obserwacja ta może wskazywać na uszkodzenie n. patetycznego jednak nie zwrócono uwagi na szerokość źrenicy (50).

Przypadek ósmy wg Papiirusa Chirurgicznego

Tytuł: Zalecenia dotyczące stłuczenia w czaszce pod skórą jego głowy.

Badanie: jeżeli badasz człowieka mającego stłuczenie czaszki, pod skórą głowy, gdzie nie ma nic na tym, powinieneś dotknąć palcami jego ranę. Powinieneś stwierdzić, że tam jest obrzmienie wystające na zewnątrz tego stłuczenia, które jest w jego czaszce, a jego oko jest skrzywione z powodu tego, na jego stronę mającą ten uraz, który jest w jego czaszce; chodźi powłócząc swoją stopą po stronie mającej ten uraz, który jest w jego czaszce...

Diagnoza: powinieneś rozpoznać go jako tego, którego uderzyło coś pochodzące z zewnątrz, jako tego, który nie przestaje wtulać głowy w ramiona i który nie pada z paznokciami wbitymi w swoją dłoń; co chwilę wyrzuca krew ze swoich obu nozdrzy (i) obu swoich uszu, (oraz) cierpi na sztywność karku. Dolegliwość nie do wyleczenia.

Leczenie: jego leczeniem jest siedzenie, aż on (uzyska kolor), (i) aż ty poznasz, że osiągnął on rozstrzygający punkt... (50).

Również w okresie późniejszym, bo wśród dzieł lekarzy hipokratejskich znajdujemy prace poświęcone urazom głowy. „O urazach głowy” („De Vulneribus Capitis”) jest

krótką pracą, która miała ważny wpływ na chirurgiczne leczenie urazów głowy przez kolejne 2000 lat aniżeli przez specyficzną informację w nich zawartą. Chociaż autorzy byli świadomi pewnych następstw neurologicznych urazu głowy takich jak przeciwnostronny niedowład połowiczny lub drgawki pourazowe, to nie wykorzystywali tego jako ewentualne kryteria do interwencji chirurgicznej. Urazy głowy były klasyfikowane zgodnie z rozległością rany skalpu, złamań kości czaszki z niewielkim odniesieniem do tego co obecnie określamy stanem neurologicznym pacjenta. Złamania linijne kości sklepienia czaszki były częściej wskazaniem do trepanacji niż złamania wieloodłamowe i z wgłobieniem odłamów.

Podkreślali, że rany głowy w okolicy szwów często wymagają trepanacji ale nie powinna ona obejmować szwu czaszkowego z powodu ryzyka uszkodzenia opony i jej naczyń krwionośnych (4, 25).

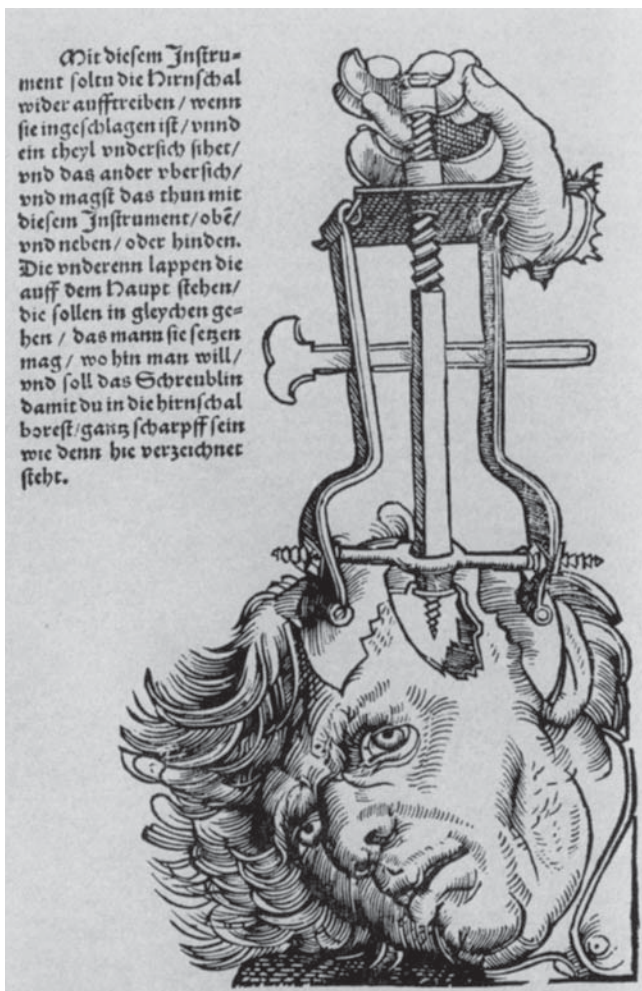
Poza tym nie ma informacji o zaleceniach do trepanacji w oparciu o objawy prezentowane przez chorego, czyli to kryterium, które obecnie jest dla nas bardzo ważne (40).

Nawet Ambrois Pare sławny i praktykujący chirurg XVI w. w swojej dyskusji na temat urazów głowy opierał się o teksty hipokratejskie (9, 28). Chociaż jego klasyfikacja urazów głowy jest oparta na rodzajach złamań opisanych przez Hipokratesa to przywiązuje znaczenie do obserwacji chorego. Opis urazu głowy króla Francji Henryka II jest często cytowany jako przykład wczesnego rozpoznania krwiaka podtwardówkowego przez Vesaliusa i Ambroise Pare (8).

Ambroise Pare wskazując na mechanizm powstania krwiaka podtwardówkowego, wspomina o możliwości przerwania żył zamózgowych (mostkowych), co prowadzi do gromadzenia się krwi w przestrzeni podtwardówkowej. Zauważa objawy wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego jak ból głowy, zaburzenie widzenia, wymioty, obniżona świadomość, trudności w oddychaniu. Zostają zauważone, chociaż mechanizm ich powstawania nie jest zrozumiały. Pare miał możliwość obserwacji wielu chorych po urazach głowy ale taki objaw jak anizokoria nie zostaje wspomniany (8, 56).

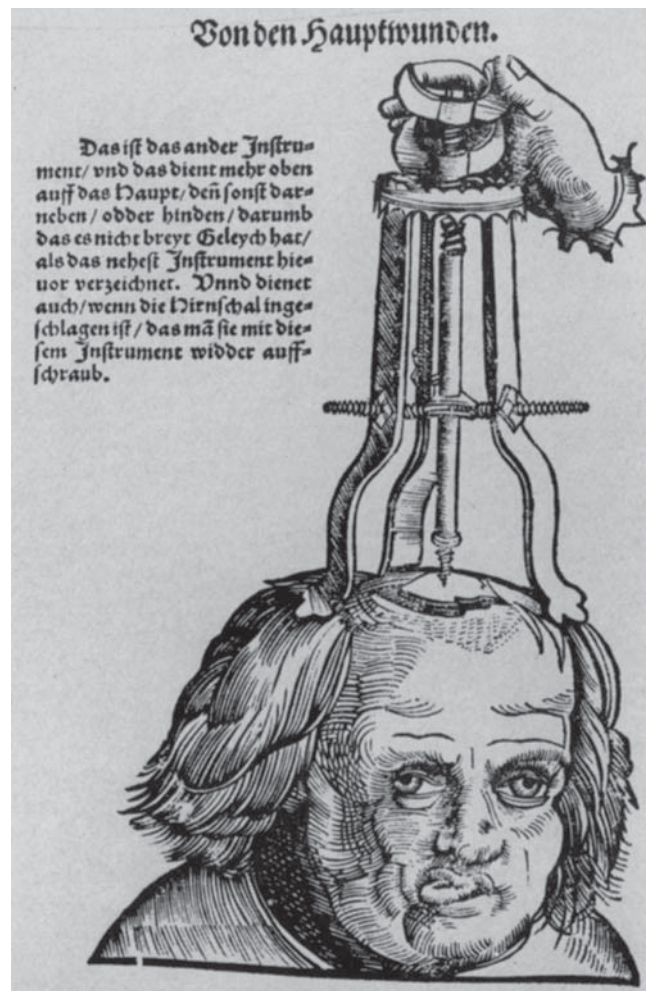
W XVI wiecznych opisach nie znajdujemy objawu takiego jak nierówność źrenic, będąca wynikiem urazu głowy. Herrlinger podkreśla znaczenie zamieszczanych ilustracji w książkach medycznych jako część dokumentującą praktykę medyczną tego okresu (13).

Jedną z najwcześniejszych XVI wiecznych książek o urazach głowy była Gersdorffa Feldebuch der Wundartzney. Zawiera ona drzeworyty związane z pracą chirurga na przełomie XV i XVI w. Ilustracje dotyczące procedur chirurgicznych jak amputacja kończyny, leczenie rany klatki piersiowej, podnoszenie wgłobionej kości czaszki często kopiowano w późniejszych podręcznikach chirurgii.



Rycina 1. Podniesienie złamanej i wgłobionej kości. Widoczna jest anizokoria; Gersdorff, *Feldbuch der Wundartzney* (1527). Cyt. wg 10.

gii. Pierwszy z tych drzeworytów (ryc. 1), który Herrlinger reprodukuje w swojej książce przedstawia metodę podnoszenia wgłobionej kości w okolicy skroniowej. Inny drzeworyt (ryc. 2) pokazuje użycie podobnego narzędzia zwanego trójnogiem (triploides) u chorego z wgłobieniem kości w okolicy bregma. Pierwszy z tych drzeworytów był najczęściej przedstawiany w kolejnych opracowaniach różnych autorów prawdopodobnie dlatego, że twarz pacjenta wyraża napięcie i ból. Obie ilustracje dobrze dokumentują ówczesne narzędzia do podnoszenia złamanych i wgłobionych kości. Uderzająca różnica pomiędzy twarzami chorych, w obu tych przypadkach, pozwala nam przypuszczać, że nie są to abstrakcyjne ilustracje, ale portrety aktualnie leczonych pacjentów. Na pierwszym drzeworycie źrenica po stronie wgłobionej kości jest szersza niż przeciwna. Jest to prawdopodobnie pierwsze przedstawienie niedowładu n III wywołanego uciskiem.



Rycina 2. Podniesienie wgłobionej i złamanej kości. Poszerzenie lewej źrenicy oraz odwiedzenie prawej gałki ocznej. Widoczny jest niedowład nerwu twarzewego po lewej; Gersdorff, *Feldbuch der Wundartzney* (1527). Cyt. wg 10.

Druga ilustracja prezentuje chorego ze złamaniem kości czaszki i wgłobieniem odłamów w prawej okolicy przystałkowej – możemy zaobserwować nierówność źrenic oraz ustawienie gałki ocznej w odwiedzeniu, wskazując dalsze uszkodzenie funkcji n III. W drugim przypadku artysta sportretował nie tylko uszkodzenie n III ale również niedowład n VII po stronie lewej pokazując wyraźną asymetrię twarzy (9, 10).

Jednak dopiero w XVIII w. chirurdzy stopniowo zaczęli doceniać znaczenie objawów klinicznych. Nawet gdy wskazania do trepanacji stawały się lepiej zrozumiane, jak w XVI i XVII w., to nie znajdujemy wzmianki na temat szerokości źrenic i ich reaktywności jako o objawach związanych z krwiakiem wewnątrzczaszkowym. Choć wiele prac interesujących dla neurochirurga pojawiło się w XVI i XVII w., które były poświęcone urazom głowy lub chorobom mózgu. Większość prac dotyczących urazów

głowy zawarta była w ogólnych rozprawach chirurgicznych i często były komentarzami prac hipokratejskich. W żadnej z nich nie znajdujemy zmiany zasadniczej koncepcji dotyczącej natury urazu głowy determinującej konieczność trepanacji (1, 2, 11).

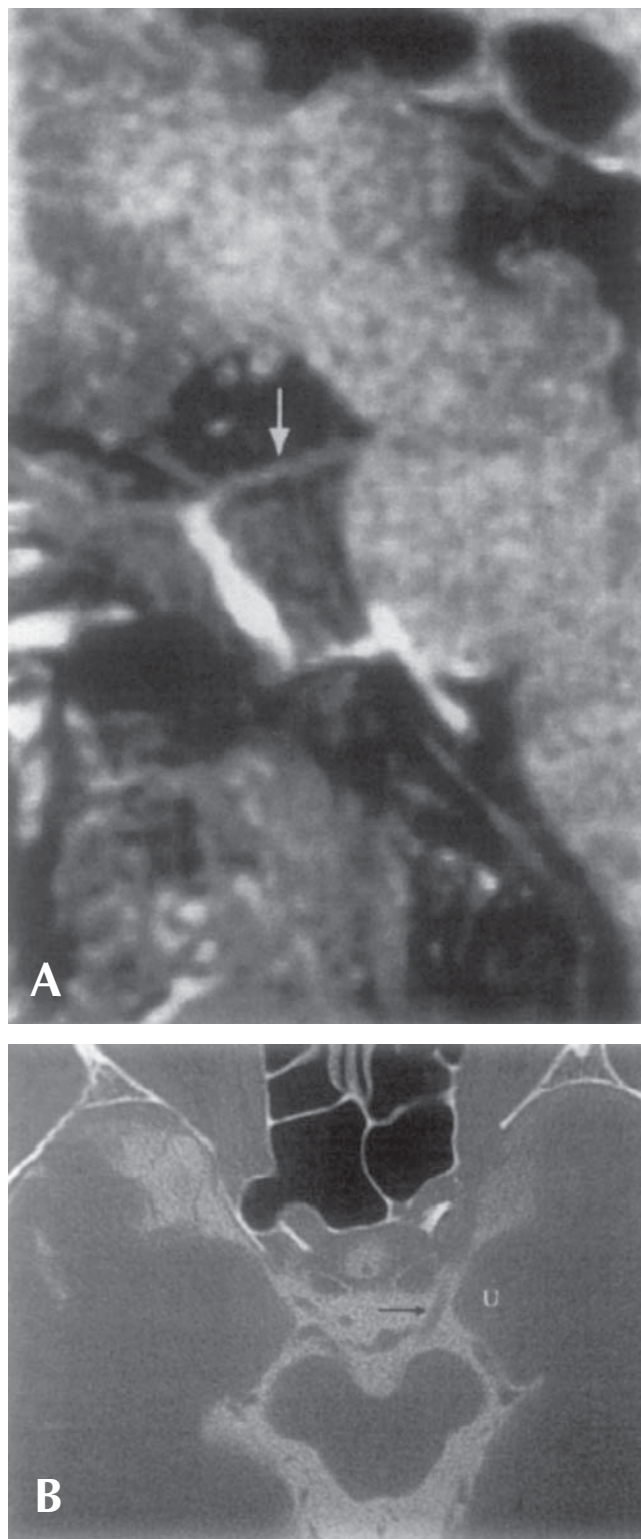
Badanie chorego nieprzytomnego obejmuje określenie szerokości źrenic i ich reaktywność. Jednak badanie to ze swoimi diagnostycznymi implikacjami i mechanizmem powstania nierówności źrenic nie było doceniane aż do drugiej połowy XIX wieku (41).

Dopiero Jonathan Hutchinson (1828-1913), angielski chirurg i patolog, właściwie ocenił znaczenie jednostronnie poszerzonej źrenicy, jako stanu zagrażającego życiu. W 1867 r. stwierdził, że poszerzenie źrenicy spowodowane jest uciskiem n. III poprzez hak hipokampa, na podstawie badań autopsyjnych pacjentów po urazach głowy (3, 7, 21, 22). Jednak opis Jefferson'a wgłobienia hipokampa pod namiot pojawił się dopiero w 1933 r. (17).

Anatomia trzeciego nerwu czaszkowego (okoruchowego).

Jądro n. okoruchowego leży w okołowodociągowej istocie szarej pnia mózgu na poziomie wzgórków górnych (ryc. 3). Składa się z wielu podjednostek, z których większość uszeregowana jest parami. Większość struktur unerwionych przez n. III znajduje się tożsamostronnie do odpowiednich podjąder. Wyjątkiem od tej reguły są m. dźwigacz powieki (musculus levator palpebrae) i m. górny prosty (musculus rectus superioris). Włókna do mięśnia dźwigacza powieki pochodzą od jądra ogoniastego niesparowanego. Włókna do m. górnego prostego mają swój początek w przeciwnobocznym podjądrze. Przywspółczulne włókna przedzwojowe dochodzące do zwoju rzęskowego rozpoczynają się w jądrze Edinger-Westphal umiejscowionego w rostralnej części zespołu jąder. Każde z jąder Edinger-Westphal otrzymuje pobudzenie światłem z obu oczu poprzez przednakrywkowe jądra grzbietowej części pnia mózgu. Zapewnia to konsensualną reakcję na światło (tj., obie źrenice zwężają się równocześnie w reakcji na bodziec świetlny zastosowany do jednego oka). Włókna przywspółczulne kontrolujące zwężenie źrenicy znajdują się w zewnętrznej części n. III. Nerw wychodzi z pnia mózgu wzdłuż przyśrodkowej części odnogi mózgu wchodząc do zbiornika międzykonarowego. W przestrzeni podpajęczynówkowej biegnie pomiędzy tętnicą mózdkową górną i tętnicą tylną mózgu, w sąsiedztwie tętnicy łączącej tylnej i szczytu tętnicy podstawnej.

Nerw III kieruje się ku przodowi w zbiorniku międzykonarowym poniżej tętnicy łączącej tylnej i dolno-przyśrodkowo do haka hipokampa. Nerw III wchodzi do zatoki jamistej gdzie leży ku górze w bocznej ścianie oponowej powyżej n. IV (ryc. 3). W przedniej części zatoki jamistej nerw III dzieli się na odnogi górną i dolną, które



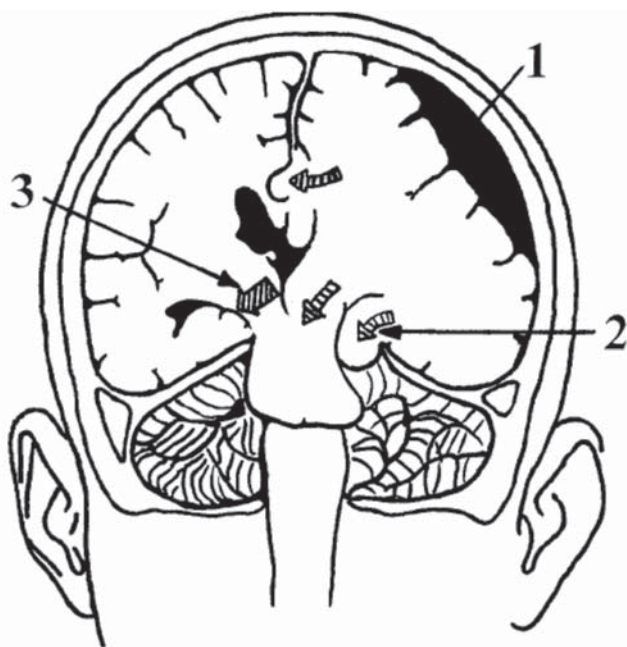
Rycina 3. Nerw okoruchowy. (A) Obraz MR górnego pnia mózgu wykazuje n.III (strzałka). (B) Obraz KT cysternogramu wykazuje przebieg n.III w zbiorniku międzykonarowym i zbiorniku ponadsiodłkowym (strzałka). U – uncus (hak hipokampa). Cyt wg 7.

przechodzą przez szczyt oczodołu poprzez pierścienie Zinn'a (utworzony przez osłonki ściągiste czterech mięśni prostych). Górna odnoga unerwia mięsień górny prosty (unosí oko, szczególnie gdy jest w odwiedzeniu) oraz dźwigacz powieki (unosí powiekę). Dolna odnoga unerwia mięsień prosty dolny (obniżanie oka, szczególnie gdy jest w odwiedzeniu), mięsień środkowy prosty (przywodzi oko), mięsień skośny dolny (przesuwa oko do przodu i unosí w przywiedzeniu) i mięsień zwieracz źrenicy (zwięźnienie źrenicy w reakcji na światło) poprzez włókna przywspółczulne pozazwojowe ze zwoju rzęskowego. Mięsień źreniczny akomodujący soczewkę jest także unerwiony przez włókna przywspółczulne ze zwoju źrenicznego (3, 5).

Zjawisko wcięcia odnogi mózgu czyli fenomen Kernohan'a-Woltman'a

Fenomen Kernohan'a-Woltman'a poprzedza o blisko 10 lat opis wgłobienia hipokampa pod namiot dokonany przez Jeffersona (17). Ucisk odnogi mózgu (śródmózgowie bez nakrywki) poprzez brzeg namiotu mózgu został opisany przez Kernohan'a i Woltman'a w 1929 r. (Mayo Clinic) (18, 52, 53).

W wielu przypadkach wgłobienia hipokampa pod namiot dochodzi do ucisku przemieszczonego śródmózgowia poprzez wolny brzeg wcięcia namiotu. Rowek - wgłobienie i zmiany histologiczne w uciśniętych tkankach



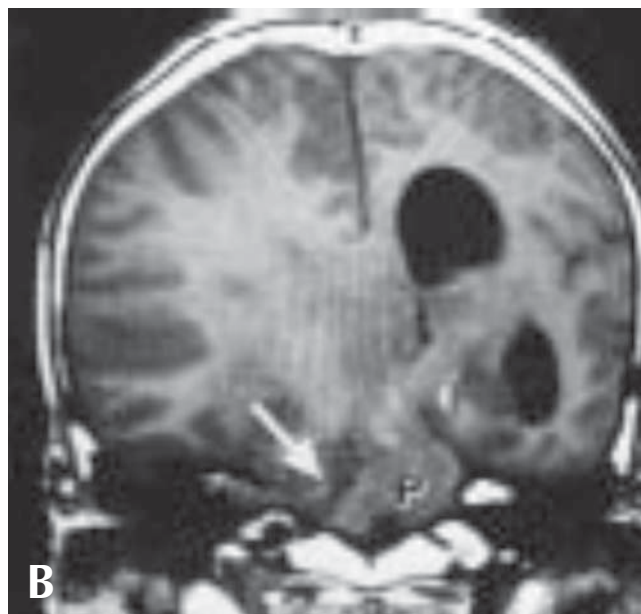
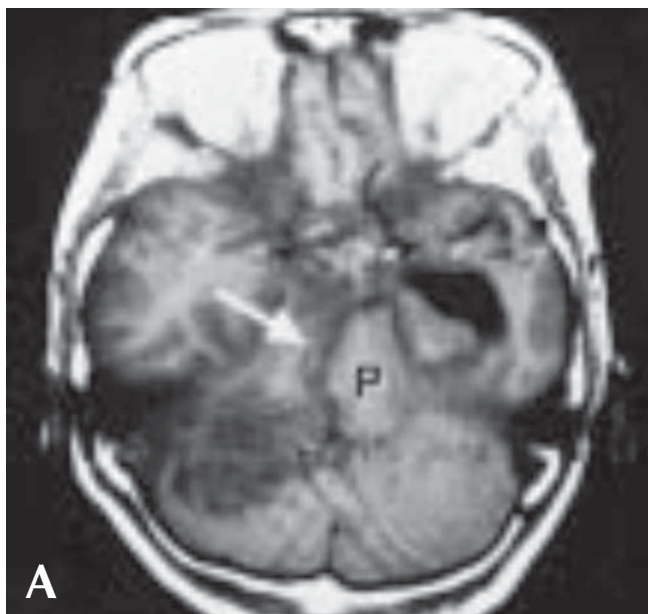
Rycina 4. Rysunek przedstawia przekrój mózgu (w płaszczyźnie wienicowej) z krwiakiem podtwardówkowym (1) powodującym ipsilateralne wgłobienie hipokampa (2) z uciskiem przeciwnobocznej odnogi pnia mózgu z uszkodzeniem dróg korowo-rdzeniowej i korowo-opuszkowej w odnodze mózgu (3). Cyt. wg 53.

pnia mózgu obserwowali oni w przedniobocznej części odnogi mózgu. Obserwacje te dostarczyły wytłumaczenia dla tożsamostronnego (ipsilateralny) niedowładu połowicznego znanego odtąd jako zjawisko wcięcia namiotu Kernohan'a-Woltman'a (Kernohan-Woltman notch phenomenon). W urazach to zjawisko jest wynikiem znacznego przemieszczenia mózgu wtórnego do obrzęku lub krwiaka wewnątrzczaszkowego powodującego ucisk przeciwnobocznej odnogi pnia mózgu (ryc. 4).

Siły ucisku powodują nacisk śródmózgowia na przeciwnoboczny brzeg namiotu mózdzku uciskając odnogę mózgu i uszkadzając korowo-rdzeniowe i korowo-opuszkowe. Drogi korowo-rdzeniowe rozpoczynają się w korze ruchowej i zstępują tylną odnogą torebki wewnętrznej, odnogą mózgu, u podstawy mostu i przez rdzeń przedłużony. Drogi korowo-opuszkowe towarzyszą drogom korowo-rdzeniowym w pniu mózgu. Drogi korowo-rdzeniowe krzyżują się w dolnej części rdzenia przedłużonego, chociaż część włókien ulega skrzyżowaniu już w części środkowej. Pojawiający się niedowład w uszkodzeniu odnogi mózgu proksymalnie do skrzyżowania jest przeciwnoboczny do dotkniętej odnogi mózgu i ipsilateralny do guza, krwiaka nadnamiotowego, obrzęku (tzw. objaw „fałszywej lokalizacji”) (20, 26). Innymi możliwymi przyczynami niedowładu ipsilateralnego są pierwotne uszkodzenie pnia mózgu, udar mózgu. Nieskrzyżowane włókna korowo-rdzeniowej drogi (głównie piramidowe) stanowią od 20% do 25% włókien korowo-rdzeniowych zstępujących, co też może tłumaczyć niedowład ipsilateralny. Pierwotne uszkodzenia pnia mózgu zwykle występują w okolicach grzbietowo-bocznych rostralnego pnia mózgu z tendencją do wywoływania stanów nieprzytomności długo trwających. Uszkodzenia związane ze zjawiskiem wcięcia Kernohan'a-Woltman'a typowo powodują przednioboczny uraz śródmózgowia (ryc. 5) (45, 46, 52).



Rycina 5. Wcięcie Kernohan'a-Woltman'a. Przekrój osiowy śródmózgowia wykazuje udar krwotoczny wskutek ucisku odnogi mózgu poprzez wcięcie namiotu (strzałka). Cyt. wg 45.



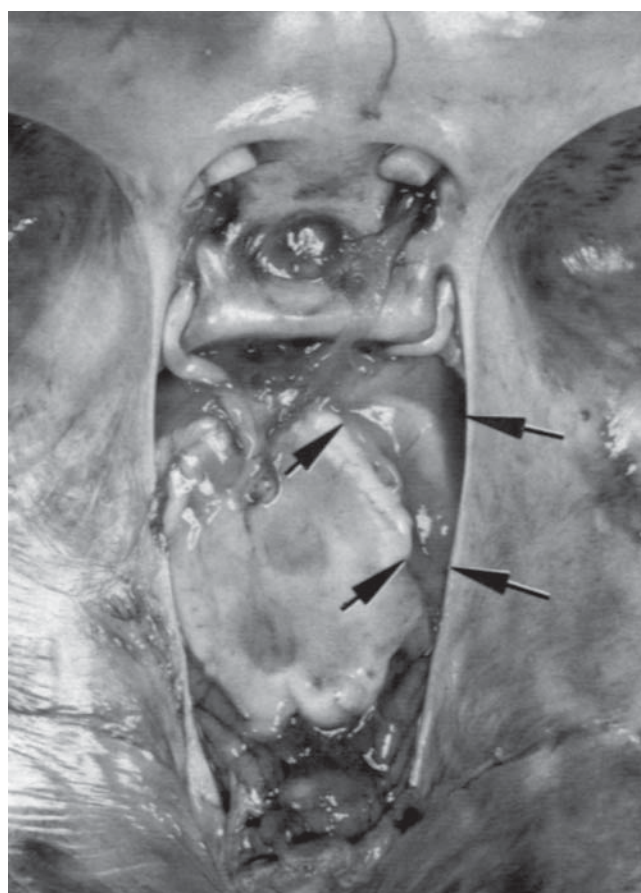
Rycina 6. Obrazy MR w płaszczyźnie osiowej (A) i wieńcowej wykazują wgłobienie podnamiotowe. Strzałka wskazuje wgłobienie hipokampa pod namiot. P – uciśnięty most (pons). Cyt. wg 33.

Obraz kliniczny.

Wgłobienie podnamiotowe

Rozpoczyna się postępującymi zaburzeniami świadomości i innymi objawami ciasnoty wewnątrzczaszkowej z wystąpieniem anizokorii. Włókna ruchowe żrenicy n. III pierwsze są uszkodzane jako wynik ich szczególnej podatności na uraz. Niekiedy jest to jedyny objaw uszkodzenia (1, 12). Wzmożone ciśnienie wewnątrzczaszkowe może spowodować uszkodzenie n. III poprzez dwie możliwości: pierwsza – n. III może zostać przepchnięty poprzez wcięcie namiotu w kierunku stołu po stronie wgłobienia z uciskiem przez więzadło środkowe skalistoklinowe; druga - n. III może zostać uciśnięty zaraz po swoim wyjściu z pnia mózgu pomiędzy tętnicą tylną mózgu a tętnicą górną mózdzku. Potwierdzeniem tego w badaniach anatomopatologicznych jest rowek „ciśnieniowy” lub rzadziej naczyniowy „wyciśnięty” na powierzchni nerwu (48). Co najmniej we wczesnych etapach nie ma niedowładu innego mięśnia poruszającego okiem, ale tylko jednostronne poszerzenie żrenicy. Jednakże, w przeciwieństwie do jednostronnego niedowładu n. VI nie mającego znaczenia lokalizacyjnego, jednostronne poszerzona żrenica sugeruje tożsamostronny nadnamiotowy proces ekspansywny. Zanim dojdzie do poszerzenia żrenicy często jest zwężona jako wyraz podrażnienia włókien przywspółczulnych (24, 30). Stan ten trwa krótko i nie jest możliwy do zaobserwowania jeżeli wgłobienie rozwija się szybko (ryc. 6 A i 6 B) (ryc. 7).

Jednostronne poszerzenie żrenicy jest tylko jednym z objawów szerszego obrazu klinicznego, jakim jest dysfunkcja pnia mózgu związana z wgłobieniem pod namiot.



Rycina 7. Obraz autopsyjny wcięcie namiotu z wgłębionym do tylnej jamy hipokampem (strzałki) uciskającym śródmózgowie. Cyt. wg 19.

Poza niedowładem n. III występują objawy sercowo-naczyniowe, piramidowe ale także zaburzenia psychiczne w postaci różnego stopnia zaburzenia świadomości. Zatem w zespole wgłobienia pod namiot są objawy oczne i wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Zaburzenia świadomości są wynikiem uszkodzenia wywołanego przez ucisk oraz zaburzenia krążenia krwi w między- i śródmózgowiu (7, 51). Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego może być kompensowany poprzez różne mechanizmy. Przemieszczenie płynu mózgowo-rdzeniowego z przestrzeni płynowych zarówno wewnątrz- jak i zewnątrz-mózgowych do kanału kręgowego jest jednym z najważniejszych. Jeżeli w przestrzeni nadnamiotowej nie ma już dalszych możliwości, to wtedy dochodzi do powstania wgłobienia pomiędzy jedynym możliwym przejściem pomiędzy przestrzenią nad- i podnamiotową, czyli przez wcięcie namiotu. W tym przernamiotowym wgłobieniu śródmózgowie zostaje uciśnięte poprzez najbardziej przysrodkową część płata skroniowego, to jest przez zakręt hipokampa i hak hipokampa (29, 31, 37). Większość nadnamiotowych procesów (krwiak, guz) jest po jednej stronie, zatem wgłobienie jest bardziej wyrażone po jednej stronie prowadząc do bocznego przemieszczenia pnia mózgu z jego uciskiem (ogniska krwotoczne lub niedokrwiennie w pniu) lub ucisku tętnicy tylnej mózgu (34, 48, 49).

Ucisk pnia mózgu jako wynik wgłobienia przernamiotowego prowadzi do krwotoków szczególnie w śródmózgowiu i w górnym moście. Objawy kliniczne uszkodzenia śródmózgowia – górnego mostu to: fluktuacje temperatury, zaburzenia oddechu (przez oddech Cheyne-Stokesa, hiperwentylację, oddech apneustyczny), poszerzenie i sztywność źrenicy, sztywność odmóżdżeniowa (73). Ucisk tętnic tylnych mózgu podczas wgłobienia może prowadzić do udaru niedokrwiennego lub krwotocznego z ubytkami w polu widzenia jak niedowidzenie połowicze (6).

Objawy kliniczne wgłobienia pod namiot mogą ustąpić nawet zaraz po obniżeniu ciśnienia wewnątrzczaszkowego czy to przez dekompresję neurochirurgiczną lub przez farmakologiczne środki przeciwobrzękowe z jednoczesną poprawą stanu świadomości (43, 44).

W obrazie klinicznym można wyróżnić cztery etapy. Pierwszy cechuje zwężenie źrenicy po stronie wgłobienia, co może być rozpatrywane jako podrażnienia przywspółczulnych włókien ruchowych źrenicy. Zwężenie źrenicy jest krótkotrwałe i szybko przemijające, przez co rzadko jest obserwowane. W drugim etapie źrenica jest poszerzona, ale reaguje na światło i konwergencję. Niekiedy pojawia się ptosis a świadomość ulega zaburzeniu, często jest somnolencja. W trzecim etapie, gdy wzrasta ciśnienie wewnątrzczaszkowe, poszerzona źrenica nie reaguje na

światło i pacjent przechodzi w śpiączkę (uszkodzenie międzymózgowia i śródmózgowia). W tym etapie dochodzi nie tylko do uszkodzenia włókien zaopatrujących źrenicę ale także włókien n. III zaopatrujących mięśnie zewnętrzne oka. W etapie czwartym (terminalnym) przeciwnoboczna źrenica ulega poszerzeniu z zanikiem reakcji na światło. Oddech zmienia się na apneustyczny (uszkodzenie mostu), spokojny, z przedłużoną przerwą między wdechem a wydechem. Ciało traci napięcie mięśniowe i rozwija się etap piąty, spowodowany uszkodzeniem rdzenia przedłużonego. W tym etapie charakterystyczna jest arefleksja i można rozpoznawać śmierć pnia mózgu (14, 15, 35, 39).

Centralne wgłobienie przernamiotowe

W przeciwieństwie do wgłobienia hipokampa, które występuje gdy masa umiejscowiona jest jednostronnie w pobliżu wcięcia namiotu – centralne wgłobienie przernamiotowe dotyczy obydwóch hipokampów i pojawia się gdy masa jest usytuowana dość odlegle od wcięcia namiotu, jak w okolicach czołowej, ciemieniowej lub obustronnie. Dochodzi do przemieszczenia ku dołowi międzymózgowia i śródmózgowia centralnie przez wcięcie namiotu. Objawy kliniczne nie są tak łatwo rozpoznawalne jak przy jednostronnym wgłobieniu podnamiotowym. U pacjenta z przernamiotowym centralnym wgłobieniem nie obserwujemy anizokorii ale występują obustronnie węższe reaktywne źrenice, oddech Cheyne-Stokes'a, chory jest zamroczony, nie może spojrzeć ku górze (objaw Parinaud) (12, 15, 27).

Leczenie

Najlepszym sposobem leczenia wgłobienia pod namiot jest neurochirurgiczne usunięcie przyczyny powodującej wgłobienie hipokampa pod namiot poprzez trepanację lub kraniotomię (36). Należy stosować środki przeciwobrzękowe jak mannitol i furosemid, oraz tlenoterapię. Sterydy są użyteczne w przypadkach gdy wgłobienie spowodował guz nowotworowy (38, 40, 54). Zastosowanie śpiączki barbituranowej jest kontrowersyjne (47) i jej uzasadnieniem będzie wysokie ciśnienia wewnątrzczaszkowe nie reagujące na dotychczasowe leczenie z dynamicznie przebiegającymi objawami wegetatywnymi (11, 16, 42).

Piśmiennictwo

1. Agrawal A., Timothy J., Cincu R., Agarwal T., Waghmare L.B.: Bradycardia in neurosurgery. Clin. Neurol. Neurosurg. 2008, 110, 321-327
2. Balestreri M., Czosnyka M., Hutchinson P., Steiner L.A., Hiler M., Smielewski P., Pickard J.D.: Impact of Intracranial Pressure and Cerebral Perfusion Pressure on Severe Disability and Mortality After Head Injury. Neurocrit. Care 2006, 4, 8-13

3. Bjerring H.C.: The parietal problem: How to cut this Gordian Knot? *Acta Zool. (Stockholm)* 1995, 76, 3, 193-203
4. Chang A., Lad E.M., Lad S.P.: Hippocrates' influence on the origins of neurosurgery. *Neurosurg. Focus* 2007, 23, E9
5. Chung K.H. C., Chandran K.N.: Paradoxical fixed dilatation of the contralateral pupil as a false-localizing sign in intraparenchymal frontal hemorrhage. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2007, 109, 455-457
6. Eide P.K.: Comparison of simultaneous continuous intracranial pressure (ICP) signals from a Codman and a Camino ICP sensor. *Med. Eng. Phys.* 2006, 28, 542-549
7. Eisenkraft B., Ortiz A.O.: Imaging Evaluation of Cranial Nerves 3, 4, and 6. *Semin. Ultrasound. CT, MRI*, 2001, 22, 488-501
8. Faria M.A.: The death of Henty II of France. *J. Neurosurg.* 1992, 6, 964-969
9. Flamm E.S.: The dilated pupil and head trauma 1517-1867. *Med. Hist.* 1972, 16, 194-199
10. Gersdorff H.: *Feldbuch der Wundartzney*, Strassburg, J. Schott, 1517. Cyt. wg Flamm E.S.: The dilated pupil and head trauma 1517-1867. *Med. Hist.* 1972, 16, 194-199
11. Goh J., Gupta A.K.: The management of head injury and intracranial pressure. *Curr. Anaesth. Crit. Care* 2002, 13, 129-137
12. Harden S.P., Dey C., Gawne-Cain M.L.: Cranial CT of the unconscious adult patient. *Clin. Radiol.* 2007, 62, 404-415
13. Herringer R.: History of Medical Illustration. New York, Editions Medicina Rara 1970. cyt wg Flamm E.S.: The dilated pupil and head trauma 1517-1867. *Med. Hist.* 1972, 2, 194-199
14. Huang S.J., Hong W.C., Han Y.Y., Chen Y.S., Wen C.S., Tsai Y.S., Tu Y.K.: Clinical outcome of severe head injury using three different ICP and CPP protocol-driven therapies. *J. Clin. Neurosci.* 2006, 13, 818-822
15. Hussain S.I., Cordero-Tumangday C., Goldenberg F.D., Wollman R., Frank J.I., Rosengart A.J.: Brainstem ischemia in acute herniation syndrome. *J. Neurol. Sci.* 2008, 268, 190-192
16. Jantzen J.A.H.: Prevention and treatment of intracranial hypertension. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2007, 4, 517-538
17. Jefferson G.: The tentorial pressure cone. *Arch. Neurol. Psychiatry* 1938, 40, 857-867
18. Kernohan J.W., Woltman H.W.: Incisura of the crus due to contralateral brain tumor. *Arch. Neurol. Psychiatry* 1929, 21, 274-278
19. Klintworth G.K.: Paratentorial Grooving of Human Brains with Particular Reference to Transtentorial Herniation and the Pathogenesis of Secondary Brain-stem Hemorrhages. *Am J Pathol.* 1968, 53(3), 391-408
20. Krings T., Coenen V.A., Axer H., Reinges M., Hoeller M., Keyserlingk D.G., Gilsbach J.M., Thron A.: In vivo 3D visualization of normal pyramidal tracts in human subjects using diffusion weighted magnetic resonance imaging and a neuronavigation system. *Neurosci. Lett.* 2001, 307, 192-196
21. Lee A.G., Hayman L.A., Brazis P.W.: The Evaluation of Isolated Third Nerve Palsy Revisited: An Update on the Evolving Role of Magnetic Resonance, Computed Tomography, and Catheter Angiography. *Surv. Ophthalmol.* 2002, 47, 137-157
22. Lee B., Newberg A.: Neuroimaging in Traumatic Brain Imaging. *Am. Soc. Exp. Neuro. Therap.* 2005, 2, 372-383
23. Lee S.C., Chen J.F., Lee S.T.: Continuous regional cerebral blood flow monitoring in the neurosurgical intensive care unit. *J. Clin. Neurosci.* 2005, 12, 520-523
24. Lee S.H., Lee S.S., Park K.Y., Han S.H.: Isolated oculomotor nerve palsy: diagnostic approach using the degree of external and internal dysfunction. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2002, 104, 136-141
25. Martin G.: Was Hippocrates a beginner at trepanning and where did he learn? *J. Clin. Neurosci.* 2000, 7, 500-502
26. Mastronardi L., Puzzilli F., Ruggeri A., Guiducci A.: Magnetic resonance imaging findings of Kernohan-Woltman notch in acute subdural hematoma. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1999, 101, 122-124
27. Maxeiner H., Behnke M.: Intracranial volume, brain volume, reserve volume and morphological signs of increased intracranial pressure – A post-mortem analysis. *Leg. Med.* 2008, 10, 293-300
28. Mauffrey C.: 'Finally, I had run out of oil...' Ambroise Paré and the birth of modern trauma surgery. *Trauma* 2006, 8, 1-3
29. Mayer S.A., Coplin W.M., Raps E.C.: Cerebral Edema, Intracranial Pressure, and Herniation Syndromes. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 1999, 8, 183-191
30. Medele R.J., Stummer W., Mueller A.J., Steiger H.J., Reulen H.J.: Terson's syndrome in subarachnoid hemorrhage and severe brain injury accompanied by acutely raised intracranial pressure. *J. Neurosurg.* 1998, 88, 851-854
31. Moeller J.J., Maxner C.E.: The Dilated Pupil: An Update. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2007, 7, 417-422
32. Moon K.S., Lee J.L., Joo S.P., Kim T.S., Jung S., Kim J.H., Kim S.H., Kang S.S.: Kernohan's notch phenomenon in chronic subdural hematoma: MRI findings. *J. Clin. Neurosci.* 2007, 14, 989-992
33. Mori K., Ishimaru S., Maeda M.: Unco-Parahippocampectomy for Direct Surgical Treatment of Downward Transtentorial Herniation. *Acta Neurochir. (Wien)* 1998, 140, 1239-1244
34. Murray J.G., Gean A.D., Evans S.J.: Imaging of Acute Head Injury. *Semin. Ultrasound CT, MRI* 1996, 3, 185-205
35. Ng I., Lim J., Wong H.B.: Pressure, cerebral perfusion pressure, cerebral oxygenation. *Neurosurgery* 2004, 54, 593-598
36. Nimsky C., Ganslandt O., M.D., Hastreiter P., Fahlbusch R.: Intra-operative Compensation for Brain Shift. *Surg. Neurol.* 2001, 56, 357-365
37. Opeskin K., Anderson R.: Circle of Willis anatomy as a predictor of posterior cerebral artery territory infarction in the presence of tentorial herniation. *J. Clin. Neurosci.* 1997, 4, 479-485
38. Papangelou A., Lewin J.J., Mirski M.A., Stevens R.D.: Pharmacologic Management of Brain Edema. *Curr. Treat. Opt. Neurol.* 2009, 11, 64-73
39. Parizel P.M., Makkat S., Jorens P.G., Özsarlak O., Cras P., van Goethem J.W., den Hauwe L., Verlooy J., Schepper A.M.: Brainstem hemorrhage in descending transtentorial herniation (Duret hemorrhage). *Intensive Care Med.* 2002, 28, 85-88
40. Reilly P.L.: Brain injury: the pathophysiology of the first hours. 'Talk and Die revisited'. *J. Clin. Neurosci.* 2001, 5, 398-403
41. Rew D.A.: Part II. Europe and surgery from AD 1500 to 1800; the modern world is shaped. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1999, 25, 311-316
42. Ross N., Eynon C. A.: Intracranial pressure monitoring. *Curr. Anaesth. Crit. Care* 2005, 16, 255-261
43. Schwarz U.: Neuroophthalmology. A brief Vademecum. *Eur. J. Radiol.* 2004, 49, 31-63
44. Schirmer C.M., Hedges T.R.: Mechanisms of visual loss in papilledema. *Neurosurg. Focus* 2007, 23, E5
45. Smith R.R., Caldemeyer K.S.: Increased Intracranial Pressure and the Cerebrospinal Fluid Spaces. *Semin. in Ultrasound, CT, MRI*, 1996, 17, 206-220
46. Smith E.R., Madsen J.R.: Cerebral Pathophysiology and Critical Care Neurology: Basic Hemodynamic Principles, Cerebral Perfusion, and Intracranial Pressure. *Sem. Ped. Neurol.* 2004, 2, 89-104

-
47. *Thorat J.D., Wang E.C., Lee K.K., Seow W.T., Ng I.*: Barbiturate therapy for patients with refractory intracranial hypertension following severe traumatic brain injury: Its effects on tissue oxygenation, brain temperature and autoregulation. *J. Clin. Neurosci.* 2008, 15 143-148
48. *Tian H.L., Geng Z., Ci Y.C., Hu J., Xu T., Cao H.L., Chen C.W., Chen H.*: Risk factors for posttraumatic cerebral infarction in patients with moderate or severe head trauma. *Neurosurg. Rev.* 2008, 31, 431-437
49. *van Crevel H., de Gans A.H.J.*: Lumbar puncture and the risk of herniation: when should we first perform CT? *J. Neurol.* 2002, 249, 129-137
50. *Wilkins R.H.*: Neurosurgical Classic - XVII. *J. Neurosurg.* 1964, 3, 240-244
51. *Witting M.D.*: Validity of simple measurement to diagnose pupillary dilation. *Am. J. Emerg. Med.* 2005, 23, 155-158
52. *Wolf R.F.E., ter Weeme C.A., Krikke A.P.*: Kernohan's notch and misdiagnosis. *Lancet* 1995, 346, 529-260
53. *Zafonte R.D., Lee C.Y.*: Kernohan-Woltman Notch Phenomenon: An Unusual Cause of Ipsilateral Motor Deficit. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1997, 78, 543-545
54. *Ziai W.C., Toung T.J.K., Bhardwaj A.*: Hypertonic saline: First-line therapy for cerebral edema? *J. Neurol. Sci.* 2007, 261, 157-166
55. *Żukiel R., Nowak S., Jankowski R., Piestrzeniewicz R.*: Historyczna kazuistyka część I. *Neuroskop* 2006, 8, 9-15
56. *Żukiel R., Nowak S., Jankowski R., Piestrzeniewicz R., Moskal J.*: Historyczna kazuistyka część II. *Neuroskop* 2007, 9, 9-18

Adres do korespondencji:

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

Ostry krwiak nadwardówkowy jako powikłanie leczenia operacyjnego nieurazowych przewlekłych krwiaków podwardówkowych u osób młodych

Acute epidural haematoma as a complication of surgical treatment of nontraumatic chronic subdural haematoma in young persons

Zygmunt Siedlecki, Piotr Winkler, Wojciech Beuth

*z Katedry i Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii Szpitala Uniwersyteckiego Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
kierownik: dr hab. n. med. Wojciech Beuth, prof. UMK*

Streszczenie

Autorzy prezentują przypadki dwóch pacjentów przyjętych z rozpoznaniem przewlekłym krwiakiem podwardówkowym w przebiegu nie zdiagnozowanej wcześniej torbieli pajęczynówki. Pacjenci ci - mężczyźni w wieku 19 i 27 lat negowali jednoznacznie uraz głowy w wywiadzie a powodem zgłoszenia się do lekarza i wykonania badania neuroobrazowego głowy były przewlekłe, narastające bóle głowy. U obu pacjentów wykonano badanie naczyniowe w kierunku malformacji, których wynik był ujemny. Pacjenci byli leczeni operacyjnie drogą trepanacji otworkowej. W przeciągu pierwszej doby po zabiegach operacyjnych u obu chorych doszło do gwałtownego pogorszenia stanu neurologicznego; wystąpienia cech zespołu ciasnoty śródczaszkowej i niedowładu połowicznego. Kontrolne badania KT głowy wykazały obecność u obu pacjentów ostrych krwiaków nadwardówkowych zlokalizowanych w miejscach operowanych poprzednio przewlekłych krwiaków podwardówkowych. Chorzy zostali reoperowani w trybie natychmiastowym drogą kraniotomii. Kolejne kontrolne badania KT głowy wykazały całkowite usunięcie krwiaków przymózgowych. Po operacji obserwowano całkowite ustąpienie neurologicznych objawów ubytkowych. Chorzy wypisani zostali do domu po 9 dniach od reoperacji w stanie ogólnym bardzo dobrym.

Summary

Authors present cases of two patients with non-diagnosed arachnoid cyst and with chronic subdural haematoma. These patients - men aged 19 and 27 denied head trauma in anamnesis and the reason for call physician and CT diagnosis was chronic increasing headache. In both patients angiographic study did not show any malformations. The patients were treated by burr hole evacuation

and haematoma drainage. During the first twenty four hours after procedure the neurological state got worse; patients presented signs of increased intracranial pressure and hemiparesis control. CT scans showed in both cases acute epidural haematomas in the site of chronic subdural haematomas operated previously. Patients were operated on immediately and acute haematomas were evacuated by craniotomy. Control CT examination showed acute haematomas completely evacuated. The neurological state of both patients was better and they left hospital within 9 days without neurological symptoms.

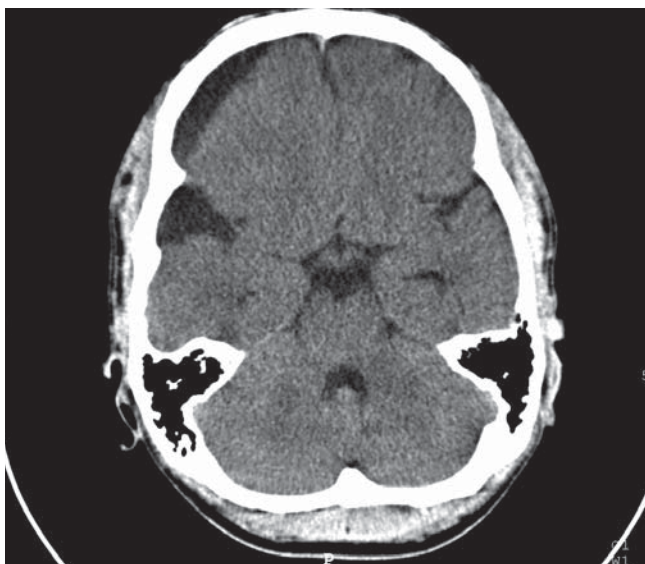
Słowa kluczowe: przewlekły krwiak podwardówkowy, powikłania, leczenie operacyjne

Key words: chronic subdural haematoma, complication, surgical treatment

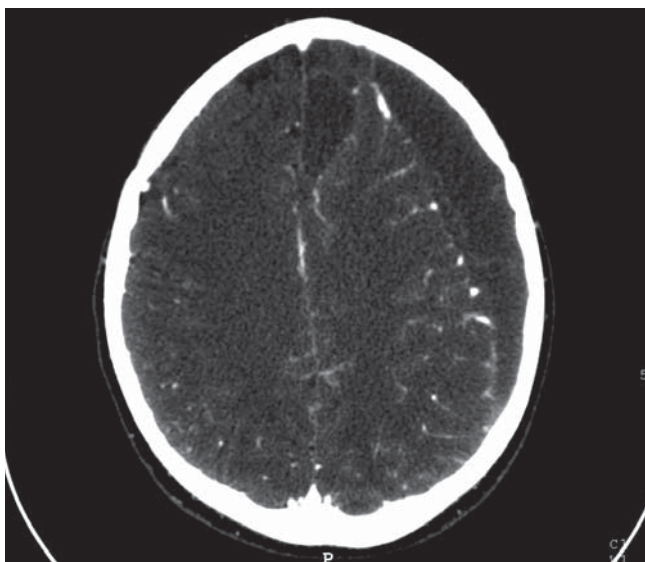
Wstęp

Przewlekły krwiak podwardówkowy występuje najczęściej u osób w wieku podeszłym i jest skutkiem urazu głowy. Nieurazowe przewlekłe krwiaki podwardówkowe oraz krwiaki u osób młodych wystąpić mogą w przebiegu torbieli pajęczynówki. Torbiele pajęczynówki często nie wywołują objawów neurologicznych i są przypadkowo diagnozowane na podstawie badania tomografii komputerowej (KT) głowy. Do krwotoku w obrębie torbieli pajęczynówki może dojść samoistnie lub w wyniku urazu głowy. W zależności od rozległości krwiaka pacjenci prezentują różnego stopnia objawy neurologiczne: od bólu głowy, przez objawy ogniskowe takie jak niedowład i afazja po zespół wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego (2).

Przewlekłe krwiaki podwardówkowe wywołujące objawy neurologiczne i wykazujące w badaniach neuro-



Rycina 1. KT głowy pacjenta P.F. z krwakiem podtwardówkowym i torbielą pajęczynówki.



Rycina 2. KT głowy pacjenta P.S. ukazujące przewlekłego krwaka podtwardówkowego.

obrazowych cechy ciasnoty śródczaszkowej kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Istnieje wiele metod operacyjnych leczenia przewlekłych krwaków podtwardówkowych, za technikę z wyboru uznaje się ewakuację treści krwaka i drenaż łoży metodą trepanacji otworkowej (2). W literaturze opisywane są różne powikłania tej metody, wśród których wymienia się ostre krwotoki śródczaszkowe (1, 2, 6, 8).

Autorzy prezentują przypadki powikłania w postaci ostrych krwaków nadtwardówkowych w miejscu operowanych wcześniej przewlekłych krwaków przymózgowych.

Opisy przypadków

Mężczyźni P.F. lat 19 oraz P.S. lat 27 zostali przyjęci do Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii Szpitala Uniwersyteckiego Collegium Medicum w Bydgoszczy z rozpoznaniem przewlekłym krwakiem podtwardówkowym w łoży nie rozpoznanej wcześniej torbieli pajęczynówki (ryc. 1 i 2). Chorzy negowali jednoznacznie uraz głowy w wywiadzie a powodem zgłoszenia się do lekarza i wykonania badania neuroobrazowego głowy były przewlekłe, narastające bóle głowy. Pacjent 27-letni P.S. skarżył się na przewlekłe wieloletnie bóle głowy imitujące migrenę, które uległy zaostrzeniu od kilku tygodni, u pacjenta 19-letniego P.F. ból głowy o rozlanym charakterze pojawił się po raz pierwszy w życiu. Z uwagi na współistniejącą podwyższoną temperaturę ciała chory był diagnozowany w kierunku neuroinfekcji. W chwili przyjęcia do szpitala chorzy przedmiotowo nie prezentowali jakichkolwiek objawów ogniskowego deficytu neurologicznego. Z uwagi na niejasne pochodzenie krwaka przymózgowego u obu pacjentów wykonano badania naczyniowe w kierunku malformacji, które nie ukazały patologii naczyń mózgowych a jedynie szerokie i liczne żyły powierzchowne mózgu w okolicy krwaka odpływające do zatoki strzałkowej górnej (ryc. 3). U obu pacjentów wykonano operację ewakuacji krwaka drogą trepanacji otworkowej. U pacjenta P.F. z uwagi na mniejsze rozmiary krwaka wykonano pojedynczy otwór trepanacyjny, u drugiego natomiast (P.S.) dwa otwory. W przebiegu pierwszej doby po zabiegach operacyjnych u obu chorych doszło do gwałtownego pogorszenia stanu neurologicznego, wystąpienia objawów ciasnoty śródczaszkowej i narastającego niedowładu połowicznego. Badania KT głowy wykazały obecność u obu pacjentów ostrych krwaków nadtwardówkowych zlokalizowanych w okolicy operowanych poprzednio przewlekłych krwaków podtwardówkowych (ryc. 4 i 5). Chorzy zostali reoperowani w trybie natychmiastowym drogą kraniotomii. W obu przypadkach śródoperacyjnie nie odnaleziono w obrębie krwaków ewidentnego dużego źródła krwawienia jak uszkodzona tętnica oponowa środkowa czy zatoka żylna. Kolejne kontrolne badania KT głowy wykazały całkowicie usunięte krwaki przymózgowe. Po operacji doszło do całkowitego wycofania się neurologicznych objawów ubytkowych i chorzy wypisani zostali do domu w przebiegu 9 dni w stanie ogólnym bardzo dobrym. Pacjenci pozostają pod opieką poradni neurochirurgicznej i nie stwierdza się u nich jakichkolwiek objawów neurologicznych.

Omówienie

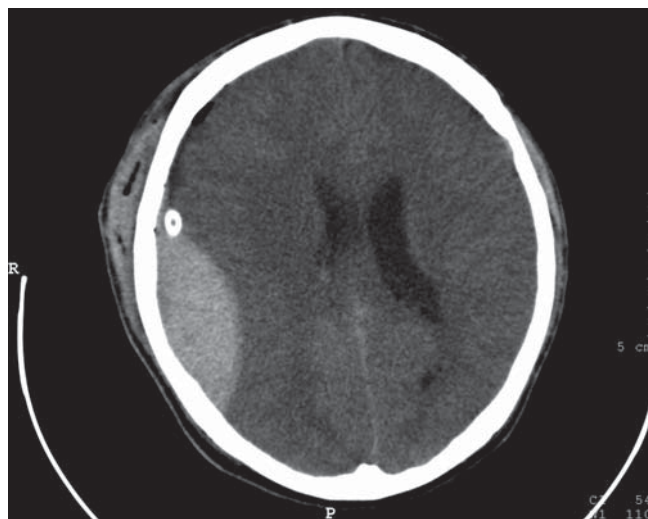
Liczne doniesienia opisują przypadki ostrych krwaków śródczaszkowych jako powikłanie leczenia operacyjnego przewlekłych krwaków podtwardówkowych. Mechanizm tego powikłania nie jest do końca



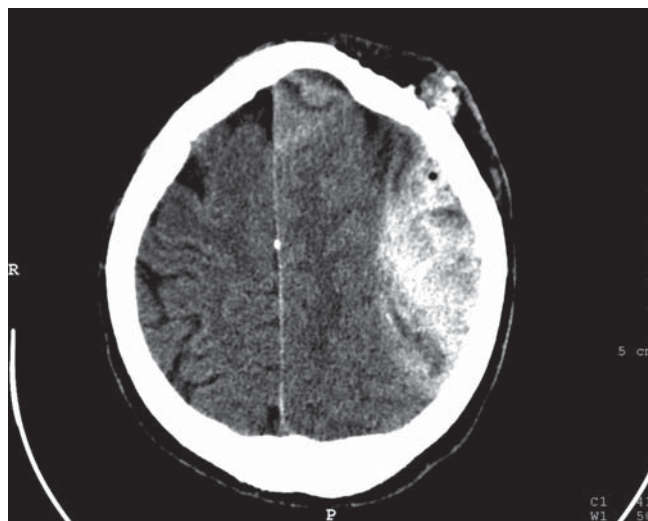
Rycina 3. Badanie angio-KT pacjenta P.S. Brak malformacji naczyniowej w miejscu krwaka, widoczne jedynie przesunięcie żył powierzchownych mózgu przez masę krwaka przymózgowego.

poznany i wciąż jest tematem dyskusji. Przypuszczalnie odpowiedzialne za to mogą być dwa patomechanizmy: pierwszy- gwałtowne odbarczenie mózgowia powodujące jego przesunięcie i rozprężanie i uszkodzenie naczyń krwionośnych oraz drugi - nagły wzrost mózgowego przepływu krwi w wyniku zaburzenia autoregulacji w chwili operacyjnego odbarczenia (1, 6).

Badanie perfuzji mózgowej wykazuje, że u chorych z kompresją mózgu przez przewlekły krwiak występuje zmniejszony przepływ w obrębie tej stronnej kory czołowej, okolicy bruzdy bocznej, wyspy i wzgórza. Dlatego te obszary podczas odbarczenia krwaka, przy nagłym wzroście przepływu mogą predysponować do krwotoków (3, 7, 8). Gelabert-Gonzalez i wsp. (2) na podstawie materiału własnego oceniają częstość wystąpienia ostrych krwotoków śródmózgowych jako powikłania trepanacji otworkowej na 2,04%. Wg Sato i wsp. (6) do 2005 roku w literaturze anglojęzycznej i japońskiej opisanych było 30 przypadków powikłań leczenia przewlekłych krwotoków podtwardówkowych w postaci ostrych krwotoków śródmózgowych prawie zawsze zlokalizowanych w okolicy operowanych poprzednio krwotoków przewlekłych (1, 6, 8). Liang i wsp. (4) opisują przypadek powikłania w postaci przeciwstronnego ostrego krwaka podtwardówkowego. Powikłanie to zdarzyło się u 44-letniego mężczyzny leczonego metodą trepanacji otworkowej z powodu przewlekłego krwaka podtwardówkowego (4).



Rycina 4. KT głowy pacjenta P.F. – widoczny ostry krwiak nad-twardówkowy w miejscu poprzednio operowanym.



Rycina 5. KT głowy pacjenta P.S. – widoczny ostry krwiak nad-twardówkowy w miejscu poprzednio operowanym.

W literaturze brakuje doniesień o powikłaniach w postaci ostrych krwotoków nadtwardówkowych. Jest możliwe, że do wystąpienia krwotoków nadtwardówkowych u opisywanych pacjentów może częściowo predysponować brak zrostu opony twardej z powierzchnią wewnętrzną kości czaszki - typowy dla osób młodych. W dostępnych publikacjach brak jest również danych o korelacji ostrych powikłań krwotocznych z obecnością ewentualnych malformacji w obrębie naczyń mózgowych czy oponowych. Wydaje się możliwe, że malformacje takie mogą predysponować do powikłań krwotocznych po trepanacji otworkowej. Wśród możliwych zmian naczyniowych nie zdiagnozowanych w badaniu angio-KT należałoby rozważyć obecność mikronaczyniaków, amyloidozy oponowych naczyń krwionośnych oraz zapalenie naczyń krwionośnych.

Wnioski

1. U osób młodych z uwagi na brak zrostu opony twardej z kością czaszki po nagłej dekompresji przy ewakuacji przewlekłego krwiaka podtwardówkowego ryzyko powikłania w postaci krwotoku nadtwardówkowego wydaje się być większe. Dlatego w technice operacyjnej trepanacji otworkowej u osób młodych celowe wydaje się zakładanie hemostatycznych szwów oponowo-okostnowych Dandy'ego.

2. Mimo nie wykazania w badaniach naczyniowych mózgu u tych chorych jakichkolwiek malformacji możliwe jest istnienie zmian naczyniowych predysponujących do samoistnych krwotoków śródczaszkowych jak i powikłań krwotocznych po zabiegach śródczaszkowych.

Piśmiennictwo

1. *Diaz P., Maillo A.*: Intracerebral haemorrhage following chronic subdural haematoma evacuation: report of two cases and review of the literature. *Neurocirurgia* 2003, 14, 333-337
2. *Gelabert-Gonzalez M., Iglesias-Pais M., García-Allut A., Martínez-Rumbo R.*: Chronic subdural haematoma: surgical treatment and outcome in 1000 cases. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2005, 107, 223-229
3. *Inao S., Kawai T., Kobeya R.*: Relation between brain displacement and local cerebral blood flow in patients with chronic subdural haematoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 2001, 71, 741-746

4. *Liang C.L., Rau C.S., Lu K., Chen H.J.*: Contralateral acute subdural haematoma after Burr-hole for chronic subdural haematoma. *Int. J. Care Inj.* 2001, 32, 499-500
5. *Nuri Sener R.*: Arachnoid cyst associated with post-traumatic and spontaneous rupture into the subdural space. *Comp. Med. Imag. Graph.* 1997, 21, 341-344
6. *Sato M., Nakano M., Asari J., Watanabe K.*: Intracerebral haemorrhage during surgery for chronic subdural haematoma. *J. Neurosci.* 2007, 14, 81-83
7. *Tanaka A., Yoshinaga S., Kimura M.*: Xenon-enhanced computed tomographic measurement of cerebral blood flow in patients with chronic subdural hematomas, *Neurosurgery* 1990, 27, 554-561
8. *Yamada T.*: Multiple intracerebral hematomas following evacuation of chronic subdural hematoma: A case report. *J. Neurosurg.* 1998, 7, 120-124

Adres do korespondencji:

Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii
Collegium Medicum UMK
ul. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz

Parametry układu krzepnięcia krwi jako czynniki predykcyjne u pacjentów z pourazowymi krwiami namóżgowymi leczonymi operacyjnie

Coagulation parameters as predictive factors in patients with posttraumatic intracranial extracerebral hematomas treated surgically

Piotr Guźniczak, Mikołaj Zaborowski, Adam Kałużny, Grzegorz Anczykowski

*Studenckie Koło Naukowe
przy Katedrze i Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
opiekun SKN: dr hab. Roman Jankowski
kierownik Katedry: prof. dr hab. Stanisław Nowak*

Streszczenie

Krwak wewnątrzczaszkowy wraz z obrzękiem i stłuczeniem mózgu należy do najczęstszych wtórnych urazów mózgu. Celem pracy była analiza wyników badań laboratoryjnych dotyczących układu krzepnięcia krwi u pacjentów z pourazowym wewnątrzczaszkowym krwakiem namóżgowym. Określono parametry, które standardowo oceniane u chorych mogą mieć istotny wpływ na wynik leczenia operacyjnego. W analizowanym materiale było 25 pacjentów - 16 z krwakiem podtwardówkowym i 9 z nadtwardówkowym. Istotny wpływ na wynik leczenia miały: czas protrombinowy (PT), zawartość protrombiny, wskaźnik protrombiny (PI), jak również międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR).

Summary

Intracranial hematoma as well as edema and brain contusion are most common secondary brain trauma. The aim of this paper was an analysis laboratory tests concerning blood coagulation in patients with posttraumatic, intracranial extracerebral hematomas treated surgically. On the basis of the data we established their influence on treatment outcome. Analysis included 25 patients - 16 with subdural and 9 with epidural hematomas. The influence on outcome have prothrombin time (PT), prothrombin content and index (PI), as well as International Normalized Ratio (INR).

Słowa kluczowe: uraz czaszkowo-mózgowy, krwaki wewnątrzczaszkowy namóżgowy, układ krzepnięcia krwi

Key words: cranio-cerebral trauma, intracranial, extracerebral hematoma, blood coagulation parameters

Wstęp

Urazy czaszkowo-mózgowe występują z częstością 200-300 na 100.000 osób rocznie (16). Do wtórnych uszkodzeń mózgu należy obrzęk, stłuczenie mózgu i krwaki wewnątrzczaszkowe. Krwaki namóżgowe są zwykle leczone operacyjnie. Wyniki takiego postępowania zależą od wielu czynników.

Celem pracy była ocena wyników badań układu krzepnięcia krwi u pacjentów z pourazowym krwakiem namóżgowym, leczonych operacyjnie. Badano zależności między następującymi parametrami: liczbą płytek krwi (PLT), fibrynogenem, czasem protrombinowym (PT), zawartością protrombiny, wskaźnikiem protrombiny (PI) oraz międzynarodowym współczynnikiem znormalizowanym (INR), a wczesnym wynikiem leczenia określonym przy pomocy skali Glasgow Outcome Scale (GOS).

Materiał i metody

Materiał kliniczny stanowiło 25 chorych leczonych operacyjnie w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu od 1.01.2004 do 31.12.2004 roku z powodu pourazowego krwaka namóżgowego. Podstawowym narzędziem diagnostycznym było badanie tomografii komputerowej głowy. Analiza nie obejmowała pacjentów z objawami śmiertelności mózgu, obrażeniami wielonarządowymi, chorobami układu sercowo-naczyniowego, cukrzycą, zaburzeniami koagulologicznymi (przyjmowanie doustnych leków przeciwplatek i antykoagulantów), z krwakami śródmózgowymi, obecnością krwi w tylnym dole czaszki i obrażeniami twarzoczaszki.

Wartości parametrów układu krzepnięcia oznaczono na podstawie badania krwi żyłnej pobranej przed opera-

Tabela 1. Skala GOS

5	stan bardzo dobry, samodzielne funkcjonowanie pomimo nieznacznych ubytków neurologicznych
4	stan umiarkowanego upośledzenia, lecz wciąż funkcjonowanie niezależne
3	stan poważny, pacjent przytomny, w czynnościach życia codziennego wymaga pomocy
2	przetrwalił stan wegetatywny
1	zgon

cją w laboratorium diagnostycznym Szpitala Klinicznego im. H. Święcickiego w Poznaniu. Oceny wstępnego wyniku leczenia dokonano w oparciu o skalę GOS (Glasgow Outcome Scale), (tab. 1.) (5).

Obliczenia statystyczne wykonane zostały przy pomocy programu SPSS Statistics 12.0.

Wartości PLT, PT, zawartości protrombiny, PI oraz INR korelowano ze stanem pacjenta określonym w skali GOS wyznaczając współczynnik korelacji rangowej r_S Spearmana. W analizie wykorzystano uproszczony podział skali GOS (23) łącząc stopnie 5 i 4 (stan dobry), 3 i 2 (stan poważny) i 1 stopień-zgon. Za miarę istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

W badanej grupie było 23 (92%) mężczyzn i 2 (8%) kobiety. Chorzy mieli od 16 - 94 lat, a średnia wieku wynosiła 50 lat. W grupie wiekowej powyżej 60 roku życia było 6 (24%) pacjentów. Wśród przyczyn wypadków zanotowano: upadki (13 przyp.), wypadki komunikacyjne (4 przyp.), pobicia (2 przyp.), a w 6 przypadkach nie ustalono okoliczności urazu.

Tabela 2. Objawy prezentowane przez pacjentów przy przyjęciu

Stan kliniczny i objawy neurologiczne	Liczba pacjentów (n = 25)
Zaburzenia świadomości	17
Objawy neurologiczne:	19
niedowład połowiczny	13
anizokoria	4
obustronny objaw Babińskiego	3
niedowład czterokończynowy	1
Złamania kości czaszki	12
okolica skroniowa	7
—//— ciemieniowa	5
—//— potyliczna	3
—//— czołowa	1

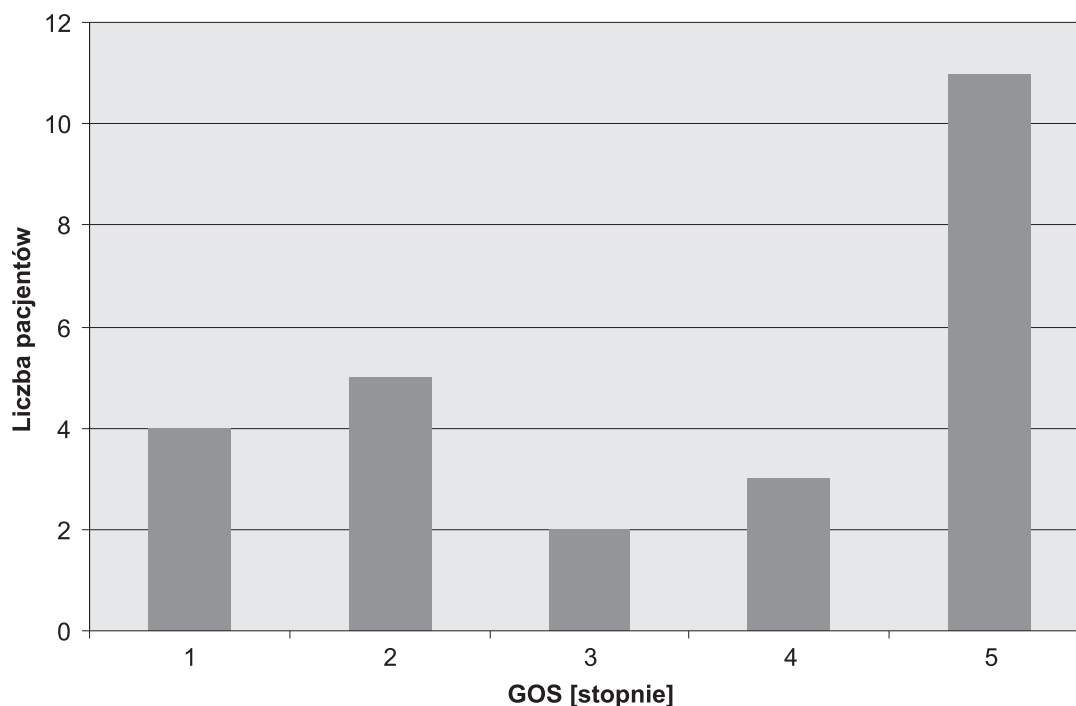
Stan świadomości pacjentów przy przyjęciu został określony za pomocą skali GCS. Średnia wartość wynosiła 8 punktów. Poszczególne objawy zostały ujęte w tab. 2. U większości (13 przyp.) chorych przy przyjęciu stwierdzono niedowład połowiczny. Inne objawy, takie jak anizokoria, obustronny objaw Babińskiego, a także niedowład czterokończynowy występowały rzadziej. Złamania kości czaszki odnotowano u 12 osób.

Na podstawie wyników badań KT głowy zdiagnozowano: ostry krwiak podtwardówkowy - 9 (36%) przyp., krwiak nadtwardówkowy: 9 (36%) przyp., przewlekły krwiak podtwardówkowy: 6 (24%) przyp. i podostry krwiak podtwardówkowy: 1 (4%) przypadek. U 12 (48%) pacjentów krwiak namóżgowy znajdował się nad całą półkulą mózgu. Chorych z krwakiem umiejscowionym nad jednym płatem mózgu było 3 natomiast nad dwoma płaciami - 10 przypadków. Obrzęk mózgu zaobserwowano w 19 (76%) przyp., natomiast stłuczenie w 13 (52%) przypadkach.

W leczeniu operacyjnym zastosowano kraniotomię u 15 (60%), a trepanację otworkową u 10 (40%) pacjentów. Reoperowanych z powodu nawrotu krwaka było 3 chorych.

Wyniki leczenia pacjentów przedstawiono na ryc. 1. W 5 i 4 stopniu skali GOS znajdowało się 14 chorych, w stopniu 3 i 2 było 7 pacjentów, natomiast zgon nastąpił w 4 przypadkach.

W tab. 3. przedstawiono wyniki badań laboratoryjnych parametrów układu krzepnięcia krwi u analizowanych pacjentów. Średnia wartość PLT w badanej grupie wynosiła $206,92 \pm 89,53 \times 1000/\text{mm}^3$. Liczba płytek krwi nie była związana z wynikiem leczenia ($p = 0,451$). Średnie stężenie fibrynogenu było podwyższone i wynosiło 480,60 mg/dl. Również ten parametr nie miał związku istotnie statystycznego ze stanem pacjenta w skali GOS ($p = 0,258$). Wartości średnich PT, zawartości protrombiny, PI i INR mieściły się w zakresach normy, odpowiednio: $13,04 \pm 2,90$ sek., $91,16 \pm 18,98\%$, $98,72 \pm 16,28\%$ i $1,07 \pm 0,23$. Stwierdzono pozytywną korelację między GOS a zawartością protrombiny ($r_S = 0,465$, $p < 0,05$), a także między GOS i PI ($r_S = 0,564$, $p < 0,01$). Negatywna korelacja zaś wiązała GOS i INR ($r_S = -0,531$, $p < 0,01$), jak również GOS i PT ($r_S = -0,514$, $p < 0,01$).



Rycina 1. Wczesne wyniki leczenia według skali GOS.

Omówienie

Urazy, których następstwem jest krwawienie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, wiążą się ze zwiększoną śmiertelnością wynoszącą od 30 do 40%. W przypadku podjęcia odpowiednich działań diagnostycznych i terapeutycznych część poszkodowanych osób można uratować (24). U wielu chorych po wypadku objawy kliniczne nie wskazują na rozwój krwiaka wewnątrzczaszkowego (22). Szybka diagnostyka pozwala na podjęcie właściwego leczenia i decyduje o jego wynikach (24).

Na efekt leczenia mają wpływ czynniki ryzyka występujące u pacjentów z pourazowymi krwiakami wewnątrzczaszkowymi (6, 7). Przedstawiona przez nas analiza kliniczna nawiązuje do parametrów laboratoryjnych układu krzepnięcia krwi. Bayir i wsp., MacLeod i wsp., Takahashi i wsp. zwracają uwagę na ich znaczenie w odniesieniu do rokowania (1, 15, 23).

W analizowanej grupie pacjentów dominowali mężczyźni podobnie jak w pracy Nowak i wsp. (20). Kryteria wykluczeń wprowadzono w celu wyeliminowania innych niż następstwa urazu głowy zaburzeń układu krzepnięcia. Są to tylko najczęstsze przyczyny zmian które prowadzą do zaburzeń hemostazy, a próba eliminacji wszystkich napotyka trudności. W pracy wykorzystano tylko wartości parametrów krzepnięcia krwi uzyskanych z jednego laboratorium.

Moskała i wsp. wykazali, że dla zdecydowanej większości pacjentów wartości INR, aPTT, PLT i fibrynogenu mieściły się w granicach wartości referencyjnych. Po-

dobne spostrzeżenia dokonaliśmy w analizowanej przez nas grupie chorych. Należy stwierdzić, iż wielu autorów uznaje wartości PT, aPTT, PLT i INR za zdecydowanie niewystarczające do oceny złożonego stanu układu hemostatycznego pacjenta po urazie (18, 23). Wspomniane parametry nie dają dokładnego wglądu w funkcję płytek oraz działanie czynników krzepnięcia krwi.

Wśród badanych przez nas parametrów jedynie średnia wartość fibrynogenu była podwyższona. Jednak badania statystyczne nie wykazały w tym przypadku związku ze stanem pacjenta w skali GOS. Tylko w dwóch przypadkach zaobserwowano znaczną koagulopatię. Mimo to, zauważono zależności pomiędzy parametrami układu krzepnięcia i wczesnym wynikiem leczenia. Im dłuższy czas protrombinowy i wyższa wartość INR, tym gorsze rokowanie. Niezadowalające wyniki leczenia uzyskano u chorych z niższymi wartościami zawartości protrombiny i wskaźnika protrombiny. Powyższe zależności dotyczą tego samego zjawiska - inicjacji krzepnięcia, które jest aktywowane między innymi przez czynnik tkankowy uwalniany w czasie urazu. Halpern i wsp. wskazują na czas protrombinowy jako na najistotniejszą miarę koagulopatii pourazowej. Podobnie Bayir i wsp. oraz MacLeod i wsp. za ważny dla rokowania uznali PT.

Za czynniki sprawcze koagulopatii pourazowej uznaje się kwasicę, hipotermię, niskie stężenie płytek, rozcieńczenie płytek i czynników krzepnięcia w wyniku masywnych przetoczeń krystaloidów (3, 11, 17, 21, 24), zmiany reologiczne krwi na skutek znacznej utraty erytrocytów (4, 18), a także

Tabela 3. Analiza statystyczna parametrów układu krzepnięcia krwi i wczesnego wyniku leczenia (GOS)

analizowane parametry l. przyp. n= 25	GOS			korelacja rangowa Spearmana	
	stan dobry 5° i 4°	stan poważny 3° i 2°	zgon 1°	Współczynnik korelacji	Poziom istotności
liczba płytek [x 1000/mm ³]					
<150	3	1	3	0,158	p=0,451
150-400	10	6	1		
>400	1	0	0		
fibrynogen [mg/dl]					
<200	1	0	1	0,235	p=0,258
200-400	2	4	2		
>400	11	3	1		
czas protrombinowy [sek.]					
<12	8	2	1	-0,514	p=0,009**
12-14	5	4	0		
>14	1	1	3		
yawartość protrombiny [%]					
< 80	0	0	2	0,465	p=0,045*
80-120	13	7	2		
>120	1	0	0		
indeks protrombiny [%]					
<80	0	0	2	0,564	p=0,003**
80-120	12	7	2		
>120	2	0	0		
INR					
<0,85	1	0	0	- 0,531	p=0,006**
0,85-1,25	13	7	2		
>1,25	0	0	2		

** = p<0,01

* = p<0,05

uwolnienie tkankowego aktywatora plazminogenu (8). Zatem przywrócenie właściwej hemostazy jest niezbędne w postępowaniu z pacjentami po ciężkich obrażeniach ciała (18).

Rola uwalnianego czynnika tkankowego jest podkreślana szczególnie w uszkodzeniach mózgu (8, 18). Urazy czaszkowo - mózgowie prowadzące do znacznego uszkodzenia bariery krew - mózg powodują masowe uwolnienie czynnika tkankowego. Czynn timer tkankowy aktywuje kaskadę krzepnięcia krwi i może prowadzić do koagulopatii ze zużycia. W rezultacie dochodzi do zmniejszenia krzepliwości krwi, co znajduje swoje odzwierciedlenie w wydłużeniu czasu protrombinowego (8). Przedoperacyjne monitorowanie układu krzepnięcia krwi

określa nie tylko ryzyko okołoperacyjne, ale również określa stopień uszkodzenia mózgu.

Wnioski

Czynn timerami rokowniczymi u chorych leczonych operacyjnie z powodu pourazowego krwiaka namózgowego były: czas protrombinowy, zawartość i wskaźnik protrombiny oraz INR.

Piśmiennictwo

1. Bayir A., Kalkan E., Kocak S., Ak A., Cander B., Bodur S.: Fibrinolytic markers and neurologic outcome in traumatic brain injury. *Neurol. India* 2006, 54, 363-365

2. Centers for Disease Control and Prevention: Internetowa baza statystyczna. Atlanta: US Department of Health and Human Services, CDC National Center for Injury Prevention and Control 2003 (www.cdc.gov/ncipc/factsheets/driving.htm)
3. Cosgriff N., Moore E. E., Sauaia A.: Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidosis revisited. *J. Trauma* 1997, 42, 857-862
4. Faringer P. D., Mullins R. J., Johnson R. L., Trunkey D. D.: Blood component supplementation during massive transfusion of AS-1 red cells in trauma patients. *J. Trauma* 1993, 34, 481-487
5. Greenberg M.S.: *Handbook of Neurosurgery*. Wyd. 5. Thieme. New York 2001, 861-863
6. Guźniczak P., Gmerek Ł., Kałużny A.: Wczesna ocena wyników leczenia operacyjnego 103 chorych po operacjach pourazowych krwiałków wewnątrzczaszkowych. *Neuroskop* 2006, 8, 126-131
7. Guźniczak P., Kałużny A., Zaborowski M., Jankowski R.: Analiza wyników przedoperacyjnego badania tomografii komputerowej głowy u chorych z pourazowymi krwiałkami wewnątrzczaszkowymi. *Neuroskop* 2007, 9, 106-112
8. Halpern C.H., Reilly P.M., Turtz A.R., Stein S.C.: Traumatic Coagulopathy: The Effect of Brain Injury. *J. Neurotrauma* 2008, 25, 997-1001
9. Hinojosa A.Q., Gulati M., Singh V., Lawton M.T.: Spontaneous intracerebral hemorrhage due to coagulation disorders. *Neurosurg. Focus* 2003, 15, 4: E3
10. Hulka F., Mullins R. J., Frank E. H.: Blunt brain injury activates the coagulation process. *Arch. Surg* 1996, 131, 923-927
11. Johnston T.D., Chen Y., Reed R.L.: Functional equivalence of hypothermia to specific clotting factor deficiencies. *J. Trauma* 1994, 37, 413-417
12. Koh M.B., Hunt B.J.: The management of perioperative bleeding. *Blood Rev.* 2003, 17, 179-185
13. Kundu S.K., Heilmann E.J., Sio R.: Characterization of an in vitro platelet function analyzer, PFA-100. *Clin. Appl. Thromb. Hemost* 1996, 2, 241-249
14. Levi M. M., Vink R., de Jonge E.: Management of bleeding disorders by prohemostatic therapy. *Int. J. Hematol* 2002, 76 (Suppl 2), 139-144
15. MacLeod J.B., Lynn M., McKenney M.G.: Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J. Trauma* 2003, 54: 66-71
16. Mamelak A.N., Pitts L.H., Dameron S.: Predicting survival from head trauma 24 hours after injury: a practical method with therapeutic implications. *J. Trauma* 1996, 41, 91-99
17. Martini W.Z., Pusateri A.E., Uscilowicz J.M.: Independent contributions of hypothermia and acidosis to coagulopathy in swine. *J. Trauma* 2005, 58, 1002-1010
18. Mathews M., Newman R., Chappell E.T.: Management of coagulopathy in the setting of acute neurosurgical disease and injury. *Neurocrit. Care* 2006, 5, 141-152
19. Moskała M., Polak J., Moskała A., Kleinrok K., Zawiliński J.: Haematoma of the tentorium cerebelli- new pathology or new prognostic factor in neurotraumatology? A preliminary report. *Neurol. Neurochir.* 2007, 41, 3, 234-240
20. Nowak S., Żukiel R., Jankowski R., Stachowska- Tomczak B., Kopras A., Hoffman A., Janicki J., Tokarz F.: Czynniki ryzyka pourazowego krwiałka wewnątrzczaszkowego. Analiza kliniczna 1936 przypadków. *Pol. Przegl. Chir.* 1995, 10, 987-993
21. Reed R.L., Johnston T.D., Chen Y.: Hypertonic saline alters plasma clotting times and platelet aggregation. *J. Trauma* 1991, 31, 8-14
22. Stein S.C., Spettell C., Young G., Ross S.F.: Limitations of neurological assessment in mild head injury. *Brain Inj.* 1993, 7, 425-433
23. Takahashi H., Urano T., Takada Y., Nagai N., Takada A.: Fibrinolytic parameters as an admission prognostic marker of head injury in patients who talk and deteriorate. *J. Neurosurg.* 1997, 86, 5, 768-772
14. Tieu B.H., Holcomb J.B., Schreiber M.A.: Coagulopathy: Its pathophysiology and treatment in the injured patient. *World J. Surg.* 2007, 31, 1055-1064
25. Żukiel R., Liebert W., Jankowski R., Nowak S., Tokarz F.: Urazy czaszkowo- mózgowe izolowane i w obrażeniach wielonarządowych. *Now. Lek* 1993, 2, 88-96

Adres do korespondencji:

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

Wpływ plazmaferezy klasycznej na profil hemoreologiczny u pacjentów z chorobami układu nerwowego. Badanie pilotażowe.

Influence of classical plasmapheresis on hemorheological profile of patients with neurological disorders. Preliminary study.

Piotr Kowal¹, Anna Marcinkowska-Gapińska¹, Andrzej Kędzierski⁴, Izabela Siemieniak²,
Stanisław Czekalski³, Wojciech Kozubski⁴

¹ z Pracowni Reologicznej Katedry i Kliniki Neurologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. UM Piotr Kowal

² z Oddziału Neurologii Szpitala im Strusia w Poznaniu
ordynator: lek. med. Izabela Siemieniak

³ z Katedry i Kliniki Nefrologii UM im K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. Stanisław Czekalski

⁴ z Katedry i Kliniki Neurologii UM im K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. Wojciech Kozubski

Streszczenie

Dobrze poznany jest korzystny hemoreologiczny efekt plazmaferezy selektywnej (HELP system). Z kolei wpływ klasycznej plazmaferezy na właściwości fizyczne krwi nie został w pełni określony.

Celem tej pracy było wykazanie jakie zmiany hemoreologiczne zachodzą w wyniku usunięcia części osocza z krwi.

Wstępne badania przeprowadzono u 3 pacjentów (dwóch z zapaleniem wielkorzeniowonerwowym i jeden z miastenią). Badania hemoreologiczne wykonywano dwukrotnie: przed rozpoczęciem leczenia i po wykonaniu pierwszego zabiegu. W trakcie jednego zabiegu usuwano 3000 ml osocza i podawano 600 ml 20% albumin i 2400 ml 0,9% NaCl dla skompensowania hypowolemii. Oznaczano następujące parametry hemoreologiczne: hematokryt, lepkość osocza i względną lepkość krwi przy różnych prędkościach ścinania ($0,1\text{ s}^{-1}$, $1,0\text{ s}^{-1}$, 10 s^{-1} i 100 s^{-1}). Do pomiarów reologicznych używano mikrowiskozymetru Low Shear 40 (Contraves).

Wykazano, że po wykonaniu pierwszego zabiegu plazmaferezy znamienne obniżyły się lepkość osocza i względna lepkość krwi przy niskich prędkościach ścinania. Stężenie fibrynogenu uległo redukcji o ponad 60%.

Na obecnym etapie badań można wysunąć wniosek, że klasyczna plazmafereza w sposób istotny zmienia warunki przepływu krwi w mikrokrążeniu.

Summary

It is well known a good hemorheological effect of selective plasmapheresis (HELP system). In turn an influence of classic plasmapheresis on physical properties has not been clear established.

The aim of this study was to indicate hemorheological changes due to remove of plasma volume in patients with neurological disorders.

Preliminary study was carried out in 3 patients (two with polyradiculoneuropathy and one with myasthenia). Hemorheological examination was done twice: before the start of treatment and after the first plasma removal. In the course of treatment a volume of 3000 ml of plasma was removed and 600 ml of 20% of albumin and 2400 ml of 0,9% NaCl were administrated for compensation. The following hemorheological properties were estimated: haematocrit, plasma viscosity and relative blood viscosity at various shear rates ($0,1\text{ s}^{-1}$, $1,0\text{ s}^{-1}$, 10 s^{-1} and 100 s^{-1}). For rheological measurements a microviscosimeter Low Shear 40 (Contraves) was used.

We found after the first plasma volume removal a decrease of plasma viscosity and relative blood viscosity at a low shear rate range. Fibrinogen concentration was decreased above 60%.

At this stage of our study we may conclude that classic plasmapheresis changes significantly conditions of blood flow in microcirculation.

Słowa kluczowe: plazmafereza, hemoreologia, neurologia

Key words: plasmapheresis, hemorheology, neurology

Wstęp

Dobrze poznany jest korzystny efekt hemoreologiczny plazmaferezy selektywnej (HELP-system) (4) w różnych chorobach układu krążenia. Wykazano poprawę w zakresie wszystkich parametrów hemoreologicznych tzn. obniżenie lepkości krwi i osocza, wzrost elastyczności erytrocytów oraz zmniejszenie agregacji krwinek czerwonych. Obserwowano także korzystne zmiany profilu lipidów krwi oraz obniżenie stężenia fibrynogenu.

Z kolei wpływ klasycznej plazmaferezy na właściwości fizyczne krwi nie został w sposób dostateczny zbadany. Jest to metoda terapii stosowana w różnych schorzeniach autoimmunologicznych jak również w przypadku zatruc. W neurologii zakres wskazań do jej stosowania ulega poszerzeniu ale wykorzystuje się ją głównie w leczeniu miastonii i zapalenia wielokorzeniowonerwowego.

Celem tej pracy jest określenie jakie zmiany hemoreologiczne występują w wyniku usunięcia części osocza u pacjentów z chorobami neurologicznymi.

Materiał i metoda

Badaniom poddano krew trzech pacjentów w wieku 28 lat (kobieta), 75 i 62 lata (mężczyźni). W dwóch przypadkach badanie przeprowadzono trzykrotnie: przed

i po plazmaferezie a następnie po całym cyklu zabiegów. W przypadku pacjenta w wieku 62 lat badanie przeprowadzono dwukrotnie: przed i po pierwszym zabiegu.

Oznaczano następujące parametry hemoreologiczne: względną lepkość krwi w zakresie czterech prędkości ścinania: $0,1 \text{ s}^{-1}$, $1,0 \text{ s}^{-1}$, 10 s^{-1} oraz 100 s^{-1} , lepkość osocza, hematokryt oraz stężenie fibrynogenu (tylko u jednego pacjenta).

Do badań hemoreologicznych zastosowano mikrowiskozymetr Low Shear 40 (Contraves). Do opisu krzywej przepływu wykorzystano model reologiczny Quemady (5). Ze względu na kształt reogramu wyniki pomiaru analizowano również z wykorzystaniem matematycznego modelu reologicznego Ree-Eyring'a (3). Jest to model fenomenologiczny, który dobrze opisuje dane pomiarowe, bez podbudowy teoretycznej, dając możliwość analizy procesów zachodzących podczas przepływu niezależnie od kształtu reogramu.

Wyniki

Uzyskane wyniki przedstawiono w tab. 1 i na ryc.1. Wykazano znamienny spadek lepkości osocza (η_p) po wykonanym zabiegu plazmaferezy ($p < 0,05$) oraz obniżenie agregacyjności krwinek czerwonych (τ_1 - $p < 0,09$). Obserwowano także wyraźne obniżenie wartości względnej lepkości krwi (η) w zakresie niskich prędkości ścinania $0,1 \text{ s}^{-1}$ i $1,0 \text{ s}^{-1}$.

Omówienie

Wstępne wyniki badania wskazują na znaczne zmiany hemoreologiczne u pacjentów leczonych zabiegami plazmaferezy. Są to zmiany korzystne w sensie hemodynamicznym dla mikrokrążenia. Podobny efekt w postaci wzrostu mikrokrążenia w obrębie penumbry uzyskuje się w wyniku zastosowania systemu HELP (2), w tym przypadku jednak w mechanizmie precypitacyjnym.

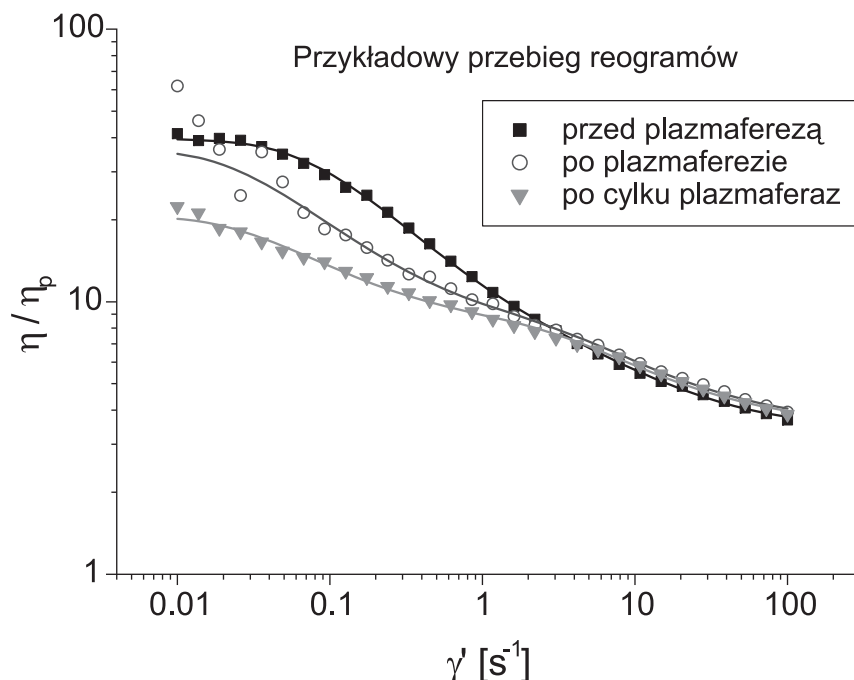
Tabela 1.

Badanie	η_p^*	Htk	τ_1^{**}	$\eta 0,1 \text{ s}^{-1}$	$\eta 1,0 \text{ s}^{-1}$	$\eta 10 \text{ s}^{-1}$	$\eta 100 \text{ s}^{-1}$
Przed zabiegiem	$1,409 \pm 0,041$	$0,39 \pm 0,01$	$37,4 \pm 23,89$	$23,5 \pm 2,8$	$13,4 \pm 1,5$	$5,14 \pm 0,23$	$3,29 \pm 0,19$
Po zabiegu	$1,144 \pm 0,022$	$0,41 \pm 0,01$	$139,9 \pm 39,3$	$16,73 \pm 0,79$	$9,14 \pm 0,44$	$5,51 \pm 0,29$	$3,60 \pm 0,17$

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,09$

τ_1 - ma sens czasu tworzenia pakietów krwinek; jego wydłużenie odzwierciedla spadek efektywności tworzenia pakietów na skutek usunięcia z osocza białek odpowiedzialnych za to zjawisko

Stężenie fibrynogenu w osoczu oznaczono u jednego pacjenta: wyjściowo było 244 mg% a po zabiegu plazmaferezy 93 mg%.



Rycina 1.

Obniżenie lepkości osocza obserwowane po zabiegu plazmaferezy spowodowane jest przede wszystkim redukcją stężenia fibrynogenu. W jednostkowym przypadku o ponad 60% wyjściowej wartości. Zamienne podanie albumin zmienia profil białkowy u tak leczonych pacjentów i przy obniżonym poziomie fibrynogenu dodatkowo przyczynia się do redukcji stopnia agregacyjności krwinek czerwonych. Efekt tiksotropowy albumin wykazuje silną dodatnią korelację z poziomem fibrynogenu (1), co w wyniku zastosowanej terapii ulega zniwelowaniu. Jest to kolejny istotny czynnik poprawiający przepływ krwi w mikrokrążeniu. Poprawę w tym zakresie można zaobserwować oznaczając lepkość krwi w zakresie niskich prędkości ścinania. Wyraźnie zaznaczona jest tendencja spadkowa względnej lepkości krwi mierzona przy prędkościach ścinania $0,1 s^{-1}$ i $1,0 s^{-1}$, która przy większej grupie chorych, adekwatnej dla opracowania statystycznego, osiągnie wartość znamioną.

Badania dotyczą tylko 3 pacjentów i powinny być kontynuowane na zdecydowanie większej grupie chorych ze względu na wyraźnie zarysowujące się tendencje patofizjologiczne.

Piśmiennictwo

1. Kowal P., Marcinkowska-Gapińska A.: Efekt tiksotropowy wybranych czynników biochemicznych krwi u pacjentów z ostrym niedokrwieniem mózgu. *Neuroskop* 2004, 6, 124-127
2. Lechner H., Walzl M., Walzl B., Kleinert G., Freidl W.: HELP Application in Multi-Infarct Dementia. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 1992, 2, 228-231
3. Marcinkowska-Gapińska A., Kowal P.: Comparative analysis of chosen hemorheological methods in a group of stroke patients. *Clin. Hemorheol. Microcir* 2009, 41, 27-33
4. Seidel D.: The HELP system: an efficient and safe method of plasmapheresis in the treatment of severe hypercholesterolemia. *Ther. Umsch.* 1990, 47, 514-519
5. Quemada D.: A rheological model for studying the hematocrit dependence of red cell - red cell and red cell - and red cell - protein interactions in blood. *Biorheology* 1981, 18, 501-516

Adres do korespondencji:

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

Próba oceny wpływu magnetostymulacji na obraz termograficzny kończyn górnych

The influence of alternating magnetic field stimulation on the results of thermographic examination

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

Celem niniejszej pracy była próba oceny wpływu magnetostymulacji na termograficzny obraz badania kończyn górnych. Badaniom poddano grupę 10 zdrowych pacjentów, bez stwierdzonych dolegliwości krążeniowych. Pacjenci mieli wykonywane badanie termograficzne kończyn górnych z wykorzystaniem kamery termowizyjnej AGEMA. Badanie termograficzne przeprowadzano w termostatowanym pomieszczeniu o temperaturze 21-22°C. Następnie pacjenci poddawani byli zabiegowi magnetostymulacji z wykorzystaniem aparatu VIOFOR JPS i programu M1P2 o intensywności I-2. Bezpośrednio po zabiegu badanie termograficzne było powtarzane.

Summary

The aim of this study was to estimate the influence of alternating magnetic field stimulation on the results of thermographic examination of upper limbs in a group of 10 patients. Immediately before and after the magnetotherapy session the patients have been subjected to a thermographic examination (AGEMA) of the temperature distribution in the upper limbs. Magnetic field stimulation was performed by means of the VIOFOR JPS system using the M1P2 programme at the I-2 intensity level. The thermographic studies were performed using the Thermovision 870 camera (AGEMA) in a thermostated chamber (21-22°C).

Słowa kluczowe: magnetostymulacja, magnetoterapia, termografia

Key words: magnetostimulation, magnetotherapy, thermography

Wstęp

Badania termograficzne jako nieinwazyjna metoda badania stanu ukrwienia polegają na określeniu rozkładu temperatury na powierzchni skóry (8). W warunkach fizjologicznych rozkład temperatury na powierzchni skóry człowieka jest bardzo różny. Rozkład ten zależy od funkcji życiowych organizmu, przepływu krwi i procesów biochemicznych zachodzących w ciele człowieka.

Celem regulacji temperatury organizmów stałocieplnych jest utrzymanie stałej temperatury wnętrza ciała w różnych warunkach środowiska. Krytycznym zagadnieniem jest problem wymiany ciepła na powierzchni ciała. Wymiana ta odbywa się przez przewodnictwo, konwekcję i promieniowanie. Na całkowitą energię cieplną ciała składa się produkcja ciepła oraz wymiana ciepła z otoczeniem, która może być dodatnia (pobór ciepła) lub ujemna (utrata ciepła). W idealnym przypadku, w stanie równowagi termicznej, nie ma wymiany ciepła z otoczeniem. Standardy ustalone w medycznym obrazowaniu termicznym mają na celu maksymalne zbliżenie się do warunków równowagi termicznej (2, 8).

Badania polegające na analizie parametrów hemoreologicznych w zależności od wyniku badania termograficznego nie wykazały istotnych korelacji, zarówno w grupie kontrolnej jak i pomiędzy grupami chorych a grupą kontrolną (3, 4). Z kolei próba oceny wpływu terapii zmiennym polem magnetycznym u pacjentów z chorobą naczyniową mózgu na parametry hemoreologiczne wykazała, że terapia magnetostymulacyjna obniża skłonność do patologicznej agregacji erytrocytów [5]. Ponadto z danych literaturowych wynika, że magnetostymulacja i magnetoterapia mają wpływ zarówno na ogólne samopoczucie pacjentów jak i na poprawę niektórych parametrów biologicznych (1, 6, 7). W niniej-

Tabla 1. Minimalna i maksymalna temperatura obu kończyn górnych, oraz palców prawej i lewej dłoni dla pacjentów w zależności od badanej grupy

	przed aplikacją		po aplikacji	
	T _{max}	T _{min}	T _{max}	T _{min}
pacjenci bez zaburzeń ukrwienia spoczynkowego				
obie kończyny górne	33.9°	31.1°	34.7°	32.2°
palce prawej dłoni	33.8°	31.7°	33.9°	32.8°
palce lewej dłoni	32.7°	31.1°	34.1°	32.2°
pacjenci z zaburzeniem ukrwienia spoczynkowego miernego stopnia				
obie kończyny górne	32.6°	28.7°	34.5°	31.9°
palce prawej dłoni	32.6°	30.8°	33.9°	32.7°
palce lewej dłoni	30.8°	28.7°	33.5°	31.9°
pacjenci ze znacznym zaburzeniem ukrwienia spoczynkowego				
obie kończyny górne	32.4°	26.8°	34.1°	31.9°
palce prawej dłoni	30.1°	27.5°	33.8°	31.9°
palce lewej dłoni	30.2°	26.8°	33.3°	31.9°

szych badaniach starano się zbadać czy istnieje wpływ magnetostymulacji na wynik badania termograficznego.

Materiały i metody

Wpływ magnetostymulacji na wynik badania termograficznego badano w grupie 10 zdrowych kobiet w wieku 40-56 lat, bez zdiagnozowanych chorób krążeniowych. Badanie termograficzne polegało na określeniu rozkładu temperatur na powierzchni rąk. Przeprowadzano je w termostatowanym pomieszczeniu (21-22°C) z wykorzystaniem termowizyjnej kamery AGEMA, Thermovision 870. Adaptacja pacjentek przed pomiarem rozkładu temperatur polegała na przeprowadzeniu 5 minutowej kąpieli rąk w wodzie o temperaturze 37°C a następnie, po delikatnym osuszeniu rąk, 10 minutowej adaptacji w pomieszczeniu bez dotykania i ruszania rękoma (6). Po badaniu termograficznym pacjentki ponownie zanurzały ręce w kąpiel wodnej i procedurę powtarzano, z tym, że podczas adaptacji pacjentki podane były magnetostymulacji dłoni z wykorzystaniem aparatu Viofor JPS z programem M1P2 przy intensywności I-2. Po aplikacji ponownie wykonywano zdjęcie termograficzne strony grzbietowej kończyn górnych.

Wyniki

Analiza termogramów rąk badanych pacjentów pokazała różnice w rozkładzie temperatur pozwalające podzielić grupę badanych na trzy podgrupy. Pierwszą stanowiły osoby bez zaburzeń ukrwienia spoczynkowego

(temperatura minimalna obu kończyn powyżej 28°C), drugą - osoby bez zaburzeń, ale o obniżonej temperaturze kończyn górnych, a do trzeciej grupy zaliczono osoby z lekkim upośledzeniem ukrwienia spoczynkowego kończyn górnych.

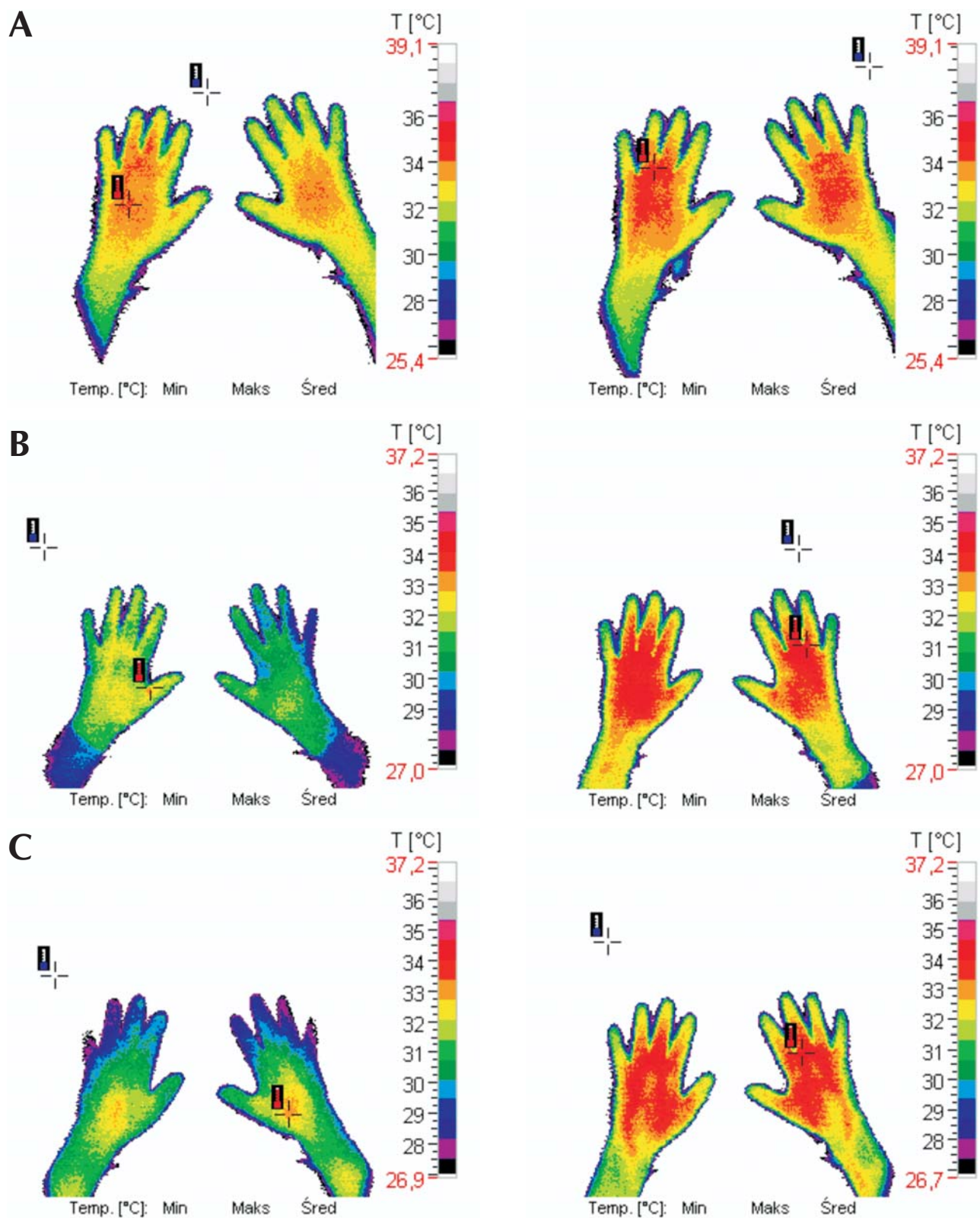
W pierwszej podgrupie pacjentek po zabiegu magnetostymulacji zaobserwowano niewielkie różnice w rozkładzie temperatury po stronie grzbietowej kończyn górnych przed i po aplikacji – w granicach od 0,1 do 1,4°C (tab. 1). Graficznie dla tej grupy wynik przedstawiono na ryc. 1a.

Dla drugiej grupy pacjentek (ryc. 1b) również obserwowany był efekt wzrostu rozkładu temperatury kończyn górnych, a wynik przedstawiono w tab. 1.

W trzeciej grupie badanych obserwowane różnice były największe (tab. 1). Graficznie obserwowane zmiany przedstawiono na ryc. 1c.

Omówienie

Analiza termogramów kończyn górnych pacjentów przed zabiegiem magnetostymulacji pokazuje różnice w ukrwieniu pomimo tego, że osoby badane nie miały stwierdzonych żadnych chorób krążeniowych. Niektóre z nich skarżyły się na to, że marzną im dłonie, ale podczas przeciętnych badań okresowych nie można było u tych osób stwierdzić choroby krążeniowej. Na podstawie badań wyłoniono trzy podgrupy: pierwszą stanowiły osoby bez zaburzeń ukrwienia spoczynkowego, drugą te z niewielkimi zmianami, a trzecią osoby z zaburzeniem



Rycina 1. Termograficzny obraz grzbietowej strony kończyn górnych przed (lewa) i po (prawa) zabiegu magnetostymulacji w trzech podgrupach badanych: A) z prawidłowym ukrwieniem, B) z zaburzeniami ukrwienia miernego stopnia, C) pacjenci ze znacznymi zaburzeniami ukrwienia spoczynkowego.

ukrwienia znacznego stopnia. Podobne wyniki badań autorzy niniejszej pracy używali w innej pracy (4). W niniejszej pracy starano się sprawdzić czy istnieje korelacja pomiędzy wynikiem badania a zabiegiem magnetostymulacji. Okazuje się, że niezależnie od wyniku pierwotnego badania termograficznego ukrwienia spoczynkowego kończyn górnych obserwuje się podwyższenie temperatury grzbietowej strony dłoni (tab. 1). Analiza wyników pozwala stwierdzić, że różnice temperatur pomiędzy badaniami przed i po zabiegu magnetostymulacji największe były w przypadku trzeciej podgrupy, a więc osób z największymi zaburzeniami ukrwienia spoczynkowego. W tej grupie badanych różnice te dochodziły nawet do 5°C podczas gdy w grupie drugiej, czyli grupie ze zmianami ukrwienia miernego stopnia różnice te wynosiły 2°C, a w grupie badanej bez zaburzeń 1°C. Wyniki badań przedstawione w niniejszej pracy pokazują, że magnetostymulacja wpływa na wiele parametrów ludzkiego organizmu, co znajduje potwierdzenie w danych literaturowych (6, 7).

Wnioski

Zabieg magnetostymulacji wpływa korzystnie na wynik badania termograficznego. Ukrwienie spoczynkowe pacjentek poprawiało się. W celu stwierdzenia czy jest to chwilowy efekt, czy długotrwała poprawa krążenia (badanie ukrwienia spoczynkowego i czynności termoregulacyjnych) korzystnie byłoby powtórzyć badania termograficzne po co najmniej tygodniowym cyklu zabiegów magnetostymulacyjnych.

Piśmiennictwo

1. Cieślak G., Nowak M., Kawecki M., Glinka M., Sieroń A.: Zastosowanie zmiennych pól magnetycznych w leczeniu ran. *Leczenie Ran* 2005, 2(4), 99-106
2. 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. Med.* 2001, 51, 75-80
3. 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 Microcirc.* 2006, 35(4), 473-479
4. Marcinkowska-Gapińska A., Kowal P.: Ocena wartości parametrów hemoreologicznych w grupie ludzi zdrowych w zależności od wyniku badania termograficznego. *Neuroskop* 2006, 8, 140-142
5. Kowal P., Marcinkowska-Gapińska A.: Próba oceny wpływu terapii zmiennym polem magnetycznym u pacjentów z chorobą naczyniową mózgu. *Neuroskop* 2005, 7, 135-138
6. Sieroń A.: Zastosowanie pól magnetycznych w medycynie. Red. Sieroń A., Alfa Medica Press, Bielsko-Biała, 2007
7. Woldańska-Okońska M., Czernicki J.: Ocena skuteczności magnetostymulacji w fizjoterapii. *Wiad. Lek.* 2003, LVII, 1-2, 44-50
8. Żuber J., Jung A.: Metody termograficzne w diagnostyce medycznej. Warszawa, 1997

Adres do korespondencji:

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

Próba oceny zmian hemoreologicznych w grupie pacjentów z niemymi klinicznie ogniskami niedokrwienia mózgu

Estimation of hemorheological changes in patients with clinically silent foci of cerebral ischemia

Piotr Kowal, Izabela Siemieniak, Anna Marcinkowska-Gapińska

*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

Podjęto próbę oceny zmian hemoreologicznych u pacjentów z niemymi klinicznie ogniskami niedokrwienia mózgu. Badania wykonano w grupie 35 chorych ze zdiagnozowanymi w MRI lub KT zawałami mózgu, którzy nie wykazywali klinicznego deficytu neurologicznego oraz u 11 osób bez takich zmian w neuroobrazowaniu. Do badań reologicznych wykorzystano mikrowiskozymetr Low Shear 40 (Contraves) oraz model Quemady dla opisu krzywej przepływu. Wykazano znamienne lepszą elastyczność krwinek czerwonych w grupie chorych z ogniskami zawałowymi w mózgu ($p < 0,05$). W dyskusji podkreślono konieczność dokładnej analizy roli czynników proteinowo-lipidowych oraz możliwość efektu jatrogennego na uzyskane wyniki. Praca jest kontynuowana a podsumowanie będzie możliwe na podstawie analizy całokształtu materiału badawczego.

Summary

We report an attempt to estimate the hemorheological changes in patients with clinically silent foci of cerebral ischemia. The study was performed in a group of 35 subjects with MRI or CT diagnosed brain infarction, who have not shown a clinical neurological deficit and in a group of 11 patients without such changes visible in neuroimaging. In the rheological studies the LS40 rheometer (Contraves) was used and the Quemada model for quantitative description of the blood flow curves. A statistically significant ($p < 0.05$) better erythrocyte deformability was found in the group of the patients with cerebral infarction foci. In the discussion we underlined the role of careful analysis of the protein-lipid factors and the possibility of the iatrogenic effect on the obtained results. The work is continued and the final summary will be possible after own analysis of the whole research material.

Słowa kluczowe: ogniska niedokrwienne mózgu nie-
me klinicznie, hemoreologia

Key words: clinically silent foci of cerebral ischemia,
hemorheology

Wstęp

Nieme klinicznie zawały mózgu stanowią istotny problem prognostyczno-terapeutyczny. Zapadalność i częstość występowania niemych zawałów mózgu różnią się znacznie w zależności od badanej populacji, zastosowanej metody obrazowania oraz zastosowanej definicji zawału. Przeprowadzone na świecie badania populacyjne, opierając się na wynikach badania MRI, wskazują, że zmiany takie wykrywa się u 20% zdrowych starszych osób i nawet do maksymalnie 50% pacjentów w wybranych grupach badanych (6, 7, 8). Większość zawałów stanowią zawały lakunarne (zatokowe), których główną przyczyną wydaje się być choroba małych naczyń na tle nadciśnienia tętniczego. Chociaż, według definicji, w niemych zawałach mózgu nie występują klinicznie jawne objawy udarowe towarzyszą im subtelne deficyty w funkcjonowaniu fizycznym i poznawczym, które zwykle przebiegają niezauważalnie.

Jak się wydaje w patofizjologii niemych zawałów mózgu zasadniczą rolę odgrywają nieprawidłowości naczyniowe w mikrokrażeniu typowe dla patologii nadciśnieniowej oraz zmiany właściwości fizycznych krwi dotyczące odkształcalności krwinek czerwonych (1) jak i ilościowego udziału cząsteczek fibrynogenu w tworzeniu mostków międzyerytrocytarnych (2).

Celem niniejszej pracy była analiza parametrów hemoreologicznych w grupie pacjentów ze stwierdzonymi niemymi klinicznie ogniskami zawałowymi mózgu w porównaniu z grupą kontrolną (bez uwidocznionych w neuroobrazowaniu takich zmian).

Tabela 1. Zestawienie wartości średnich parametrów klinicznych i hemoreologicznych w grupie kontrolnej i grupie chorych z niemyimi ogniskami niedokrwienia mózgu

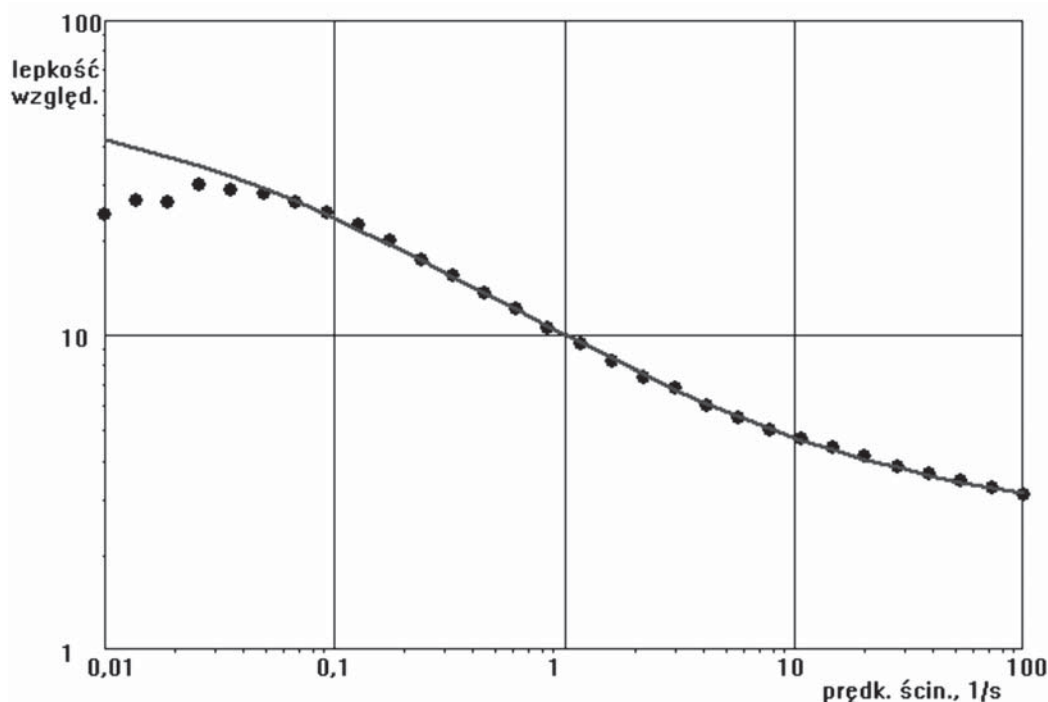
Parametr	Grupa kontrolna	Grupa chorych z ogniskami niemyimi klinicznie
Hct	0.405 ± 0.11	0.4205 ± 0.0051
Lepkość osocza - η_p [mPas]	1.420 ± 0.026	1.415 ± 0.017
Parametr modelu Quemady - k_0	4.37 ± 0.15	4.150 ± 0.050
Parametr modelu Quemady - k_∞	1.743 ± 0.048	$1.637 \pm 0.027^*$
Parametr modelu Quemady - γ'_c	5.72 ± 0.90	5.93 ± 0.47
η dla $\gamma' = 0.1$	21.2 ± 1.8	23.9 ± 1.6
η dla $\gamma' = 1$	11.00 ± 0.69	12.34 ± 0.48
η dla $\gamma' = 10$	5.41 ± 0.24	5.42 ± 0.16
η dla $\gamma' = 100$	3.260 ± 0.094	3.224 ± 0.062

* - $p < 0,05$

Materiał i metodyka

Badaniom reologicznym poddano grupę 35 osób z rozpoznanymi na podstawie neuroobrazowania i badania klinicznego niemyimi zawałami mózgu. Pacjenci ci byli w wieku od 25 do 79 lat. Grupę kontrolną stanowiło 11 osób w wieku od 25 do 77 lat, u których nie wykazano obecności takich zmian patologicznych. W grupie badanych pacjentów stwierdzono cukrzycę u 4 osób, nadciśnienie tętnicze u 17, chorobę niedokrwinną serca u 8, miażdżycę naczyń domózgowych

u 14 (na podstawie badania USG Doppler), natomiast w grupie kontrolnej było 7 osób z nadciśnieniem tętniczym, 1 osoba z chorobą niedokrwinną serca oraz 2 osoby z miażdżycą naczyń domózgowych. Pacjenci ze zmianami niedokrwinnymi w mózgu przyjmowali w zależności od choroby podstawowej leki hipotensyjne, hipoglikemizujące, obniżające krzepliwość krwi, nootropowe i psychotropowe w tym 10 pacjentów leczonych było z wykorzystaniem statyn: 4 przyjmowało atorwastynę, a 6 simwastynę.



Rycina 1. Krzywa przepływu krwi pełnej pacjenta przedstawiona w postaci zależności $\eta(\gamma')$ (punkty) z dopasowaniem równania Quemady (linia ciągła).

Badania reologiczne wykonywano przy użyciu microwiscozymetru Low Shear 40 (Contraves). Dla opisu krzywej przepływu wykorzystano model reologiczny Quemady (5).

W analizie porównawczej średnich z wyników oznaczeń hemoreologicznych zastosowano test t-Studenta w celu ustalenia istotności statystycznej różnic między grupami badanych osób.

Wyniki

Wyniki analizy porównawczej parametrów hemoreologicznych między grupą badaną i grupą kontrolną przedstawiono w tab. 1. Stwierdzono znamienne statystycznie obniżenie wartości parametru k_{∞} z modelu reologicznego Quemady ($p < 0,05$) w grupie badanej, który odzwierciedla stopień elastyczności erytrocytów (w tym przypadku wskazuje na poprawę odkształcalności krwinek czerwonych).

Na ryc. 1 przedstawiono przykładową krzywą doświadczałą z dopasowaniem równania Quemady.

Omówienie

Uzyskane wyniki wskazują na poprawę elastyczności krwinek czerwonych w grupie chorych z niemymi ogniskami zawałowymi mózgu (niższa wartość parametru k_{∞}). Jednocześnie nie wykazano statystycznie istotnych różnic między analizowanymi grupami pacjentów w zakresie innych oznaczanych parametrów hemoreologicznych. Zarówno lepkość osocza i lepkość krwi przy różnych prędkościach ścinania wykazywały zbliżone wartości. Poprawa odkształcalności erytrocytów jest korzystnym zjawiskiem dla przepływu krwi w mikrokrążeniu. Powstaje więc pytanie dlaczego u chorych z ogniskami niedokrwiennymi mózgu ono występuje, a u osób bez tych zmian nie. Dla dokładnego wytłumaczenia tego faktu konieczne jest oznaczenie u wszystkich badanych czynników biochemicznych biorących udział w relacjach hemoreologicznych, a więc przede wszystkim profilu białkowo-lipidowego.

Dotychczasowe ustalenia przemawiają za ważną rolą autoregulacji hemoreologicznej w utrzymaniu przepływu krwi w mikrokrążeniu w warunkach sprzyjających wzrostowi lepkości krwi, przede wszystkim w zakresie niskich prędkościach ścinania (3, 4). Szczególnego rozważenia wymaga także możliwość efektu jatrogennego. Badania te są w toku i sądzimy, że uzyskamy wkrótce satysfakcjonującą odpowiedź.

Piśmiennictwo:

1. Kowal P.: Właściwości hemoreologiczne u chorych z niedokrwinnym udarem mózgu w wybranych grupach klinicznych. Pol. Tyg. Lek. 1992, 14-15, 308-309
2. Kowal P.: Arterial hypertension decreases fibrinogen molecules contribution to the inter - red cells connections in stroke patients. Clin. Hemorheol. Microcir. 1999, 21, 321-324
3. Kowal P., Marcinkowska-Gapińska A.: Hemorheological changes dependent on the time from the onset of ischemic stroke. J. Neurol. Sci. 2007, 258, 132-136
4. Kowal P., Zmysłony A.: Hemorheological changes after intravenous gammaglobulin administration in patients with neurological disorders. Clin. Hemorheol. Microcir. 2008, 40, 229-234
5. Quemada D.: A rheological model for studying the hematocrit dependence of red cell-red cell and red cell - and red cell - protein interactions in blood. Biorheology 1981, 18, 501-516
6. Schmidt W.P., Roesler A., Kretschmar K., Ladwig K.H., Junker R., Berger K.: Functional and cognitive consequences of silent stroke discovered using brain magnetic resonance imaging in an elderly population. J. Am Geriatr. Soc. 2004, Jul, 52(7), 1212-3
7. Vermeer S.E., Koudstaal P.J., Oudkerk M., Hofman A., Breteler M.M.: Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population - based Rotterdam Scan Study. Stroke 2002, Jan, 33(1), 21-5
8. Vermeer S.E., Longstreth Jr W.T., Koudstaal P.J.: Silent brain infarcts: a systematic review. Lancet Neurol. 2007, 6, 611-619

Adres do korespondencji:

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

Przypadki rzadkich guzów mózgu o lokalizacji wewnątrzkomorowej

Cases of uncommon cerebral tumors localized intraventricularly

Jakub Moskal¹, Tomasz Majewski¹, Ryszard Żukiel¹, Janusz Szymaś², Stanisław Nowak¹

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

² z Pracowni Patomorfologii Neurochirurgicznej Katedry Patomorfologii Klinicznej UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. med. Janusz Szymaś

Streszczenie

Przedstawiamy rzadko występujące guzy pierwotnie umiejscowione w układzie komorowym mózgu i wywodzące się ze struktur tworzących ściany komór lub stanowiące ich zawartość. Są to nerwiak zwojowokomórkowy ośrodkowy oraz brodawczak spłotu naczyniastego. Oba rodzaje guzów należą do łagodnych, ale mogą również występować postacie złośliwe. Ze względu na swoją lokalizację stanowią wyzwanie dla neurochirurga.

Przeanalizowano przebieg choroby nowotworowej, objawy kliniczne oraz badania obrazowe umożliwiające podjęcie decyzji o taktyce leczenia operacyjnego. Autorzy przedstawiają różne możliwości dostępu do tych guzów wykorzystujących technikę „key hole - dziurki od klucza”. Analiza obrazu histologicznego jest potwierdzeniem celowości dalszego leczenia onkologicznego.

Summary

Authors present sporadically appearing the primary cerebral tumors localized in cerebral ventricles and originating from ventricles walls or contained in cerebral ventricle. Among of this group of tumors there were found central ganglioneuroma and choroid plexus papilloma. These both tumors are benign but their malignant form is sometimes present. Because of their localization they requiring full use of neurosurgeon's abilities.

Authors analyzed a course of neoplastic disease, clinical symptoms, neuroimaging examinations mapping the brain tumor and providing the basis for a decision concerning a type of surgical procedures. We present a different surgical approaches in order to gain best access to intraventricular pathology and especially “keyhole technique”. Analysis of histopathological examination

establish and/or strengthen necessity of additional oncological treatment.

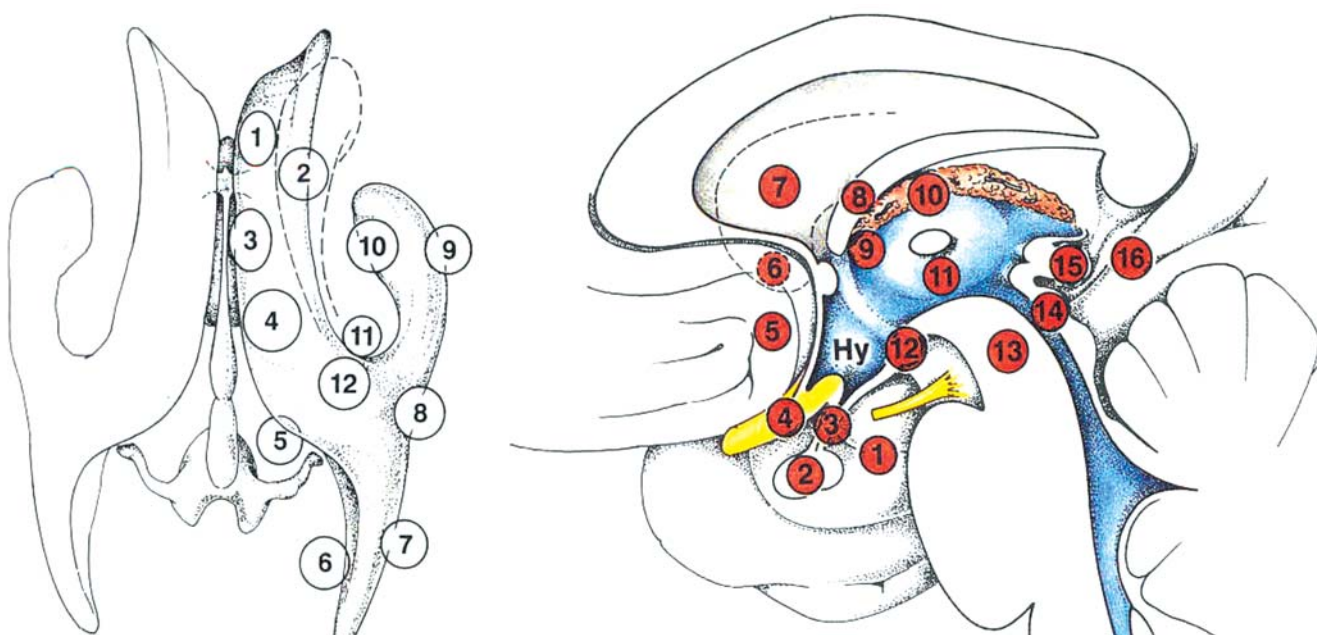
Słowa kluczowe: guz mózgu, nerwiak zwojowokomórkowy ośrodkowy, brodawczak spłotu naczyniastego

Key words: brain tumor, ganglioneuroma, choroid plexus papilloma

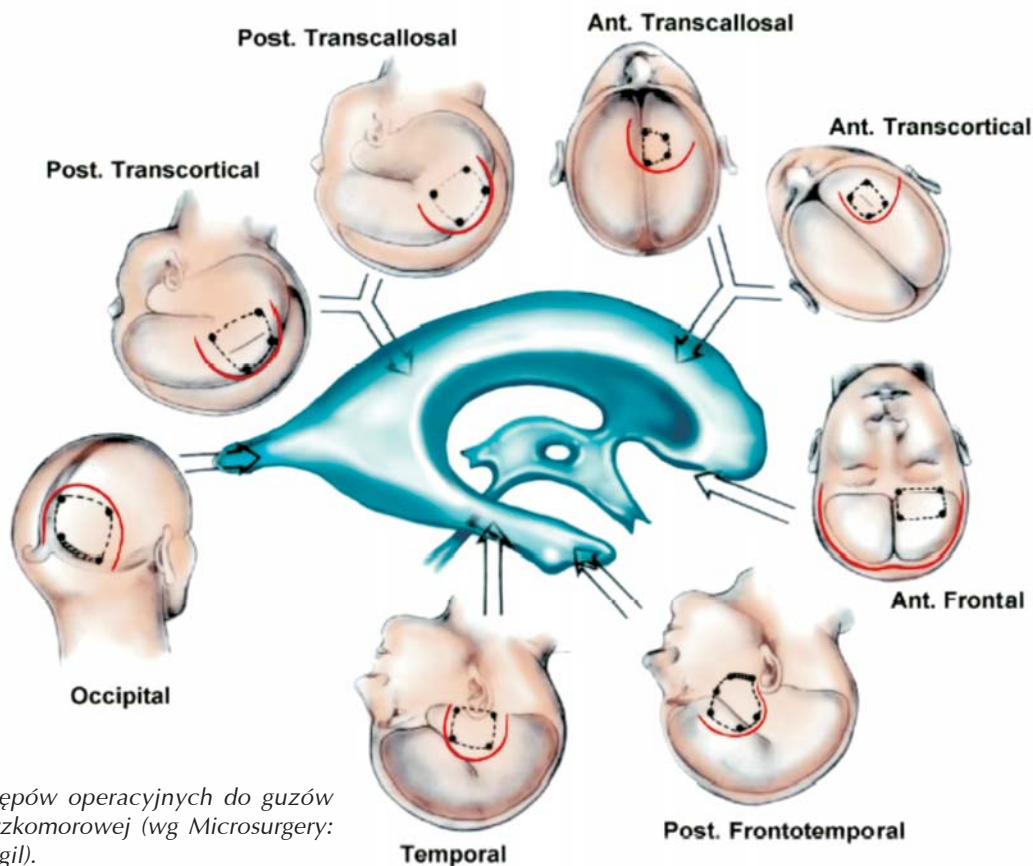
Wstęp

Guzy wewnątrzkomorowe możemy podzielić na pierwotne, zlokalizowane w świetle komory, wywodzące się ze struktur bezpośrednio przylegających i tworzących ściany komory i wtórne wpuklające się do komór z otoczenia ryc. 1. Istnieją różne drogi dostępu operacyjnego do guzów układu komorowego ryc. 2. Wybór drogi dostępu uzależniony jest przede wszystkim od lokalizacji guza, jego wielkości i położenia względem innych struktur anatomicznych. Operacje te bezwzględnie wymagają użycia technik mikrochirurgicznych, ponieważ każda interwencja w tej okolicy związana jest z dużym ryzykiem uszkodzenia ważnych struktur mózgowia. Szczególne znaczenie dla minimalizacji powikłań ma zastosowanie techniki „key hole” (dziurki od klucza), która pozwala na dotarcie do guza leżącego wewnątrzkomorowo bez uszkodzenia zdrowej tkanki mózgowej.

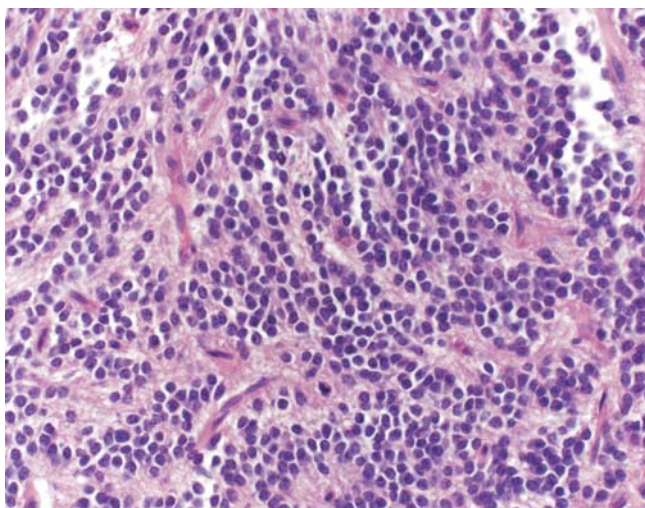
Nerwiak ośrodkowy komórkowy - Neurocytoma jest przedstawicielem nowej histologicznej klasyfikacji z cechami neutralnego różnicowania i o dość dobrym rokowaniu, bywają jednak przypadki złośliwe (5). Najczęściej występuje pomiędzy 18 - 47 rokiem życia. Średnia wieku wynosi 28,8. Nieznaczna przewaga kobiet, M/F - 1:1,25. Neurocytoma to guzy związane z przegrodą przeźroczystą i otworem Monro'ego. W badaniu MRI ulegają nieznacznemu wzmocnieniu kontrastowemu.



Rycina 1. Miejsca powstawania guzów wewnątrzkomorowych: 1. glejaki okolicy hypocampa; 2. gruczolaki Rathkes cyst; 3. craniopharyngima epidermoid; 4. optic glioma; 5. glejaki podspoidłowe i przegrody przezroczystej; 6. glejaki głowy jądra ogoniastego; 7. glejaki przegrody przezroczystej i komór bocznych; 8. glejaki sklepienia; 9. torbiel koloidowa; 10. brodawczaki spłotu naczyniastego; 11. glejaki wzgórza; 12. hamartoma; 13. glejaki mesencephalon - śródmózgowia; 14. glejaki grzbietowej powierzchni śródmózgowia; 15. guzy szyszynki i okołoszyszynkowe; 16. glejaki cieśni zakrętu obręczy (wg Microsurgery: Volume 4, M.G. Yasargil).



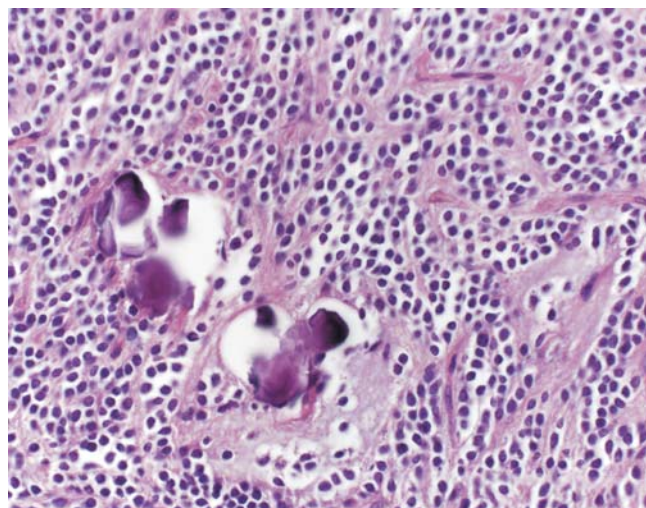
Rycina 2. Drogi dostępu operacyjnych do guzów o lokalizacji wewnątrzkomorowej (wg Microsurgery: Volume 4, M.G. Yasargil).



Rycina 3a. Neurocytoma.

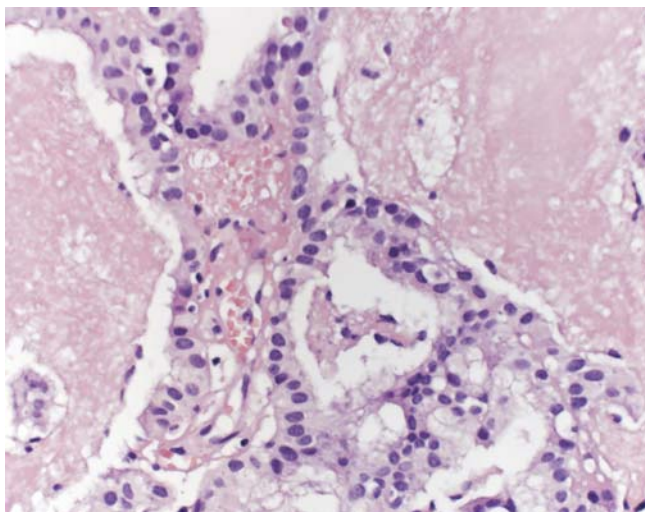
Śródoperacyjnie dobrze ograniczone, często mocno unaczynione. W badaniu histopatologicznym możemy wyróżnić komórki o wyraźnym zróżnicowaniu nerwowym ryc. 3a, b. Komórki te naprzemiennie ułożone są z bezkomórkowymi obszarami włóknkowymi. Na ryc. 3b widoczne są dodatkowo zwapnienia.

Brodawczak splotu naczyniastego - Choroid Plexus papilloma należy także do rzadko występujących guzów mózgu, stanowi od 0,4 do 1% wszystkich guzów wewnątrzczaszkowych. Mogą występować w każdym wieku, ale 70% występuje powyżej 2 roku życia. Kilka guzów stwierdzono u noworodków, co mogłoby sugerować ich wrodzone pochodzenie. U dorosłych przeważnie występują podnamiotowo + komora IV, u dzieci w komorach bocznych. Histologicznie są łagodne, ale mogą również występować postacie złośliwe (choroid plexus carcinoma). Czasami guzy te rosną bardzo szybko.

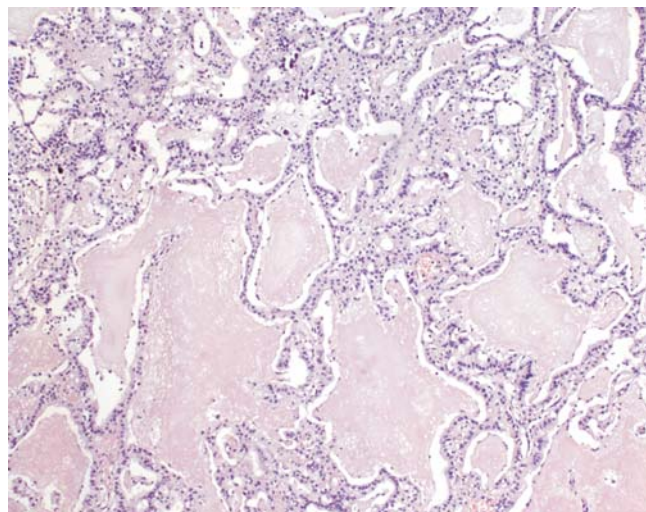


Rycina 3b. Neurocytoma.

Wśród objawów klinicznych możemy wyróżnić napady padaczkowe, krwawienie podpajęczynówkowe lub deficyt neurologiczny w zakresie kończyn lub nerwów czaszkowych, zespół mózdkowy. Często występuje nadprodukcja płynu mózgowo-rdzeniowego, a całkowite usunięcie guza nie zawsze powoduje ustąpienie wodogłowia. Płyn mózgowo-rdzeniowy cechuje duża zawartość białka. Operacje charakteryzuje duże śródoperacyjne krwawienie ze splotu naczyniastego. 5 letnie przeżycia stanowią około 84 % przypadków. Wśród powikłań mogą wystąpić przetoki płynowe, czasami wymagające implantacji drenażu zastawkowego. W badaniu histopatologicznym widoczne są typowe monotonne struktury brodawkowate pokryte na powierzchni cylindrycznymi komórkami nabłonka (ryc. 4a, b). W części centralnej brodawek widoczne naczynia i zrąb łącznotkankowy. W badanym przypadku widoczna martwica krwotoczna oraz obfite masy włóknika (ryc. 4b).



Rycina 4a. Brodawczak splotu naczyniastego.



Rycina 4b. Brodawczak splotu naczyniastego.

Omówienie

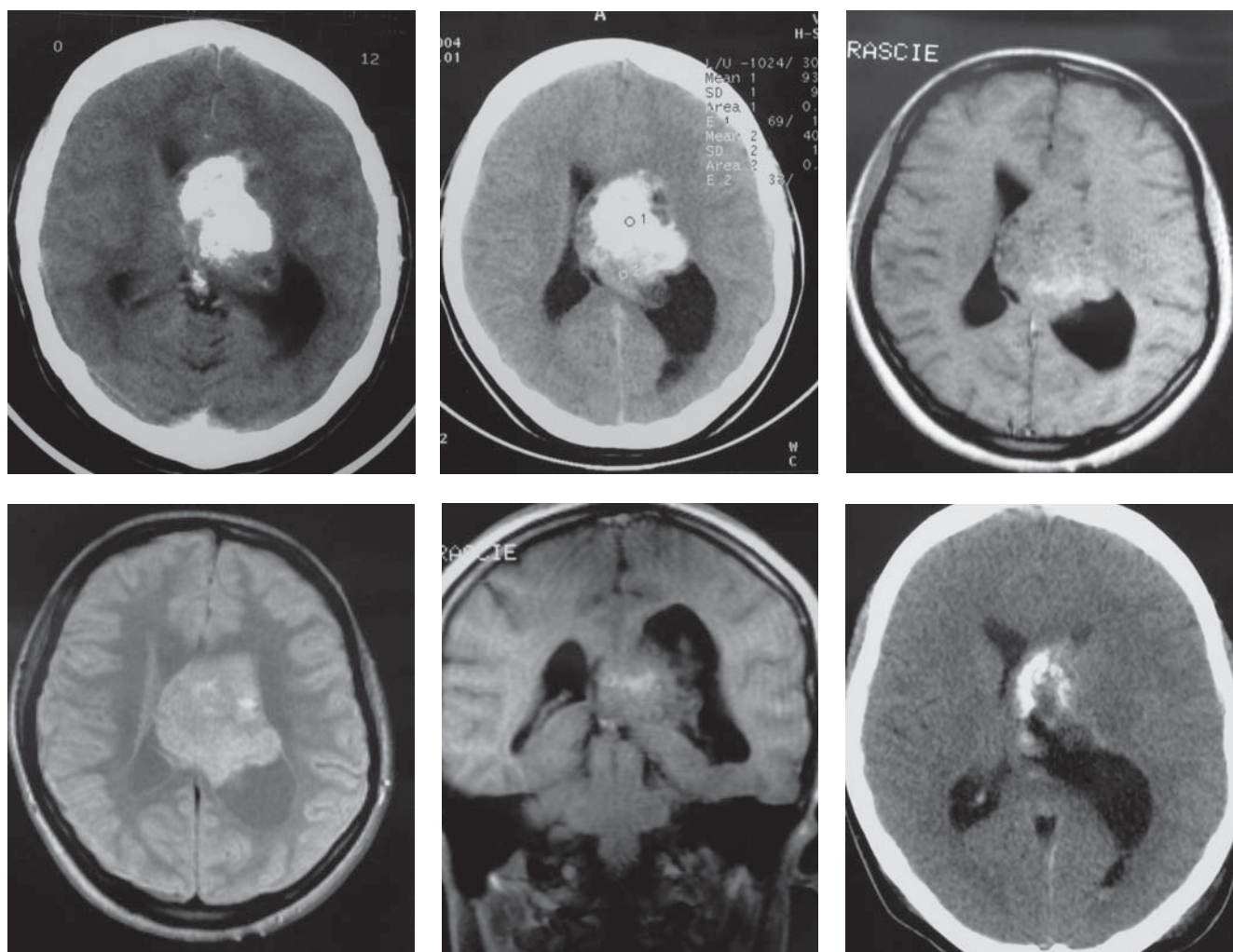
Ryc. 5a przedstawia obraz badania MR głowy, pacjenta z nerwiakiem komórkowym ośrodkowym zlokalizowanym w komorze III, wrastającym także częściowo do komór bocznych. Zastosowano dostęp międzypółkulowy, eksploracja szczeliny podłużnej, zakręt klinka i trójkąt komorowy ryc. 6. Uzyskano całkowite usunięcie guza mózgu. W badaniu neurologicznym u pacjenta nie stwierdzono ubytkowych objawów neurologicznych.

Duży guz wypełniający obie komory boczne i komorę trzecią wymagał zastosowania innego dostępu operacyjnego. U tego pacjenta wykonano dojście operacyjne przez mózgowe - poprzez zakręt czołowy środkowy do komory bocznej i częściową resekcję przegrody przeźroczystej ryc. 7. W obserwacji pooperacyjnej odnotowano przejściowy mutyzm kinetyczny. Podjęto rehabilitację w drugiej dobie po operacji uzyskując poprawę stanu neurologicznego pacjenta. Opisany dostęp operacyjny stosowany jest niechętnie ze względu na możliwość

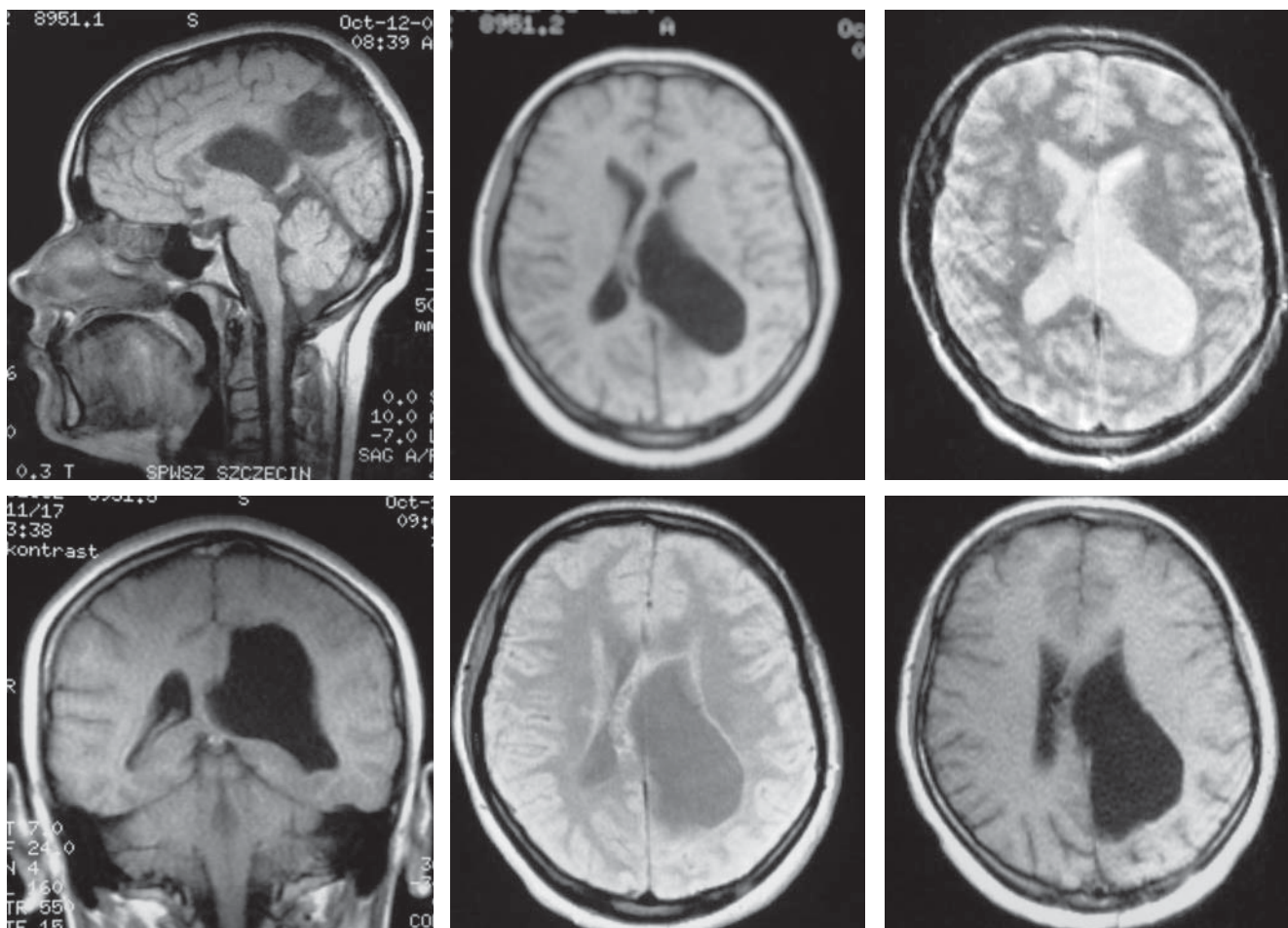
powikłań związanych z uszkodzeniem zdrowej tkanki mózgowej. Powinien być jednak stosowany w przypadkach dużych guzów wypełniających niemal całkowicie światło komór ze względu na dobry wgląd w pole operacyjne i możliwość kontroli wzrokowej struktur mózgowia (3, 4).

W kolejnym przypadku guz - neurocytoma zlokalizowany był w tylnej części komory III. Zastosowano dostęp operacyjny namóżdżkowy- podnamiotowy. Uzyskano całkowite usunięcie guza ryc. 8. W badaniu neurologicznym bez objawów uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego.

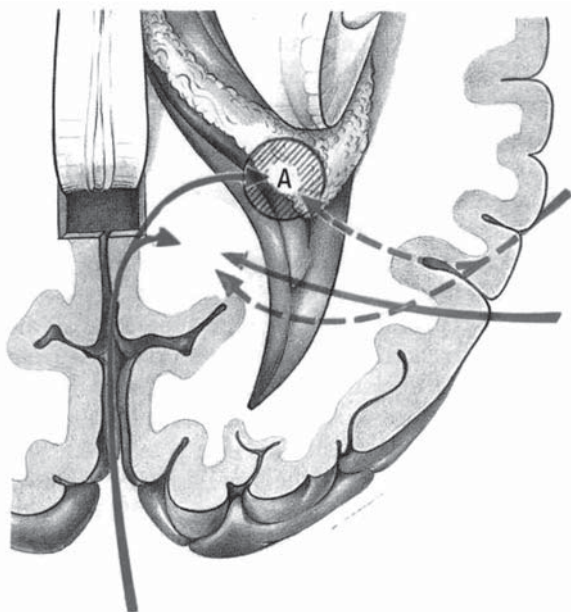
Ryc. 9a przedstawia przykład pacjentki z brodawczakiem spłotu naczyniastego zlokalizowanym w komorze IV. Wykonano kraniotomię podpotyliczną, guz usunięto całkowicie. Po trzech latach tę samą pacjentkę przyjęto z objawami wodogłowia. W badaniu RM głowy stwierdzono guz w komorze III ryc. 9b. Wykonano kolejny zabieg operacyjny. Schemat usunięcia guza przedstawia



Rycina 5a. Przypadek 1 - neurocytoma MR głowy przed operacją.



Rycina 5b. Przypadek 1 - neurocytoma - MR głowy pooperacyjnej.



Rycina 6. Schemat drogi dostępu do guzów zlokalizowanych w obrębie komory III (wg *Microsurgery: Volume 4*, M.G. Yasargil).

ryc. 10. Do komory bocznej dotarto poprzez nacięcie ciała modzelowego, następnie nacięto taśmę sklepienia i wykonano całkowitą resekcję guza zlokalizowanego w komorze III ryc. 9c.

Wnioski

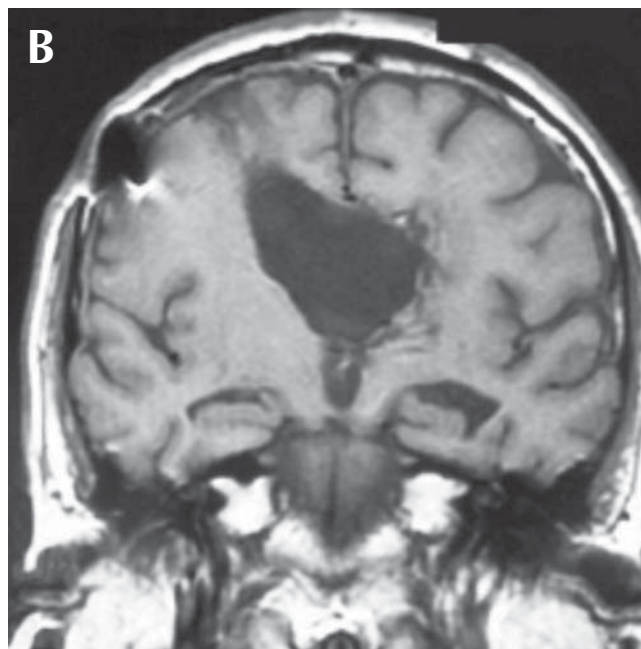
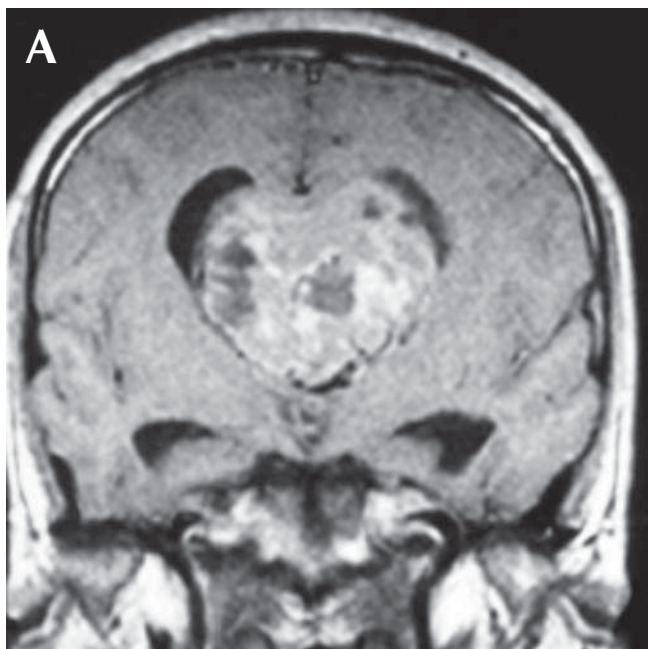
Nerwiak komórkowy ośrodkowy może występować w układzie komorowym w różnej lokalizacji. Radioterapia stanowi istotny element terapii pooperacyjnej.

Brodawczak splotu naczyniastego pomimo radykalnego leczenia operacyjnego może ulec wznowie w innej części układu komorowego mózgu.

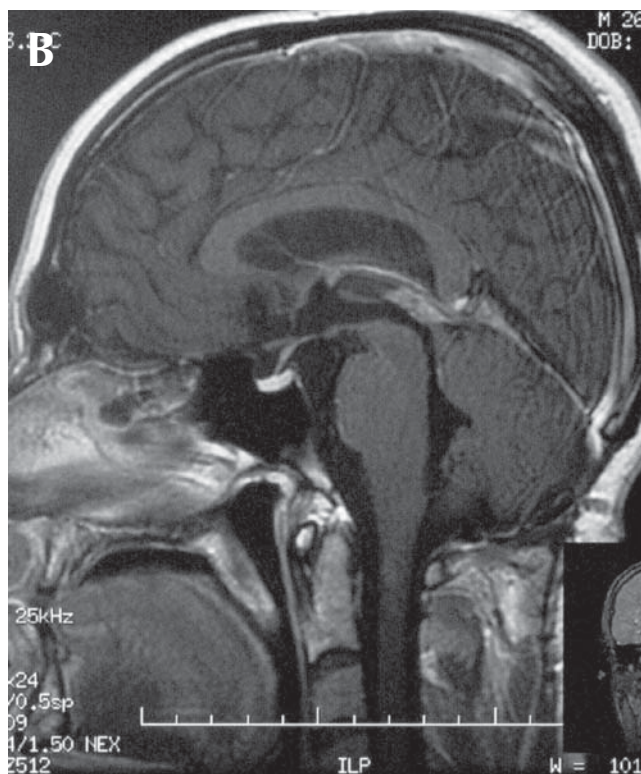
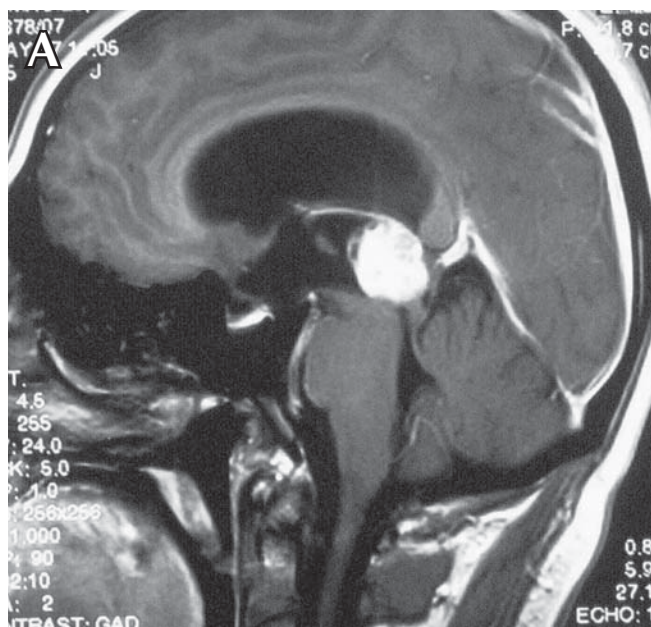
Guzy układu komorowego mózgu u dorosłych są wyzwaniem dla neurochirurga w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym.

Piśmiennictwo

1. Berker Cemil, Kagan Tun, Yahya Guvenc, Ayhan Ocakcioglu, Ozlem Ozen.: Zewnątrzkomorowy nerwiak komórkowy ośrodkowy - opis przypadku. *Neurol. i Neurochir. Pol.* 2009; 43, 2, 191-194

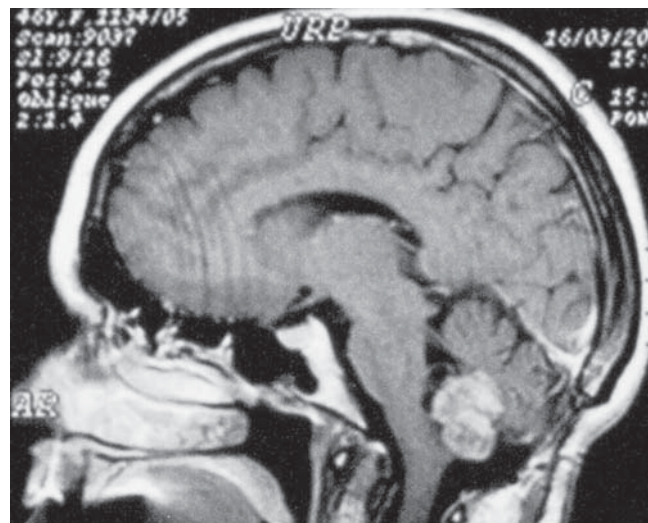
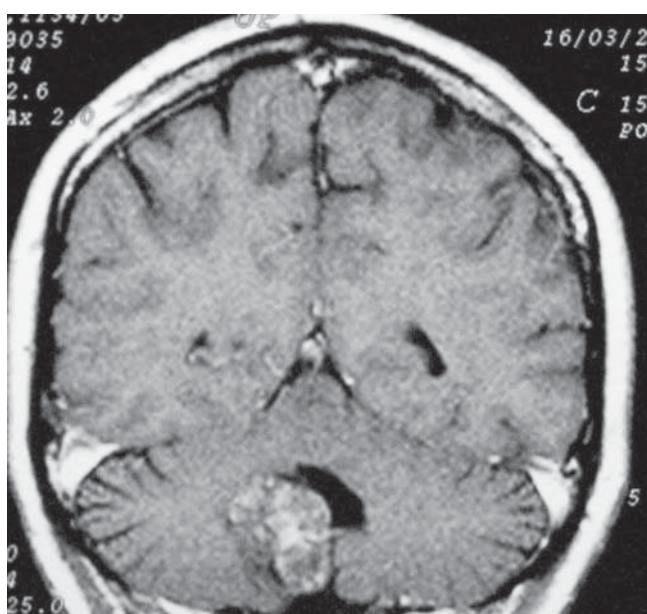


Rycina 7. Przypadek 2 - neurocytoma badanie MR głowy przed (a) i pooperacyjne (b).

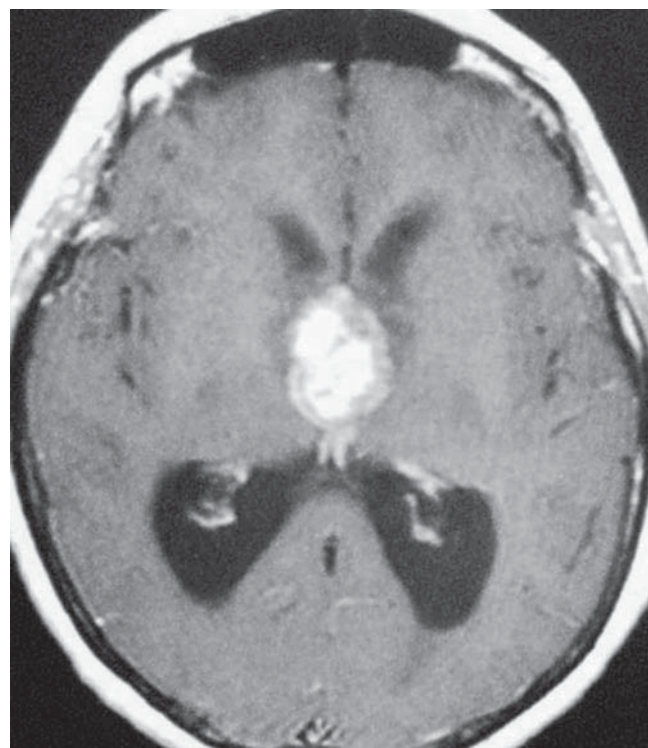
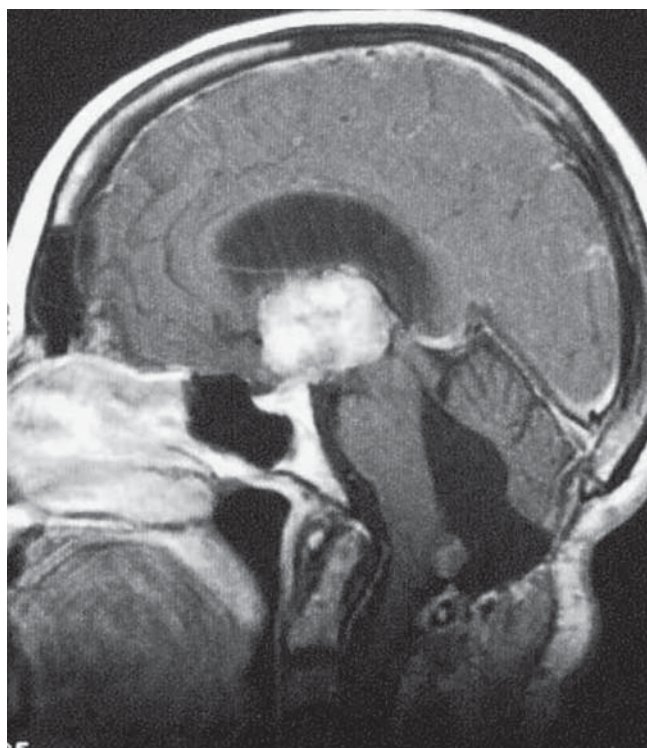


Rycina 8. Przypadek 3 – neurocytoma badanie MR głowy przed (a) i pooperacyjne (b).

2. Brandes A.A., Pietro Amista, Marina Gardiman, Lorenzo Volpin.: Chemotherapy in Patients with Recurrent and Progressive Central Neurocytoma. Cancer 2000, 1, 88
3. Chien-Min Chen, Kai-Hua Chen, Shih-Ming Jung, Hung-Chih Hsu, Chin-Man Wang.: Central Neurocytoma: 9 Case Series and Review. Surg. Neurol. 2008, 70, 204-209
4. Chun-Lin Chena C., Chiung-Chyi Shen A., John Wang B., Ching-Hsiang Luc, Hsu-Tung Lee: Central Neurocytoma: A Clinical, Radiological And Pathological Study Of Nine Case Clin. Neurol. Neurosurg. 2008, 110, 129-136
5. Hassoun J., D. Gambarelli, F. Grisoli, W. Pellet, G. Salamon, J.F. Pellissier, and M. Toga.: Central Neurocytoma. An Electron-microscopic Study of Two Cases. Acta Neuropat. 1982, 56, 151-156
6. Ing Berne Yeha B., Maosheng Xub, C, Wai Hoe Ngd, Jieru Yeb, Daiwen Yangc, C.C. Tchoyoson Limb.: Central Neurocytoma: Typical Magnetic Resonance Spectroscopy Findings And Atypical Ventricular Dissemination. MRI 2008, 26, 59-64



Rycina 9a. Przypadek 4 - brodawczak splotu naczyniastego.



Rycina 9b. Przypadek 4- wznowa brodawczaka splotu naczyniastego.

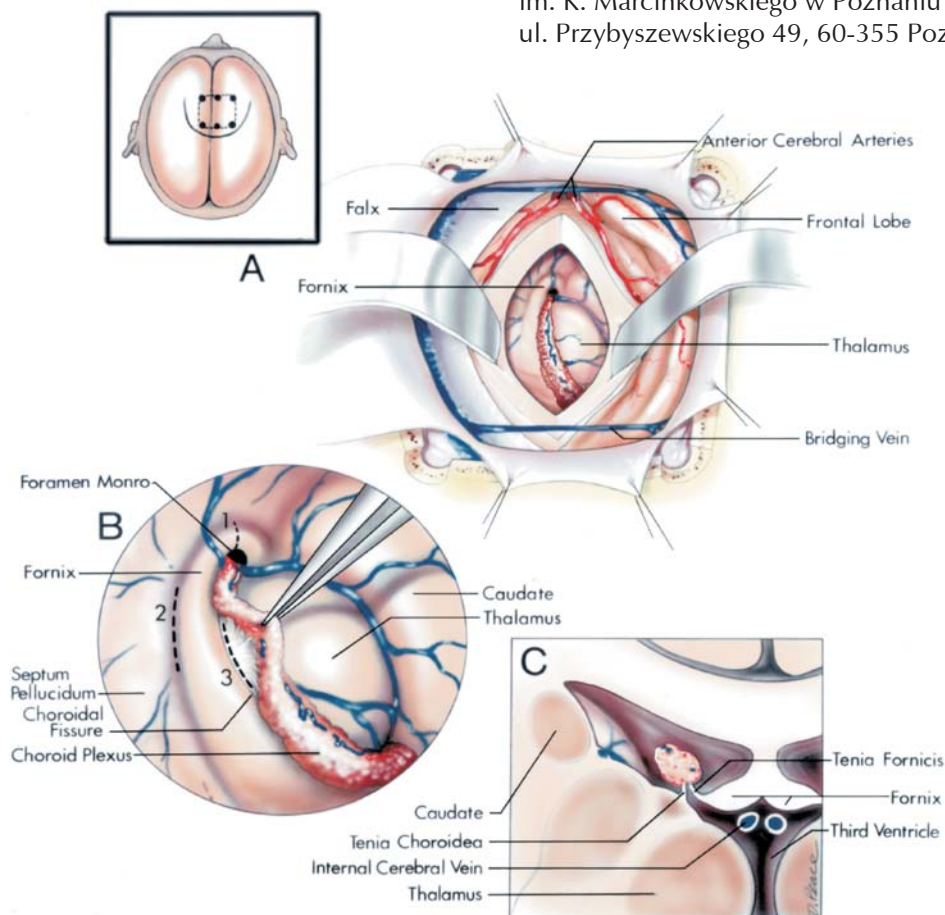


7. Kocaoglu M., Fatih Orsa, Nail Bulakbasia, Onder Ongurub, Cuneyt Ulutinc, Halil Ibrahim Secerd.: Central Neurocytoma: Proton Mr Spectroscopy And Diffusion Weighted MR Imaging Findings. MRI 2009, 27, 434-440
8. Leenstra J.L., Fausto J. Rodriguez, Christina M. Frechette, Caterina Giannini, Scott L. Stafford, Bruce E. Pollock, Steven E. Schild, Bernd W. Scheithauer, Robert B. Jenkins, Buckner J., And Paul D. Brown.: Central Neurocytoma: Management Recommendations Based on A 35-Year Experience. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2007, 67, 4,1145-1154
9. Prat R., Galeano I.: Endoscopic Biopsy Of Foramen Of Monro And Third Ventricle Lesions Guided By Frameless Neuronavigation: Usefulness And Limitations. Clin. Neurol. Neurosurg. 2009, 111, 579-582
10. Romano A.A., S. Chibbaro B., O. Makiese B., M. Marsella C., P. Mainini A., E. Benericetti.: Endoscopic Removal Of A Central Neurocytoma From The Posterior Third Ventricle. Clin. Neurosci 2009, 16, 312-316
11. Sharma M.C., Chitra Sarkap Md, Asis Kumar Karak ~ Md Phd, Sailesh Gaikwad 2 Md, Ashok Kumar Mahapatra A Mch, Veer Singh Mehta A Mch.: Intraventricular Neurocytoma: A Clinicopathological. Study Of 20 Cases With Review Of The Literature. Clin. Neurosci 1999, 6, 319-323

Rycina 9c. Przypadek 4 - brodawczak splotu naczyniastego - MR głowy pooperacyjnie.

Adres do korespondencji:

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



Rycina 10. Schemat dostępu operacyjnego do guza komory III (wg Neurosurgery: volume 51, suplement 1, october 2002).

Guzy tylnej jamy czaszki w materiale Oddziału Neurochirurgii Dziecięcej w Poznaniu

Tumors of posterior fossa in material of Pediatric Neurological Surgery in Poznań

Krzysztof Jarmusz, Katarzyna Nowakowska, Krzysztof Strzyżewski, Bogna Kaźmierczak

*z Katedry i Kliniki Chirurgii, Traumatologii i Urologii Dziecięcej UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Jankowski*

Streszczenie

Na podstawie analizy grupy 39 dzieci operowanych z powodu guza tylnej jamy czaszkowej autorzy oceniają wpływ umiejscowienia, budowy histopatologicznej i stopnia złośliwości nowotworu oraz zakresu jego resekcji na końcowe wyniki leczenia. W badanym materiale największy wpływ miały utkanie guza i jego złośliwość.

Summary

According to the analysis of 39 children operated on because of posterior fossa tumor, authors analyse the influence of localization, histopathology, stage of malignancy and the degree of tumor removal on the final outcome. In our material the greatest influence have: histopathology and stage of malignancy.

Słowa kluczowe: guzy mózgu, dzieci, wyniki leczenia
Keys words: brain tumors, children, results of treatment

Wstęp

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego są jedną z najczęstszych chorób onkologicznych wieku rozwojowego (4). W statystykach zajmują drugie miejsce po białaczkach (8). Wyniki ich leczenia systematycznie się poprawiają (5). Terapia dzieci z guzem o.u.n. aktualnie polega na operacyjnym usunięciu masy nowotworu, najlepiej doszczętnie, i następowym leczeniu onkologicznym wg schematów ujednoliconych w skali globalnej przez SIOP. Zachowawcza terapia przeciwnowotworowa w wieku rozwojowym składa się z chemioterapii a u dzieci powyżej trzeciego roku życia w wybranych przypadkach z radioterapii (1, 7, 8). Problemem stale aktualnym pozostaje ocena oddziaływania różnych czynników na wyniki leczenia guzów mózgu u dzieci. Tematem niniejszej pracy jest ocena wpływu umiejscowienia nowotworu, jego budowy histopatologicznej, stopnia złośliwości oraz

zakresu resekcji na końcowy efekt terapii guzów umiejscowionych w tylnym dole czaszki.

Materiał

W okresie od 1 stycznia 2002 r. do 31 grudnia 2007 r. wykonano 39 resekcji guza tylnej jamy. Wiek dzieci wahał się od 1 roku do 17,5 lat (średnia - 7,7 lat). W badanej grupie było 23 chłopców (59%) i 16 dziewczynek (41%). Obserwację zakończono 28 lutego 2009 r.

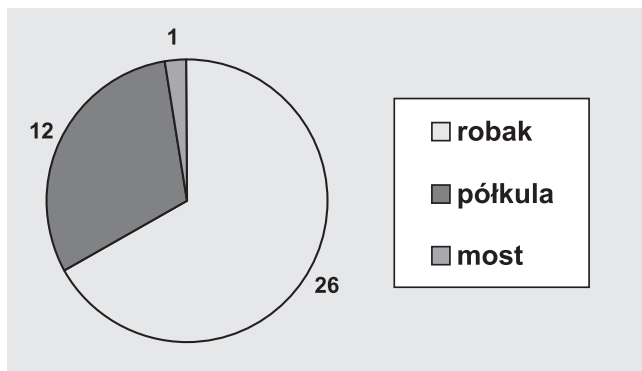
U 29 pacjentów były obecne objawy nadciśnienia śródczaszkowego. Czas ich trwania przed rozpoznaniem i hospitalizacją przedstawia tab. 1.

Tabela 1.

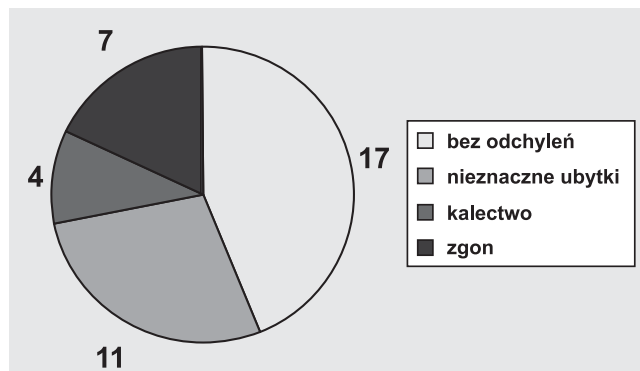
Czas trwania objawów nadciśnienia śródczaszkowego	Liczba pacjentów
3-7 dni	4
3 tygodnie	2
1 miesiąc	6
2 miesiące	5
3 miesiące	3
4 miesiące	4
5 miesięcy	3
6 miesięcy	2

Umiejscowienie nowotworów przedstawia ryc. 1. Dwie trzecie guzów znajdowało się w robaku mózdzku co odpowiada ogólnie znanej tendencji dziecięcych guzów o.u.n. do lokalizacji w strukturach linii środkowej (8).

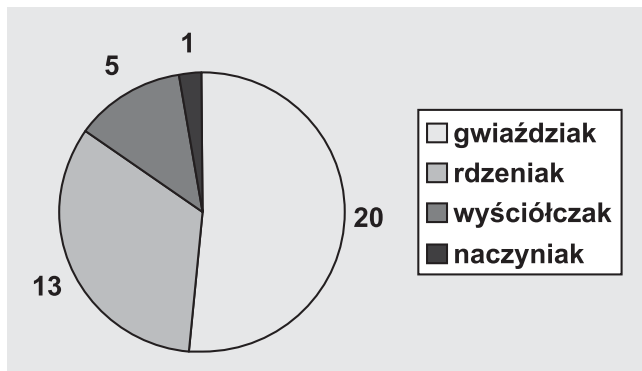
Budowę histopatologiczną nowotworów w badanej grupie przedstawia ryc. 2. Najczęstszymi utkaniami były gwiaździak i rdzeniak, co koreluje z doniesieniami innych autorów (1, 4).



Rycina 1. Umiejscowienie.



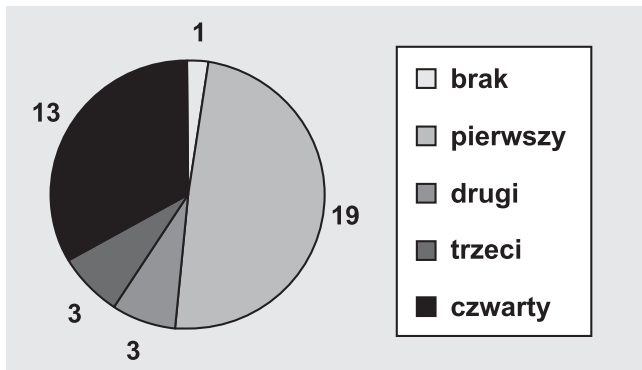
Rycina 5. Stan neurologiczny pacjentów na koniec lutego 2009.



Rycina 2. Budowa histopatologiczna.

Stopień złośliwości guzów przedstawia ryc. 3. Przeważały nowotwory łagodne, do których zaliczono guzy ocenione jako pierwszy i drugi stopień wg WHO oraz naczynek. Stanowiły one blisko 2/3 grupy. Nowotwory złośliwe (trzeci i czwarty stopień) stwierdzono u nieco ponad 1/3 przypadków.

Zakres resekcji uwidocznił na ryc. 4. Podczas zabiegów zawsze dążono do doszczętnego usunięcia nowotworu. Efekt ten osiągnięto w ponad połowie przypadków. U blisko 1/3 pacjentów pozostawiona ze względów bezpieczeństwa masa patologicznej tkanki nie przekraczała objętości 1,5 cm sześciennego. W 8 przypadkach pozostawiona objętość nowotworu była większa. Jako resekcję prawie doszczętną określono pozostawienie do 10% masy guza (4 pacjentów), jako częściową usunięcie 90% - 10% (3 dzieci) a za biopsję uznano wycięcie mniej niż 10% nowotworu (1 pacjent).



Rycina 3. Stopień złośliwości.

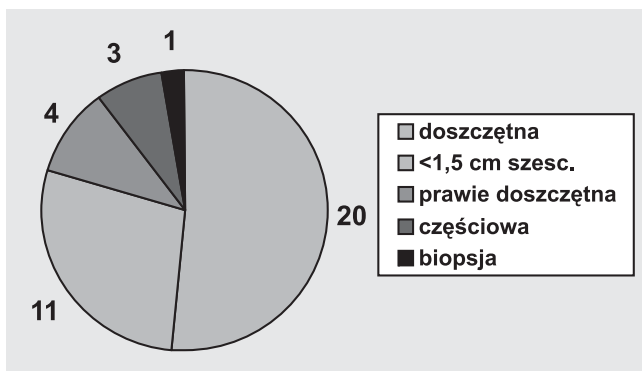
Metoda

Dla oceny wpływu różnych czynników na wyniki leczenia nowotworów mózgowia u dzieci zestawiono w formie graficznej stan pacjentów na koniec okresu obserwacji oraz wykreślono metodą Kaplana Meiera krzywe prawdopodobieństwa czasu przeżycia dla podgrup poszczególnych badanych czynników. Istotność statystyczną różnic pomiędzy krzywymi oceniano testem Log-Rank.

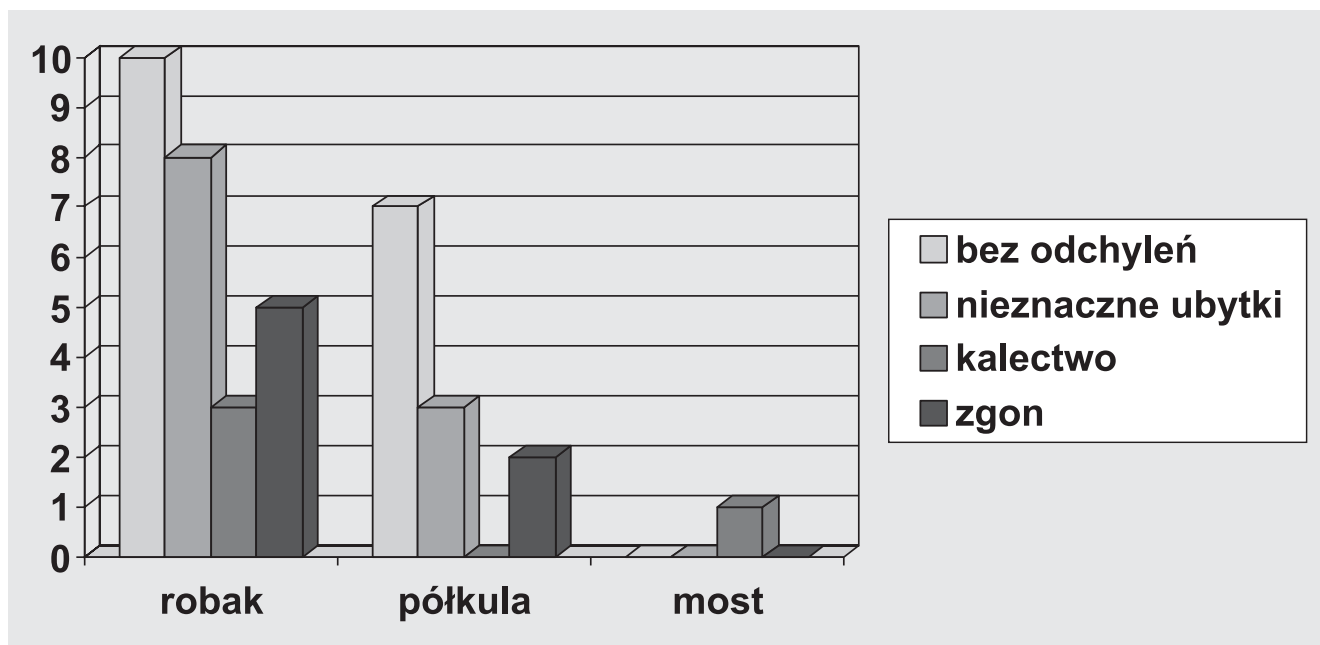
Wyniki i omówienie

Stan pacjentów z badanej grupy na koniec okresu obserwacji przedstawia ryc. 5. Zdecydowana większość (28/39) pacjentów jest całkowicie zdrowa lub prezentuje nieznaczne odchylenia w badaniu neurologicznym. Wynik leczenia został określony w tych przypadkach jako dobry. U 4 pacjentów stwierdza się wyraźne kalectwo neurologiczne. 7 dzieci zmarło.

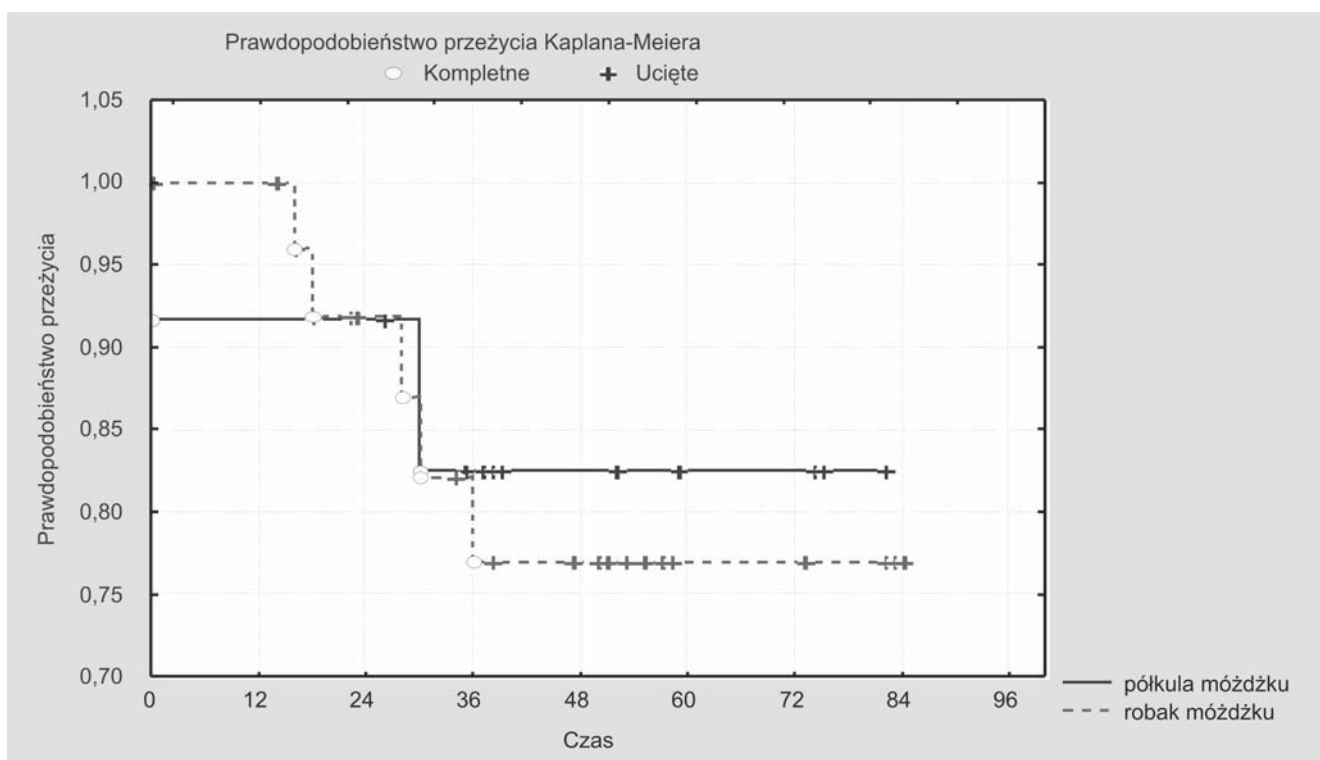
Stan pacjentów w grupach o różnym umiejscowieniu guza przedstawia ryc. 6. Widoczna jest wyraźna przewaga wyników dobrych po leczeniu nowotworu



Rycina 4. Zakres resekcji.



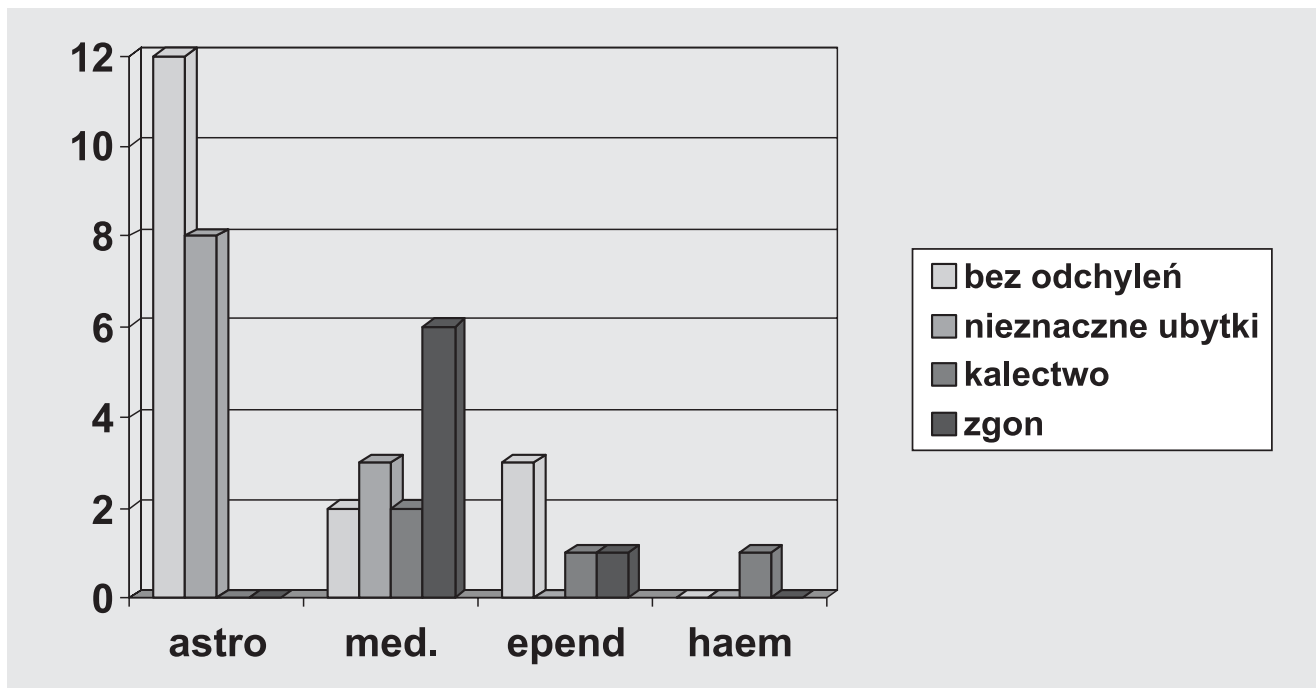
Rycina 6. Stan pacjentów, a umiejscowienie guza w tylnej jamie czaszki.



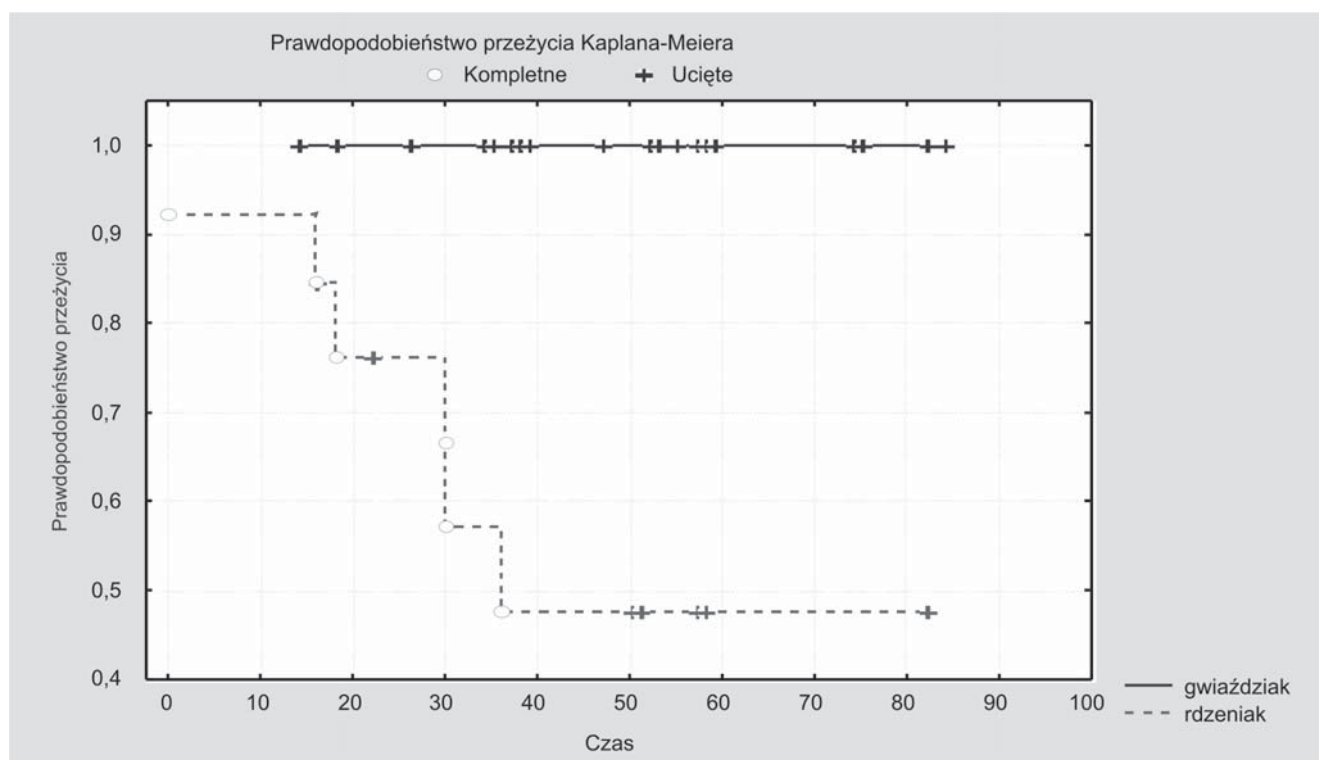
Rycina 7. Umiejscowienie guza, a prawdopodobieństwo przeżycia $p = 0,78558$.

zlokalizowanego w półkulach mózdzku w stosunku do guzów umiejscowionych w robaku. Krzywa prawdopodobieństwa czasu przeżycia dla nowotworów półkul mózdzku ma bardziej optymistyczny przebieg niż dla guzów robaka ale nie stwierdza się istotnej statystycznie

różnicy pomiędzy nimi (ryc. 7). Podobne wyniki uzyskano w analizie wcześniejszych przypadków nowotworów tylnej jamy (3). Znamienny wpływ lokalizacji na wyniki leczenia odnotował Desai w grupie 102 gwiazdziaków mózdzku (2).



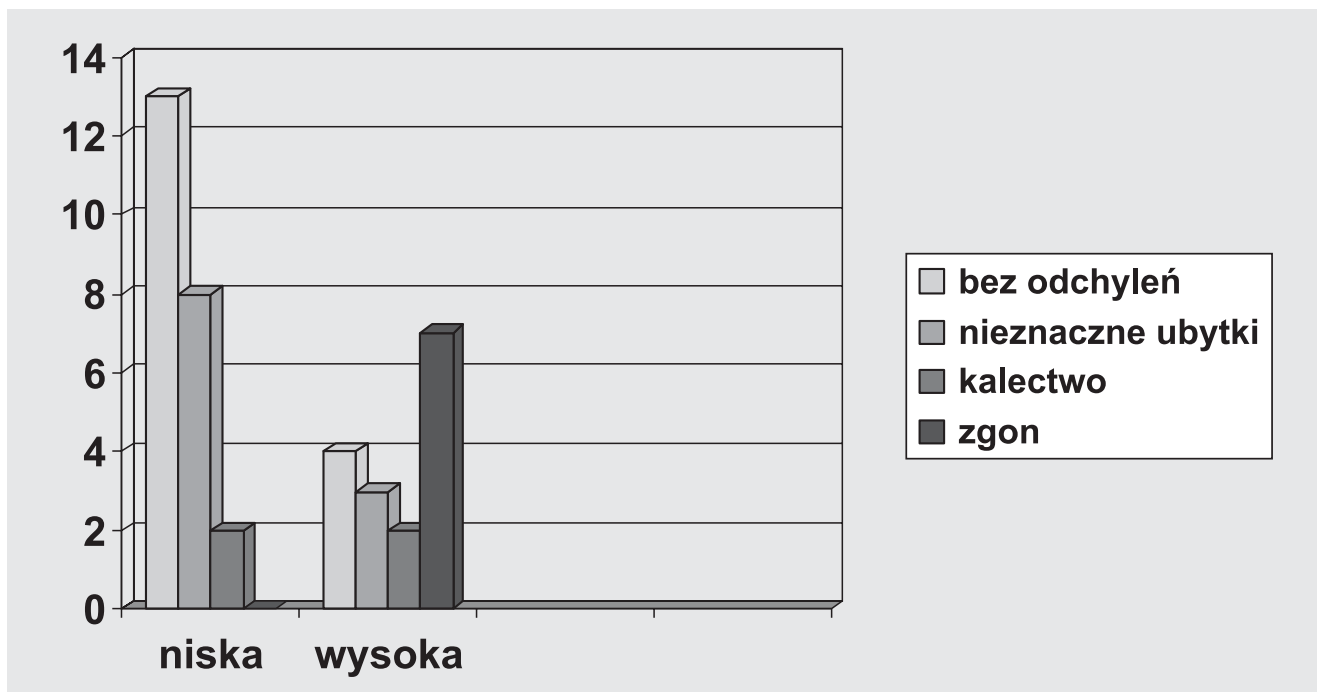
Rycina 8. Stan pacjentów, a budowa histopatologiczna guza.



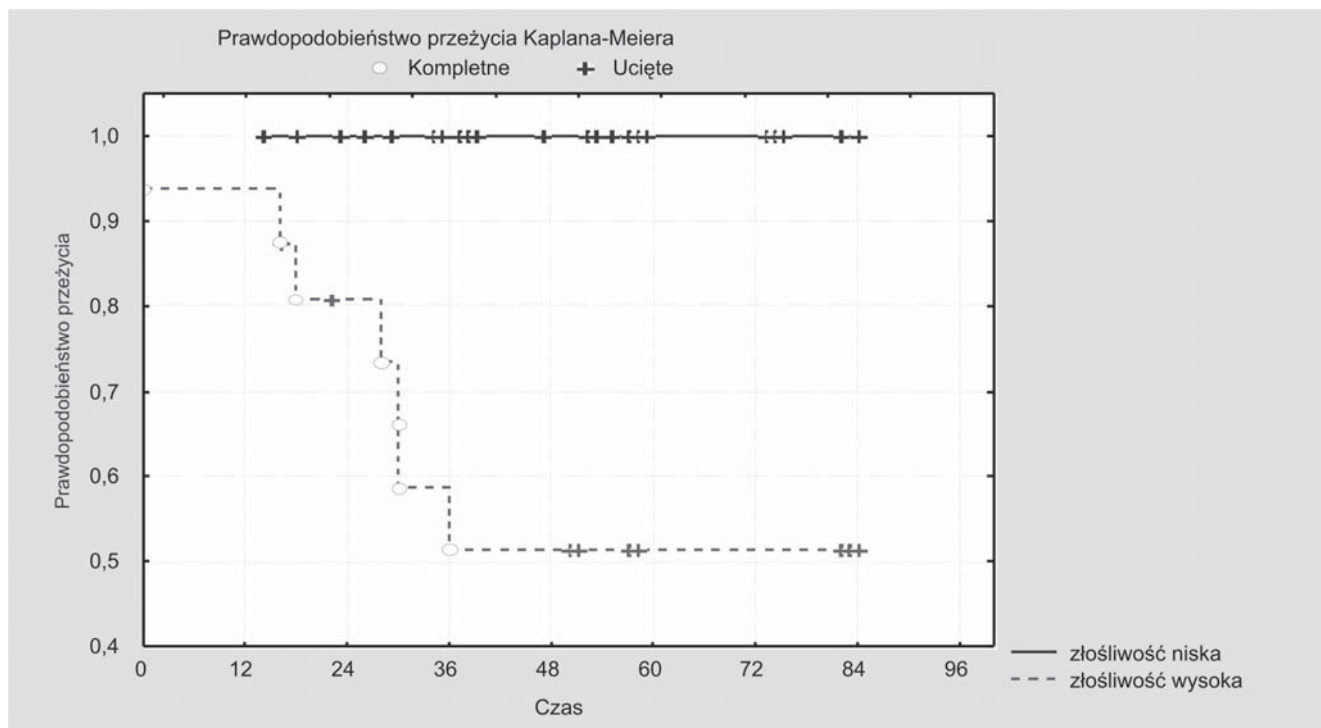
Rycina 9. Budowa histopatologiczna, a prawdopodobieństwo przeżycia, $p = 0,00086$.

Wyniki leczenia w grupach wg utkania histopatologicznego nowotworu ukazano na ryc. 8. W grupie gwiaździaków stwierdza się wyłącznie dobre wyniki leczenia. W populacji rdzeniaków prawie połowa dzieci

zmarła do dnia końca obserwacji. Z uwagi na niezbyt liczną grupę badanych pacjentów krzywe prawdopodobieństwa czasu przeżycia wykreślono jedynie dla gwiaździaków i rdzeniaków. Różnica pomiędzy nimi



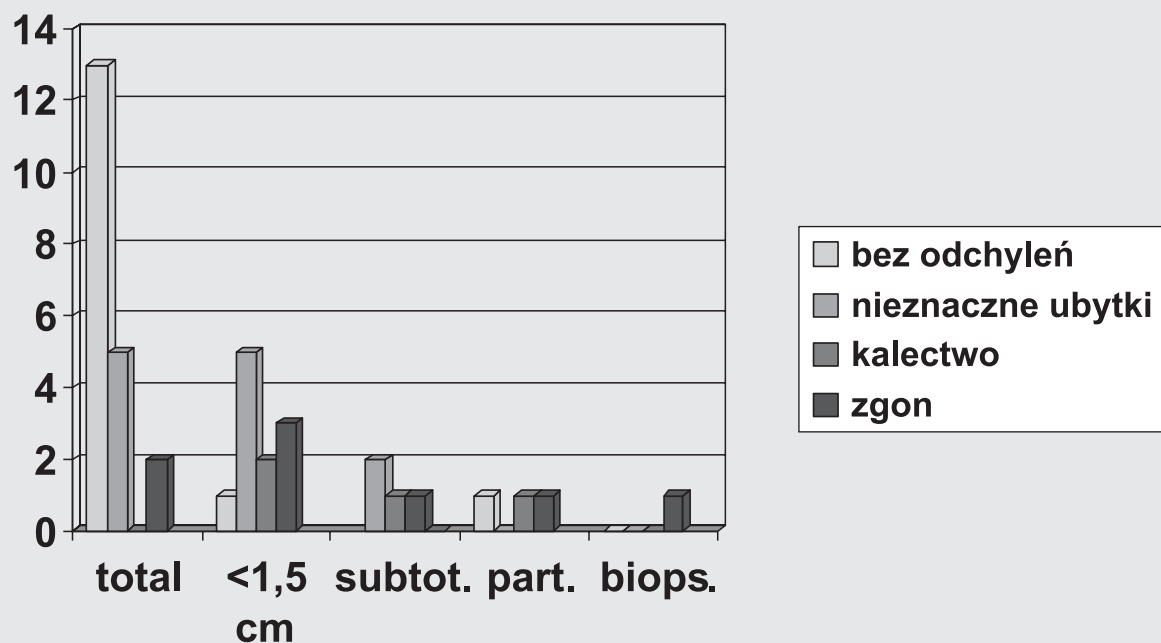
Rycina 10. Stan pacjentów, a złośliwość guza.



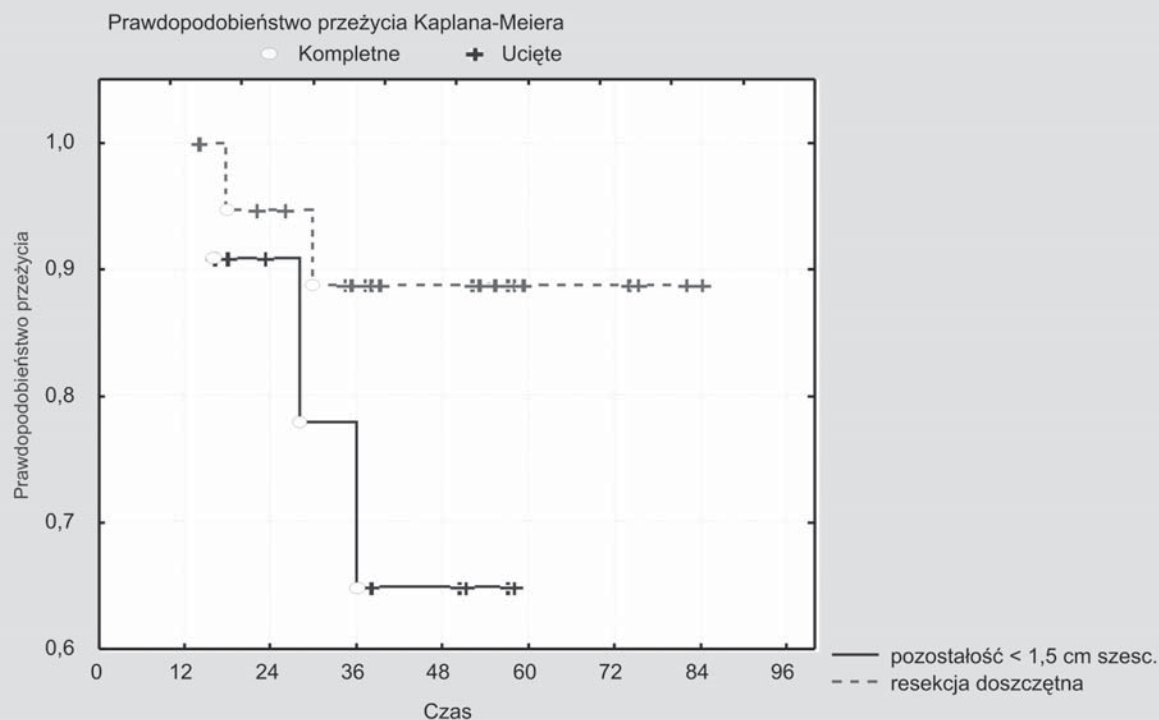
Rycina 11. Złośliwość biologiczna guza, a prawdopodobieństwo przeżycia, $p = 0,00065$.

jest istotna statystycznie (ryc. 9). Utkanie nowotworu istotnie wpływa zatem w badanym materiale na wyniki leczenia. Znacznie lepsze rokowanie dla gwiazdziaków w stosunku do rdzeniaków przedstawiają również inne doniesienia (3, 6).

Wyniki leczenia w grupach wg złośliwości guza przedstawiono na ryc. 10. Wszyscy pacjenci z nowotworem łagodnym żyli na dzień zakończenia obserwacji a blisko połowa dzieci z guzem złośliwym zmarła. Przebieg krzywych prawdopodobieństwa przeżycia dla w/w



Rycina 12. Stan pacjentów, a zakres resekcji guza.



Rycina 13. Doszczętność resekcji, a prawdopodobieństwo przeżycia, $p = 0,18248$.

grup różni się statystycznie istotnie (ryc. 11). Stopień złośliwości guza wpływa zatem znamienne na wyniki leczenia w analizowanej grupie. Podobne zależności można znaleźć w innych pracach (3, 6).

Celem oceny wpływu doszczętności resekcji zestawiono na ryc. 12 stan pacjentów w grupach o różnym zakresie wycięcia guza. Wyraźnie widoczna jest przewaga wyników dobrych u pacjentów z nowotworem

usuniętym radykalnie. Dla wyżej wymienionych i dzieci z pozostawioną masą do 1,5 cm sześciennego masy guza wykreślono krzywe prawdopodobieństwa przeżycia. Przebieg jest wyraźnie korzystniejszy dla pacjentów operowanych radykalnie, ale różnica pomiędzy krzywymi nie jest istotna statystycznie (ryc. 13). Podobne wnioski przedstawia Monteith dla grupy dzieci z rdzeniakiem (6). Desai stwierdził natomiast znamieny wpływ zakresu resekcji na wyniki leczenia gwiaździaków mózdzku (2).

Przedstawiony w tab. 1 czas dzielący pojawienie się objawów nadciśnienia śródczaszkowego od postawienia diagnozy niezbyt dobrze świadczy o czujności neuroonkologicznej podstawowej opieki zdrowotnej. Niemal połowa dzieci czekała na prawidłowe rozpoznanie od 3 do 6 miesięcy. Nie jest to tylko polski problem (6). Wydaje się zatem niezbędne szersze niż dotychczas przedstawianie lekarzom pierwszego kontaktu zagadnień związanych z nowotworami centralnego układu nerwowego u dzieci.

Uwagi końcowe

1. Utkanie histopatologiczne nowotworu i jego biologiczna złośliwość pomimo postępu w leczeniu guzów mózgowia u dzieci nadal statystycznie znamienne wpływają na wyniki leczenia.

2. Dążenie do racjonalnej doszczętności resekcji korzystnie wpływa na końcowy efekt terapii.

3. Wielomiesięczny brak odpowiedniej reakcji na objawy nadciśnienia śródczaszkowego wskazuje na potrzebę szerszego upowszechnienia wiedzy neuroonkologicznej wśród pediatrów pierwszego kontaktu.

Piśmiennictwo

1. Capra M., Hewitt M.: Brain tumors in childhood. *Curr. Paediatrics*, 1998, 8, 88-91
2. Desai K.I., Nadkarni T.D., Muzumdar D.P., Goel A.: Prognostic factors for cerebellar astrocytomas in children: a study of 102 cases. *Pediatr. Neurosurg.* 2001, 35 (6); 311-317
3. Huber Z., Jarmusz K.: Guzy tylnego dołu czaszki u dzieci. *Neuroskop* 2000, tom I, nr 2, 117-120
4. Kowalczyk J.K.: Epidemiologia nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. W: *Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego u dzieci. Diagnostyka i leczenie.* Red.: D. Perek, M. Roszkowski, Wydawca: Fundacja NEURONET, Warszawa 2006, 3-8
5. Levy A.S.: *Brain Tumors in Children: Evaluation and Management.* *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care* 2005, 35, 230-245
6. Monteith S.J., Heppner P.A., Woodfield M.J., Law J.J.L.: Paediatric central nervous tumors in a New Zealand population: A 10-year experience of epidemiology, management strategies and outcomes. *J. Clin. Neurosc.* 2006, 13; 722-729
7. Skowrońska-Gardas A.: Radioterapia nowotworów mózgu u dzieci. W: *Nowotwory mózgu wieku dziecięcego.* Red.: K. Zakrzewski, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004, 198-207
8. Zakrzewski K.: Ogólna charakterystyka nowotworów mózgu u dzieci. W: *Nowotwory mózgu wieku dziecięcego.* Red.: K. Zakrzewski, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004, 58-64

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

Leczenie chirurgiczne nadnamiotowych przerzutów do mózgu

Surgical treatment of supratentorial brain metastases

Włodzimierz Liebert¹, Tomasz Blok¹, Piotr Czyżewski¹, Janusz Szymaś², Jakub Moskal¹

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

² z Pracowni Patomorfologii Neurochirurgicznej Katedry Patomorfologii Klinicznej UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. med. Janusz Szymaś

Streszczenie

Przerzuty do mózgu są najczęstszym powikłaniem neurologicznym uogólnionej choroby nowotworowej u dorosłych. Postępowanie w przerzutach do mózgu staje się ostatnio ważnym problemem klinicznym w związku z dłuższym okresem przeżywalności wynikającym z większej skuteczności w leczeniu choroby systemowej. W pracy autorzy przedstawiają analizę retrospektywną 416 chorych leczonych operacyjnie w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM w Poznaniu w latach 1995-2008. W omawianej grupie było 250 (60,1%) mężczyzn, średnia wieku 57,8 lat i 166 (39,9%) kobiet, średnia wieku 55,1 lat. Najczęściej objawem przerzutu były niedowład połowiczny u 256 (53,1%) i bóle głowy u 219 (52,6%) chorych. Typ metachroniczny przerzutu, synchroniczny i przedwczesny stwierdzono odpowiednio w 53,1%, 25,3% i 21,6% przypadków. Najczęstszym źródłem przerzutów do mózgu był rak płuca w 50,2% przypadków. Śmiertelność okołooperacyjna wyniosła 3,8%. W doniesieniu również omówiono na podstawie piśmiennictwa rokowanie w przerzutach do mózgu.

Summary

Brain metastases are the most common neurological complication of systemic cancer in adults. The management of patients with brain metastases has become more important recently because of the increased incidence of these tumors and the prolonged patients survival times that have accompanied increased control of systematic malignancies. In this paper the authors reviewed the records of 416 patients who underwent surgery for brain metastases in the Department of Neurosurgery and Neurotraumatology of Medical University in Poznań between

1995-2008. There were 250 (60,1%) males, mean age 57.8 years and 166 females (39,9%), mean age 55,1 years. The most frequent presenting signs and symptoms were hemiparesis in 256 (53,1%) and headache in 219 (52,6%) cases. Metachronous, synchronous and precocious type of metastases were found in 53,1%, 25,3%, 21,6% respectively. The most common site of a neoplasm metastasizing to the brain was the lung cancer, accounting 50,2%. The operative mortality rate was 3,8%. A brief review of the pertinent literature concerning prognosis of the brain metastases was discussed.

Słowa kluczowe: przerzuty do mózgu, leczenie operacyjne, rokowanie

Key words: brain metastases, surgical treatment, prognosis

Wstęp

Guzy przerzutowe stanowią najczęstszą chorobę nowotworową mózgu. Liczba rozpoznanych przerzutów czterokrotnie przewyższa liczę pierwotnych nowotworów mózgowia. Przerzuty do mózgu występują u 20-40% pacjentów z chorobą nowotworową, u 60-75% dają objawy kliniczne lub są wykrywane przypadkowo w badaniu TK/MR (4). Zimm i wsp. (24) po wprowadzeniu rutynowych badań TK u chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca, którzy przeżyli ponad 28 miesięcy w 80% przypadków stwierdzili przerzuty wewnątrzczaszkowe. W erze TK uważano, że około 50% przerzutów do mózgu występuje pojedynczo, podczas gdy MR ujawnia przerzuty mnogie u 2/3 do 3/4 pacjentów (20, 21). Przerzuty pojedyncze są najczęściej spotykane w raku jelita grubego, sutka i nerki (8, 18). Natomiast w raku płuca i czerniaku

obserwujemy większą skłonność do tworzenia mnogich ognisk (6, 20).

Najczęstszymi źródłami przerzutów do mózgu są nowotwory płuca (40-50%), piersi (15-25%), czerniak (5-20%) i nerki (5-10%) (8). U prawie 15% chorych z przerzutami do mózgu nie jest znane ognisko pierwotne, są to zazwyczaj pacjenci z rakiem płuca (16).

Postępowanie w przerzutach do mózgu obejmuje cztery strategie terapeutyczne: napromieniowanie całego mózgowia, chirurgia, radiochirurgia, chemioterapia oraz terapie skojarzone (10). Wielu pacjentów z ograniczonym procesem zewnątrzczaszkowym może odnieść największą korzyść z chirurgicznej resekcji pojedynczego ogniska metastatycznego. Stało się to inspiracją do prześledzenia wyników leczenia operacyjnego przerzutów do mózgu.

Materiał i wyniki

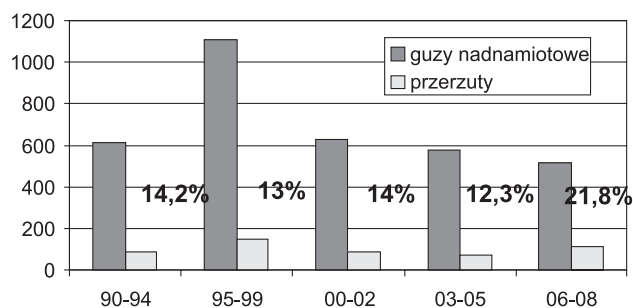
W latach 1995-2008 leczono operacyjnie w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM w Poznaniu 2828 chorych z nadnamiotowym przerzutem do mózgu. W 416 (14,7%) przypadkach potwierdzono badaniem histologicznym nowotwór przerzutowy. Dane dotyczące chorych zostały uzyskane retrospektywnie z historii chorób i protokołów operacyjnych. W omawianej grupie było 250 (60,1%) mężczyzn, średnia wieku 57,8 lat i 166 (39,9%) kobiet, średnia wieku 55,1 lat. Częstość występowania guzów przerzutowych w pięcioletnich okresach czasowych przedstawiono na ryc. 1.

Przerzut do mózgu spostrzegaliśmy najczęściej w 5, 6 i 7 dekadzie życia (ryc. 2)

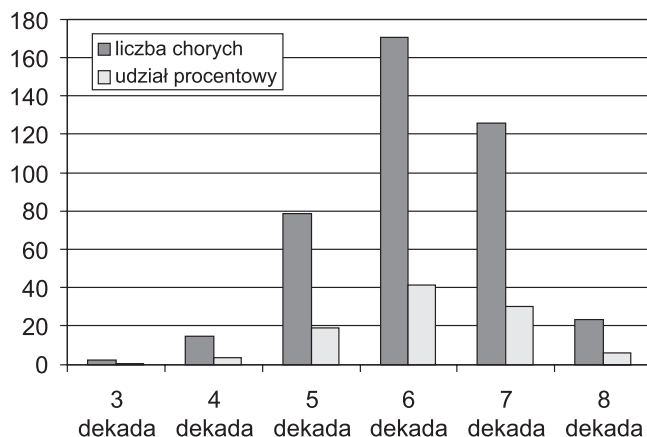
Objawy przerzutów do mózgu nie różnią się od występujących w innych nowotworach wewnątrzczaszkowych. W naszej grupie chorych dominował przebieg choroby z narastającym niedowładem połowiczym w 256 (61,5%) przypadkach. Bóle głowy były obecne u 219 (52,6%) chorych, napady padaczkowe 93 (22,4%) i zespół psychoorganiczny u 87 (20,9%) chorych. Charakterystykę kliniczną pacjentów przedstawiono w tab. 1.

Typ różnoczesowy (matychroniczny) - przerzut pojawia się od dwóch miesięcy do kilku lat od rozpoznania ogniska pierwotnego obserwowano u 221(53,1%) chorych. U 105 (25,3%) pacjentów był przerzut współczesowy (synchroniczny), ujawniający się w ciągu 60 dni od rozpoznania choroby nowotworowej. Typ przedczesny - poprzedzający (ognisko pierwotne nieznane) stwierdzono w 90 (21,6%) przypadkach.

Badaniem TK/MR dominujące pojedyncze ogniska ujawniono u 332 (80%), a ogniska mnogie, znacznie rzadziej u 84 (20%) chorych. W badaniach MR były one zwykle okrągłe, o wyraźnych granicach z jednolitym wzmocnieniem po podaniu środka kontrastowego. Rzadziej stwierdzano przerzut z ogniskiem martwicznym w centralnej części guza, ognisko torbielowate i krwo-



Rycina 1. Liczba chorych operowanych z powodu przerzutu do mózgu w stosunku do liczby guzów nadnamiotowych.

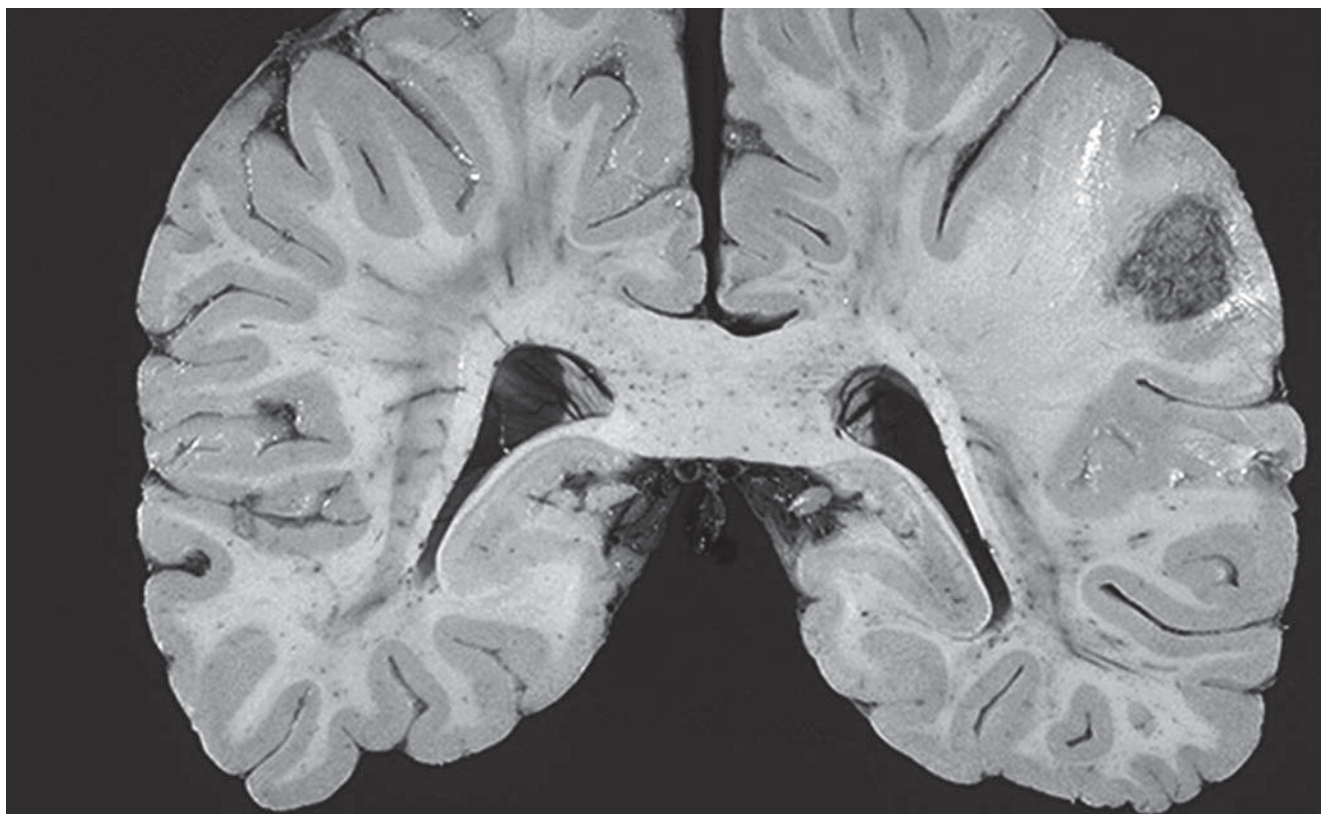


Rycina 2. Liczba chorych w poszczególnych dekadach życia.

Tabela 1. Objawy neurologiczne u chorych z przerzutem do mózgu

Objawy	L. przyp. n=416	Wartości procentowe
niedowład połowiczny	256	61,5
bóle głowy	219	52,6
tarcza zastoinowa	91	21,9
padaczka	93	22,4
afazja	86	20,7
zespół psychoorganiczny	87	20,9
zespół mózdkowy	23	5,5
niedowład nn czaszkowych	15	3,6

točne. Przerzuty najczęściej były położone w typowej lokalizacji pogranicza korowo-podkorowego (ryc. 3). Przerzuty najczęściej były umiejscowione w płacie ciemieniowym w 56% i czołowym w 38% przypadków. Spośród 416 chorych rak płuca był dominującym źródłem przerzutu w 209 (50,2%) przypadkach, a w dalszej kolejności, znacznie rzadziej, czerniak w 28 (6,7%) i rak sutka w 27 (6,5%) przypadkach (tab. 2).



Rycina 3. Badanie sekcyjne korowo-podkorowa lokalizacja przerzutu.

Tabela 2. Umiejscowienie ogniska pierwotnego

Ognisko pierwotne	Liczba przypadków n=416	Wartości (%)
płuca	209	50,2
czerniak	28	6,7
sutek	27	6,5
nerka	18	4,3
jelito	12	2,9
jajnik	10	2,4
macica	8	1,9
krtań	5	1,2
tarczycy	3	0,7
pęcherz	2	0,5
inne	5	1,2
źródło nieznane	89	21,5

U 381 (91,6%) chorych guz usunięto całkowicie, częściowo u 32 (7,7%). Biopsję wykonano w 3 (0,7%) przypadkach. W okresie okołoperacyjnym zmarło 16 (3,8%) chorych. Wczesny wynik leczenia w skali Karnofsky'ego (KPS) przedstawiono w tab. 3.

Tabela 3. Wynik leczenia w skali Karnofsky'ego

Punktacja	Ilość chorych n=416	%
0-30	22	5,3
40-60	96	23,1
70-100	298	71,6

Omówienie

Nowe techniki neuroobrazowania doprowadziły do szerszego zaakceptowania leczenia chirurgicznego, zwłaszcza u pacjentów z dobrymi czynnikami progностycznymi. W kilku badaniach wykazano następujące czynniki jako korzystne prognostycznie: wysoki stan sprawności w skali KPS, pojedyncze ognisko w dostępnej okolicy, brak przerzutów pozamózgowych, kontrolowany guz pierwotny, młodszy wiek (< 60-65 lat), typ histologiczny i okres pomiędzy diagnozą choroby układowej a rozpoznaniem przerzutu do mózgu (2, 11, 12, 14). Generalnie według Al-Shamy i Sawaya (2) do leczenia chirurgicznego kwalifikowani są młodzi chorzy z ograniczoną lub nieobecną chorobą układową. Niemniej również pacjenci z gorszymi czynnikami rokowniczymi mogą odnieść korzyść z leczenia operacyjnego. Natomiast w przypadku obecności dwóch do czterech ognisk

Tabela 4. Czas przeżycia po leczeniu skojarzonym (chirurgia + WBRT)

chirurg. + WBRT	mediana przeżycia (miesiące)	1-rok	2-letnie	3-letnie	5-letnie
Samlley S.R. i wsp. (17)	16	70%	41%	30%	21%
bez WBRT	7	34%	19%	12%	4%
Wroński M. (22) (czerniak)	8,5	36,3%	18,7%	13,2%	6,6%
Wroński M i wsp. (23) (rak sutka)	11	53%	25,7%	18,6%	7%
Abrahams i wsp. (1) (rak płuca niedrobnokom.)	12,9	52,2%	39,7%		18,1%
synchroniczny	9,9				0%
metachroniczny	18				28,9%

najskuteczniejsze są radiochirurgia i napromieniowanie całego mózgowia (WBRT-whole brain radiotherapy).

Przytłaczająca większość przerzutów do mózgu powstaje na drodze zatorów tętniczych twarzowych (droga krwiopochodna). Powstanie przerzutów w różnych miejscach jest wprost proporcjonalne do względnej masy i przepływu krwi: u 80% pacjentów zmiany są umiejscowione w półkulach mózgu, podobnie jak w naszym materiale, najczęściej w płacie ciemieniowym i czołowym. W 15% w mózdzku i w pniu mózgu w 5% przypadków (8). Dominacja płata ciemieniowego, jak podkreślają autorzy (7, 8) wynika z wielkości regionalnego przepływu krwi (tętnica środkowa mózgu).

W analizowanym przez nas materiale potwierdziliśmy spostrzeżenia innych autorów (3, 5, 19), że częstość występowania przerzutów do mózgu wzrosła w ostatnich latach, co może być paradoksalnym efektem skuteczności leków nieprzechodzących przez barierę krew - mózg oraz postępem i upowszechnieniem badań neuroobrazowych (TK, MR). Dłuższy okres przeżywalności pacjentów otrzymujących chemioterapię powoduje, że przerzuty do mózgu mogą zmanifestować się klinicznie (2). W piśmiennictwie istnieją rozbieżności co do częstości występowania przerzutów pojedynczych i mnogich. W erze TK uważano, że około 50% przerzutów do mózgu występuje pojedynczo, podczas gdy MR ujawnia przerzuty mnogie u dwóch trzecich do trzech czwartych pacjentów (20, 21). Gandola i wsp. (9) przyjmują, że obecnie ogniska pojedyncze stanowią 25%-35%. Analiza naszego materiału nie potwierdza tych wartości procentowych. Spośród 416 chorych zdecydowanie przeważały ogniska pojedyncze 80%. Ogniska mnogie stwierdziliśmy tylko w 20% przypadków.

Rozpoznanie przerzutu do mózgu jest złym wskaźnikiem prognostycznym. Większość pacjentów, u których występują przerzuty do mózgu, ma względnie krótki okres przeżycia, pomimo faktu, że wstępne leczenie jest

często skuteczne. Średni okres przeżycia niedobieranych pacjentów większości badań wynosi od 3 do 4 miesięcy (11, 15, 18). Jednak więcej niż połowa pacjentów umiera z powodu uogólnionej choroby nowotworowej, a nie w wyniku ciasnoty wewnątrzczaszkowej spowodowanej przerzutami do mózgu.

Leczenie chirurgiczne pojedynczych przerzutów do mózgu wydaje się być oczywiste. Dane uzyskane z badań prospektywnych wskazują, że usunięcie pojedynczego przerzutu, które nie spowoduje większych deficytów neurologicznych, uzupełnione naświetlaniem całego mózgu, jest leczeniem z wyboru (2, 13, 14). W pracy Patchella i wsp. (13) czas przeżycia po zabiegu i WBRT wydłużył się do 9-10 miesięcy w porównaniu do 3-4 miesięcy z zastosowaniem samodzielnej radioterapii. Samalley i wsp. (17) również wykazali korzystne znaczenie następowej radioterapii (WBRT) w doniesieniu opartym na materiale 229 chorych z przerzutem do mózgu. W grupie 46 chorych, u których guz usunięto całkowicie i zastosowano WBRT (dawka 30 Gy) mediana przeżycia wyniosła 16 miesięcy, jednoroczne przeżycie, 2-letnie, 3-letnie i 5-letnie stwierdzono odpowiednio w 70%, 41%, 30% i 21% przypadków. Natomiast w grupie 75 chorych bez radioterapii wyniki przedstawiały się następująco: mediana wyniosła 7 miesięcy, jednoroczne, 2-letnie, 3-letnie i 5-letnie przeżycie obserwowano odpowiednio w 34%, 19%, 12% i 4% przypadków. Wroński i wsp. (23) stwierdzili jednoroczne przeżycie w 53%, 2-letnie w 27,7%, 3-letnie 18,6% i 5-letnie w 7% przypadków. Wyniki innych autorów przedstawiono w tab. 4. Całkowite usunięcie guza powoduje u większości pacjentów, jak podkreśla Al-Shamy (2) natychmiastowe ustąpienie objawów nadciśnienia wewnątrzczaszkowego i napadów padaczkowych, zmniejszenie ubytkowych objawów ogniskowych i pozwala na szybkie obniżenie dawek steroidów. Pacjenci z przerzutami mnogimi (generalnie do 3), dostępnymi chirurgicznie, w dobrym stanie

neurologicznym i z kontrolowaną chorobą systemową mogą odnieść korzyść leczeniem operacyjnym. Bindal i wsp. (6) stwierdzili, że po usunięciu wszystkich ognisk czas przeżycia jest porównywalny do okresu przeżycia uzyskiwanego po usunięciu pojedynczego ogniska. Taką taktykę postępowania stosujemy w naszej klinice (w wybranych przypadkach wykonuje się jednocześnie obustronną kraniotomię).

Wnioski

1. W ostatnich latach zdecydowanie wzrosła liczba chorych operowanych z powodu przerzutu do mózgu.
2. Najczęstszym źródłem przerzutu jest rak płuca.
3. Dzięki randomizowanym badaniom klinicznym wiemy dzisiaj, że u pacjentów z pojedynczym przerzutem w dobrym stanie w skali KPS zabieg chirurgiczny i WBRT prowadzi do przedłużenia okresu przeżycia.

Piśmiennictwo

1. Abrahams J.M., Torchi M., Putt M., Kaiser L.R., Judy K.D.: Risk factors affecting survival after brain metastases from non-small cell lung carcinoma: follow-up study of 70 patients. *J. Neurosurg.* 2001, 95, 595-600
2. Al-Shamy G., Sawaya R.: Management of brain metastases: the indispensable role of surgery. *J. Neurooncol.* 2009, 92, 275-282
3. Arbit E., Wroński M.: The treatment of brain metastases. *Neurosurgery Quarterly* 1995, 5, 1-17
4. Arnold S.M., Patchell R.A.: Diagnosis and management of brain metastases. *Hematol. Oncol. Clin. North.Am.* 2001, 15, 1084-1107
5. Bendell J.C., Domchek S.M., Burstein H.J., Harris L., Younger J., Kuter I., Bunell C., i wsp.: Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003, 97, 2972-2977
6. Bindal R.K., Sawaya R., Leavens M.E., Lee J.J.: Surgical treatment of multiple brain metastases. *J. Neurosurg.* 1993, 79, 210-216
7. Clouston P.D., DeAngelis L.M., Posner J.B.: The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann. Neurol.* 1992, 31, 268-273
8. Delatter J.Y., Krol G., Thaler H.T., Posner J.B.: Distribution of brain metastases. *Arch. Neurol.* 1988, 45, 741-744
9. Gandola J.H., Sundaresan N., Arbit E., Passe S.: Surgical treatment of single metastases. *Forum (genova)* 2001, 11, 38-58
10. Hideyuki K., Kondziolka D., Zorro O., Lobato-Polo J., Flickinger J.C., Lunsford L.D.: The results of resection after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J. Neurosurg.* 2009, 111, 825-831
11. Lagerwaard F.J., Levendag P.C., Nowak P.J., Eijkenboom W.M., Hanssens P.E., Schmitz P.I.: Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999, 43, 795-803

12. Marcou Y., Lindquist C., Adams C., Retas S., Plowman P.N.: What is the optimal therapy of brain metastases?. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2001, 13, 103-104
13. Patchell R.A., Tibbs P.A., Walsh J.W., i wsp.: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N. Engl. J. Med.* 1990, 322, 494-500
14. Posner J.B.: Surgery for metastases to brain. *N. Engl. J. Med.* 1990, 322, 544-545
15. Rodrigus P., de Brouwer P., Raaymakers E.: Brain metastases and nonsmall cell lung cancer. Prognostic factors and correlation with survival after irradiation. *Lung Cancer* 2001, 32, 129-136
16. Ruda R., Borgogne M., Benech F., Vasario E., Soffietti R.: Brain metastases from unknown primary tumor. A prospective study. *J. Neurol.* 2001, 248, 394-398
17. Samlley S.R., Laws E.R.jr., O'Fallon J.R., Shaw E.G., Schray M.F.: Resection for solitary brain metastasis. *J. Neurosurg.* 1992, 77, 531-540
18. Sawaya R., Ligon B.L., Bindal R.K.: Management of metastatic brain tumors. W: *The practice of neurosurgery*. Red.: G.T. Tindall, P.R. Cooper, D.L. Barrow. Williams and Wilkins, 1975, 50
19. Schackert G., Steinmetz A., Meier U., Sobottka S.B.: Surgical management of single and multiple brain metastases: results of a retrospective study. *Onkologie* 2001, 24, 246-255
20. Schellinger P.D., Meinck H.M., Thron A.: Diagnostic accuracy of MRI compared to CT in patients with brain metastases. *J. Neurooncol.* 1999, 44, 275-281
21. Sze G., Milano E., Johnson C., Heier L.: Detection of brain metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. *A.J.N.R.* 1990, 11, 785-791
22. Wroński M., Arbit E.: Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. *J. Neurosurg.* 2000, 93, 9-18
23. Wroński M., Arbit E., McCormik B.: Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997, 1, 1746-1754
34. Zimm S., Wampler G., Stablein D., Hazar T., Young H.F.: Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer* 1981, 384-394

Adres do korespondencji:

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

Rola cytokin w dzisiejszej neuroonkologii

The role of cytokines in neurooncology nowadays

Łukasz Zadka

*Studenckie Koło Naukowe
przy Katedrze i Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
opiekun SKN: dr hab. Roman Jankowski
kierownik Katedry: prof. dr hab. Stanisław Nowak*

Streszczenie

Cytokiny są wielofunkcyjnymi białkami, wywierającymi różnorodny wpływ na komórki docelowe. Zrozumienie ich natury w odniesieniu do rozwijającego się procesu nowotworowego umożliwi wprowadzenie efektywniejszej terapii złośliwych guzów mózgu.

Summary

Cytokines are a pleiotropic proteins with very various effects on tumor cells activity. Understanding nature of cytokines in relation to neoplastic processes unable introducing modern treatment of patients with malignant glial tumors in the future.

Słowa kluczowe: cytokiny, guzy mózgu, terapia genowa

Key words: cytokines, brain tumors, gene therapy

Wstęp

Specyficzna struktura i czynność ośrodkowego układu nerwowego zobowiązuje określić wszelkie wewnątrzczaszkowe procesy rozrostowe jamy czaszki jako zmiany złośliwe, cechujące się różnym stopniem złośliwości biologicznej.

W regulacji wzrostu nowotworów niedocenianą rolę odgrywają cytokiny. Na podstawie prac badawczych, szczególną funkcję w tym zakresie przypisuje się interleukinom - endogennym immunomodulatorom o działaniu regulacyjnym (5). Szerokie spektrum aktywności cytokin, w połączeniu z możliwością przenikania bariery krew-mózg, sprawiają że interleukiny mogą okazać się wysoce użyteczne w terapii złośliwych guzów mózgu.

Interleukina-6

Interleukina-6 (IL-6) jest glikoproteiną, zbudowaną ze 184 aminokwasów a gen kodujący tę cytokinę jest zlokalizowany w chromosomie 7p15-p21. Inter-

leukina-6 działa na komórki docelowe przy udziale dwóch różnego typu receptorów: błonowy kompleks receptorowy jest złożony z podjednostki alfa (gp80, IL-6R) oraz z podjednostki beta (gp130, cd130), natomiast forma rozpuszczalna jest także dwudomenową strukturą, nie związaną bezpośrednio z błoną komórkową. Rozpuszczalny receptor IL-6 (Sol-6) jest najczęściej zlokalizowany w płynach ustrojowych. Biosynteza IL-6 fizjologicznie odbywa się w komórkach różnego typu; wytwarzana jest m. in. przez monocyty krwi obwodowej, mikroglej, fibroblasty, śródbłonek, keratynocyty oraz limfocyty B i T.

Zakres działania IL-6 na tkanki jest bardzo zróżnicowany. Wykazano stymulujący wpływ tej cytokiny na syntezę białek ostrej fazy (7), regulację stężenia transferyny i ceruloplazminy we krwi (5) oraz na indukcję reakcji gorączkowych, w odpowiedzi na wzmożoną ekspresję prostaglandyn. Interleukina-6 zwiększa również wydzielanie czynnika uwalniającego kortykotropinę oraz hormonu adrenokortykotropowego (4). W patologii potwierdzono jej niekorzystny wpływ na stopień proliferacji niektórych nowotworów złośliwych. Wielu badaczy powyższą zależność wiąże ze zdolnością hamowania apoptozy komórek nowotworowych indukowaną przez tę glikoproteinę.

Puthier i wsp. opisali antyapoptotyczne działanie IL-6 poprzez wewnątrzkomórkową regulację białek Mcl-1 i Bcl-xl (8). Z kolei Chung i wsp. wiąże ten efekt z aktywnością kinazy 3- fosfatydyloinozytolu (1).

Odmienny punkt widzenia przedstawili w swojej pracy Selmaj i wsp. (9).

Autorzy wskazali na promitogenną aktywność interleukiny-6 wobec astrocytów (9).

Fakt ten może mieć diametralne znaczenie w odniesieniu do guzów glejowych, których głównym komponentem składowym są komórki gleju astrocytarnego. Wywieranie efektu interleukiny-6 na komórki docelowe jest powiąza-

ne z fosforylacją czynnika transkrypcyjnego STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) przy udziale JAK (Janus Kinase) powiązanej z podjednostką gp130 receptora IL-6. Białka STAT, po procesie fosforylacji, przenikając do jądra komórkowego, wiążą się z odpowiednimi regionami kwasu dezoksyrybonukleinowego, indukując transkrypcję określonych genów. W nienowotworowej tkance glejowej aktywacja STAT3 jest niewykrywalna (6). Weissenberger i wsp. wykazali znaczną zależność pomiędzy aktywacją STAT3 poprzez fosforylację tyrozyny w pozycji 705 a stopniem złośliwości biologicznej guzów glejowych. Autorzy udowodnili korelację aktywacji tego czynnika transkrypcyjnego z typem histopatologicznym nowotworu (11).

Interesujące wnioski wnosi praca Tchirkova i wsp., którzy oceniali stopień amplifikacji genu interleukiny-6 u pacjentów z guzami astrocytarnymi mózgu różnego stopnia złośliwości biologicznej. Zwielokrotnienia kopii genu, kodującego IL-6 potwierdzono tylko w glejaku wielopostaciowym, a nasilenie amplifikacji ściśle korelowało z krótszą medianą przeżycia pacjentów, będąc niezależnym czynnikiem rokowniczym. Autorzy oznaczali również poziom mRNA tej cytokiny przy udziale metody qRT-PCR. Badanie ujawniło silną zależność pomiędzy ilościowym oznaczeniem matrycowego RNA IL-6 a stopniem amplifikacji genu w glejaku wielopostaciowym (10).

Ekspresja granulocytno-makrofagowego czynnika wzrostu u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym

Granulocytno-makrofagowy czynnik wzrostu (GM-CSF) jest glikoproteiną zbudowaną ze 123 aminokwasów. Główną funkcją tej cytokiny jest stymulacja odpowiednich linii komórek szpikowych. W warunkach fizjologicznych GM-CSF nasila również migrację, fagocytozę, produkcję nadtlenu a także toksyczność komórkową, zależną od przeciwciał neutrofili, monocytów i eozynofili.

U pacjentów z glejakiem wielopostaciowym udowodniono istotny wzrost stężenia tej cytokiny. Według badań eksperymentalnych efekt ten jest spowodowany działaniem interleukiny-1, w tym szczególnie IL-1b, która stymulowała komórki odpowiedniej linii komórkowej glioblastoma do ekspresji GM-CSF. Podobne zjawiska wykazał także czynnik martwicy guza-alfa (Tumor Necrosis Factor-alfa, TNF-alfa). Jak dotychczas nie wyjaśniono roli GM-CSF w odniesieniu do glejaka wielopostaciowego (2).

Ekspresja genów a poziom cytokin w guzach glejowych ośrodkowego układu nerwowego

Białko supresorowe ING4 reguluje rozrost nowotworów mózgu oraz proces angiogenezy. Ekspresja genu kodującego wyżej opisaną białko jest znacznie niższa

w tkankach guzów glejowych, w porównaniu do normalnej tkanki nerwowej. Obecność białka ING4, jak się okazało ma istotny związek ze zwiększonym ryzykiem progresji nowotworowej do guzów o wyższym stopniu złośliwości biologicznej. Zdaniem Garkavtsev'a i wsp. obniżenie ekspresji genu ING4 ma ścisły związek ze znacznie bardziej nasilonym rozrostem guzów mózgu oraz powiększeniem objętości ich frakcji naczyniowej (3).

Autorzy wykazali również zależność pomiędzy regulacją w dół ekspresji genu ING4 a nasileniem transkrypcji genów kodujących interleukiny: IL-6 i IL-8. Oceniano następnie ilościowe mRNA obu cytokin, w korelacji ze stopniem transkrypcji genu ING4. W tkankach z obniżonym transkrypcyjnie ilościowe mRNA obu interleukin wykazało silną korelację z genem ING4. Garkavtsev i wsp. udowodnili też ścisłą zależność pomiędzy stężeniem interleukiny-8 a rozmiarem ogniska nowotworu - w komórkach glejaka wykazujących wyższy poziom ekspresji IL-8 objętość guza była znacznie większa (3).

Podsumowanie

Postęp w neuroonkologii umożliwia określenie roli cytokin w regulacji choroby nowotworowej, chociaż nie wszystkie efekty wpływu na metabolizm komórkowy zostały udowodnione. Nowe kierunki terapii guzów mózgu powinny uwzględnić leki blokujące wpływ tych glikoprotein na komórki docelowe. Ośrodkowa inhibicja wpływu interleukin nie jest jedynym aspektem decydującym o skuteczności leczenia guzów mózgu. Poza wydzielaniem interleukin przez komórki nowotworowe jej synteza odbywa się w głównej mierze także na obwodzie. Należy uwzględnić ten element w przyszłej terapii guzów centralnego układu nerwowego, bowiem ograniczenie ekspresji obwodowej może skutecznie ograniczyć postęp choroby.

Piśmiennictwo

1. Chung T.D., Yu J.J., Kong T.A., Spiotto M.T., Lin J.M.: Interleukin-6 activates phosphatidylinositol-3 kinase, which inhibits apoptosis in human prostate cancer cell lines. *Prostate* 2000, 42, 1-7
2. Frei K., D. Piani, Malipiero V.V., Van Meir E., De Tribolet N., Fontana A.: Granulocyte- Macrophage colony- stimulating factor (GM-CSF) production by Glioblastoma cells. *J. Immunology* 1992, 1480, 3140-3146
3. Garkavtsev I., Kozin S.V., Chernova O., Xu L., Winkler F., Brown E., Barnett G.H., Sain R.K.: The candidate tumour suppressor protein ING4 regulates brain tumour growth and angiogenesis. *Nature* 2004, 428, 328-332
4. Gauldie J., Richards C., Baumann H.: IL-6 and the acute phase reaction. *Res. Immunol.* 1992, 143, 755-759
5. Gołęb J., Jakóbsiak M., Lasek W., Stokłosa T.: Cytokiny. *Immunologia*. Warszawa, Wyd Nauk PWN 2002, 15, 198-205
6. Justicia C., Gabriel C. and Planas A.M.: Activation of the JAK/STAT pathway following transient focal cerebral ischemia: Signaling through Jak1 and Stat3 in astrocytes. *Glia* 2000, 30, 253-270

-
7. Ohzato H., Yoshizaki K., Nishimoto N., Ogata A., Tagoh H., Moden M., Goto M., Kishimoto T., Mori T.: Interleukin-6 as a New indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. *Surgery* 1992, 111, 201-209
 8. Puthier D., Derenne S., Barille S., Moreas P., Harousseau J., Bataile R., Amiot M.: Mcl-1 and Bcl-xl are co-regulated by IL-6 in human myeloma cells. *Br. J. Haematol.* 1999, 107, 392-395
 9. Selmaj K.W., Faroog M., Norton W.T., Raine C.S., Brosnan C.F.: Proliferation of astrocytes in vitro in response to cytokines. A primary role of tumor necrosis factor. *J. Immunology* 1990, 144, 129-135
 10. Tchirkov A., Khalil T., Chautard E., Mokhtari K., Veronese L., Ithum B., Vago P., Kemeny J.L., Verrelle P.: Interleukin-6 gene amplification and shortened survival in glioblastoma patients. *Br. J. Cancer* 2007, 96, 474-476
 11. Weissenberger J., Steinbach J.P., Malin G., Spada S., Rulicke T., Aguzzi A.: Development and malignant progression of astrocytomas in GFAP-v-src transgenic mice. *Oncogene* 1997, 22, 2005-2013

Adres do korespondencji:

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

Małe cytoplazmatyczne RNA w układzie nerwowym ssaków

Small cytoplasmatic RNA in mammalian nervous system

Katarzyna Rolle¹, Magdalena Kozłowicz, Monika Piwecka¹, Stanisław Nowak²,
Ryszard Żukiel², Jan Barciszewski¹

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

² z Katedry i Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Nowak

Streszczenie

Kwasy rybonukleinowe (RNA) odgrywają istotną rolę kontrolną w mózgu, a zwłaszcza dotyczy to szczególnej grupy RNA - ncRNA (niekodujące RNA, ang. non-coding RNA). Występują one we wszystkich komórkach od bakterii po ssaki naczelne i pełnią funkcje regulatorowe, katalityczne oraz strukturalne.

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 function.

Słowa kluczowe: niekodujące RNA, BC200 RNA, małe cytoplazmatyczne RNA, regulacja ekspresji genów, centralny układ nerwowy, RNA-BC RNA

Key words: non-coding RNAs, BC200 RNA, small cytoplasmatic RNA, regulation of gene expression, central nervous system, BC RNA-RNA (brain-specific cytoplasmatic RNA)

Wstęp

W ostatnich latach znaleziono wiele transkryptów niekodujących białek, tzw. niekodujących RNA (ang. non-protein coding RNA, npcRNA). Pełnią one różnorodne funkcje regulatorowe na poziomie transkrypcyjnym, posttranskrypcyjnym i translacyjnym, kontrolują ubikwitynację i degradację białek. W różnych typach

nowotworów, w tym w guzach mózgu, identyfikuje się zmienione profile ekspresji wielu z nich (21).

Od czasu odkrycia 20 lat temu dendrytycznej lokalizacji rybosomów i innych komponentów maszyny translacyjnej, stało się jasne, że w komórkach nerwowych ma miejsce zdecentralizowana synteza białek podlegająca lokalnej kontroli. Synteza białek *de novo* w dendrytach jest niezbędnym i podstawowym procesem do wywołania i utrzymywania długotrwałych zmian w plastyczności synaps, determinującej wyższe procesy myślowe, takie jak pamięć przestrzenna, uczenie się, aktywność poznawcza i warunkowanie strachu (8). Jednym z regulatorów lokalnej transkrypcji w dendrytach u człowieka jest BC200 RNA. Jest to cytoplazmatyczny niekodujący RNA wykazujący specyficzną tkankową lokalizację i funkcjonujący jako represor translacji. BC200 RNA poprzez wiązanie do eukariotycznego czynnika inicjującego 4A (ang. eucaryotic initiation factor 4A, eIF4A) oraz białka wiążącego poli(A) (ang. poly(A)-binding protein, PABP) rozdziela aktywność helikazową i ATPazową eIF4A, co blokuje asocjację kompleksu preinicjatorowego 43S z mRNA i powoduje represję translacji (17). Zaburzenia w procesie syntezy białka indukują zmiany ilościowe i jakościowe powstających białek, co z kolei może prowadzić do transformacji nowotworowej komórki.

Zmienione nowotworowo komórki glejowe mózgu dają początek guzom glejowym, z których najbardziej złośliwym, opornym na leczenie i źle rokującym jest glejak wielopostaciowy (ang. glioblastoma multiforme, GBM), sklasyfikowany przez Światową Organizację Zdrowia jako nowotwór stopnia IV (19). Chociaż GBM rzadko daje przerzuty poza centralny układ nerwowy (CUN), są bardzo inwazyjne, szybko zajmują i niszczą przylegające

tkanki, co utrudnia lub uniemożliwia całkowitą resekcję guza i przyczynia się do szybkiej progresji choroby, niskiej jakości życia pacjentów oraz ostatecznie, bardzo wysokiej śmiertelności wśród dzieci i dorosłych (9).

Duża oporność glejaka wielopostaciowego na konwencjonalne metody leczenia, bardzo wysoka umieralność pacjentów oraz wyjątkowo skomplikowane podłoże genetyczne i molekularne tego nowotworu skłaniają do poszukiwania nowych metod terapii. Warunkiem tego jest dokładne zrozumienie mechanizmów molekularnych przyczyniających się do powstawania glejaka wielopostaciowego.

Niekodujące RNA w centralnym układzie nerwowym

Układ nerwowy jest unikalny pod względem morfogenezy komórek i ich zróżnicowania, właściwości elektrycznych, reakcji w odpowiedzi na zakłócenia i impulsy płynące z otaczającego go środowiska, sieci połączeń neuronów oraz zmian aktywności synaptycznej. Te właściwości leżą u podstawy wyższych procesów poznawczych, włącznie z procesami uczenia się i zapamiętywania (23).

W ostatnich latach osiągnięto ogromny postęp w zrozumieniu mechanizmów rządzących działaniem mózgu, najszybciej zmieniającego się organu u zwierząt, którego rozwój zdeterminował ewolucję wyższych kręgowców, a przede wszystkim człowieka. Za szybką ewolucją mózgu człowieka i wykształceniem u niego zaawansowanych procesów poznawczych oraz ogromnego potencjału uczenia się i zapamiętywania stoi wiele mechanizmów kontrolujących ekspresję genów (27). Przez wiele lat za kluczowe regulatory komórkowe uważano białka, a RNA przypisywano drugorzędną rolę w kontroli ekspresji genów. Wraz z rozwojem genomiki stało się oczywiste, że RNA to bardzo heterogenna grupa cząsteczek, które mają swój udział w wielu procesach komórkowych i molekularnych, a funkcjonujący do niedawna podział na RNA rybosomowe (rRNA), transportujące (tRNA) i matrycowe (mRNA) jest niewystarczający (32).

W centralnym układzie nerwowym zidentyfikowano kilka klas RNA, które regulują swoistą ekspresję genów, wpływają na rozwój i różnicowanie komórek nerwowych i glejowych, poprzez modyfikowanie chromatyny, transkrypcję, modyfikacje RNA, splicing, translację i wpływ na stabilność mRNA oraz odpowiadają za utrzymanie zmiennej plastyczności synaps (23). RNA obecne w mózgu można podzielić na: małe RNA, mikroRNA (ang. microRNA, miRNA) i małe jąderkowe RNA (ang. small nucleolar RNA, snoRNA) oraz antysensowne RNA (ang. antisense RNA), dsRNA i długie RNA (28). Część z nich wykazuje specyficzną lokalizację komórkową, która jest powszechnym mechanizmem generującym asymetrię

w różnych systemach biologicznych, podczas embriogenezy, rozwoju osobniczego i różnicowania komórek. Asymetryczna lokalizacja jest często wykorzystywana w celu kierowania białek do konkretnych przedziałów komórkowych. Obecność RNA pozwala regulować ekspresję wybranych genów niezależnie w różnych regionach komórki. Ułatwia to kontrolę przestrzenną, a także szybką i ekonomiczną syntezę białek oraz umożliwia wyrównanie poziomu translacji danego białka (6). Lokalizację RNA w komórkach nerwowych i ich wybiórczy transport do ich postsynaptycznych dendrytycznych domen uważa się za podstawowy mechanizm kształtujący i utrzymujący plastyczność synaps (5, 6) (ryc. 1).

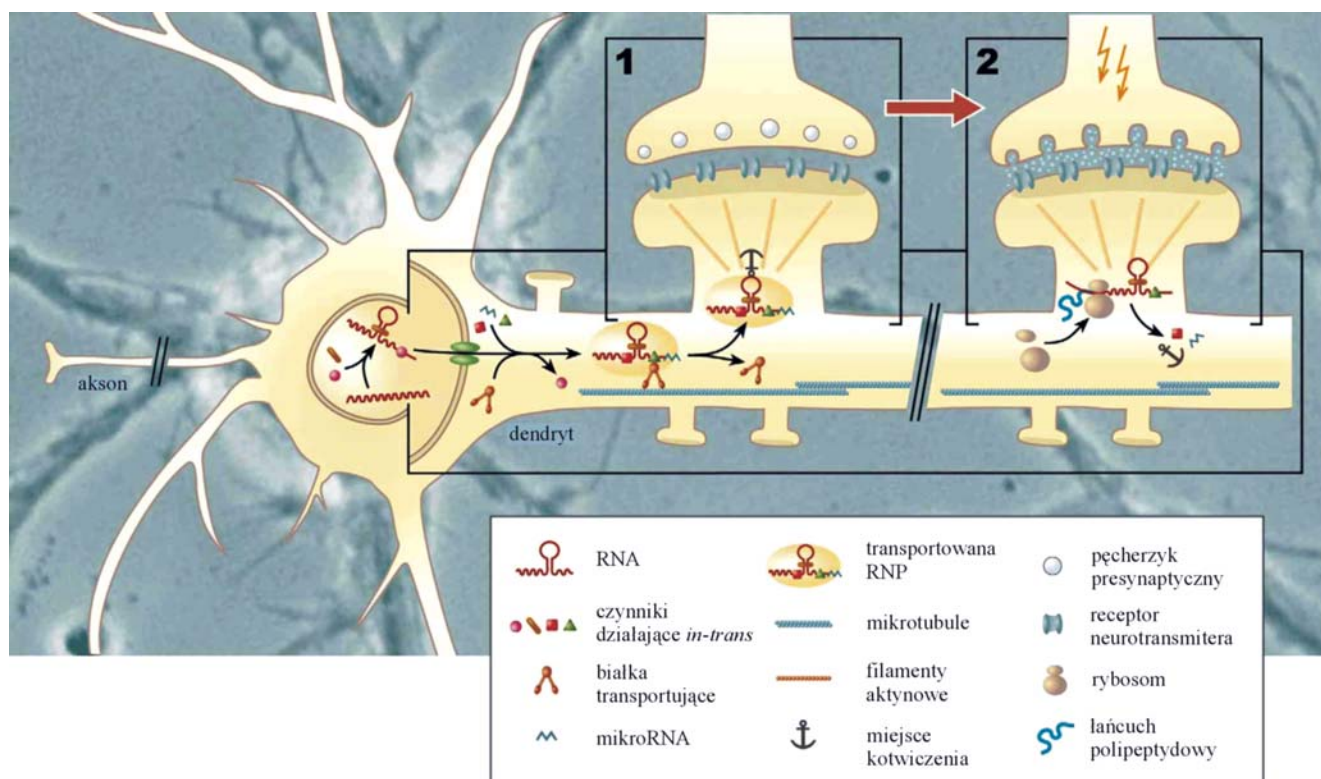
Proces lokalizacji RNA w neuronach można podzielić na kilka etapów. Syntetyzowany w jądrze komórkowym RNA zawierający element lokalizacji działający in-cis (ang. cis-acting localisation element, LE) jest rozpoznawany przez białka wiążące RNA (czynniki działające in-trans), które naznaczają go do określonego kompartmentu komórki. Translokacja RNA do cytoplazmy odbywa się po jego związaniu z białkami i utworzeniu kompleksu rybonukleoproteinowego (RNP). W cytoplazmie RNP asocjuje z białkami motorycznymi i jest transportowany do swojego miejsca przeznaczenia wzdłuż elementów cytoszkieletu (6).

Małe cytoplazmatyczne RNA (scRNA)

W ostatnich latach znaleziono wiele cząsteczek RNA specyficznie występujących w dendrytach, których liczbę szacuje się na kilkaset (28). Zaliczamy do nich między innymi mRNA kodujące różne rodzaje białek somatodendrytycznych (np. receptory, kinazy, komponenty cytoszkieletu) oraz RNA nieulegające translacji, wśród których są rRNA, tRNA, mikroRNA i małe cytoplazmatyczne mózgowe RNA – BC RNA (ang. brain-specific cytoplasmic RNA) (28). Niektóre z nich posiadają elementy dendrytycznej lokalizacji działające in-cis (ang. cis-acting dendritic targeting elements, DTEs), zawierające przestrzenne kody (ang. spatial codes) odpowiedzialne za kierowanie ich do lub wzdłuż dendrytów (28).

Jednym z proponowanych mechanizmów regulujących ekspresję genów w komórkach nerwowych jest modulacja lokalizacji białek, oparta na transporcie wybranych grup mRNA do postsynaptycznych mikrodomen i, w miarę zapotrzebowania komórki, synteza białek w ściśle określonym czasie. Uważa się, że taki mechanizm jest podstawą długotrwałej, zmiennej plastyczności kształtu i funkcjonowania synaps (40).

Do dendrytycznych RNA regulujących lokalizację i translację mRNA w komórkach nerwowych ssaków należą małe cytoplazmatyczne niekodujące RNA, jak np. BC200 RNA u Anthrozoidea w rzędzie naczelnych oraz BC1 RNA u gryzoni (25).



Rycina 1. Lokalizacja RNA w układzie nerwowym ssaków. Powstający w jądrze komórkowym transkrypt RNA asocjuje z pierwszymi czynnikami działającymi *in-trans*, które naczynają go do lokalizacji. Następnie jest transportowany do cytoplazmy, wiąże się z kolejnymi czynnikami działającymi *in-trans* tworząc RNP. Z pomocą białek motorycznych, m.in. kinesyny i dyneiny, RNP jest transportowany wzdłuż mikrotubul cytoszkieletu do dendrytów. Przypuszcza się, że RNP kotwiczy w określonych miejscach dendrytów, chociaż proces kotwiczenia nie został dotychczas zrozumiany. Specyficzna stymulacja synaptyczna znosi blok translacyjny mRNA i prowadzi do translacji. Lokalnie syntetyzowane białka są później inkorporowane do przeznaczonych im struktur (6).

Lokalizacja komórkowa i ekspresja BC1 RNA

BC1 RNA jest 152-nukletydowym transkrypcem polimerazy III RNA, prawie wyłącznie występującym w komórkach nerwowych u gryzoni (37). Został zlokalizowany w somatycznych i dendrytycznych domenach wielu podtypów neuronów, co sugeruje jego rolę w regulacji postsynaptycznych podziałów neuronów, jako represora translacji (5, 36). BC1 RNA występuje w kompleksie z białkami tworząc kompleks RNP o stałej sedymentacji 8.7S (36).

BC1 RNA ulega ekspresji w mózgu gryzoni pod koniec okresu płodowego i utrzymuje się na wysokim stałym poziomie w mózgu dorosłych osobników (ok. 2000 cząsteczek na komórkę) (11). Somato-dendrytyczny poziom BC1 RNA zmienia się zależnie od rozwoju i fizjologicznej aktywności neuronów (27). Można go zidentyfikować w neuronach po rozpoczęciu synaptogenezy, czyli w tych neuronach, które bezpośrednio zapoczątkowują synapsy (27). Wykazano jego obecność w przysadce mózgowej, obwodowym układzie nerwowym, szarej materii rdzenia nerwowego i splocie słonecznym. BC1 zidentyfikowano także w komórkach *in vitro* pochodzących z wielu różnych typów tkanek

gryzoni transformowanych nowotworowo. Nie ulega on ekspresji w odpowiadających im zdrowych tkankach (sercu, nerkach, jelitach, wątrobie, płucach, mięśniach, śledzionie ani grasicy). Sugeruje to deregulację jego ekspresji w mysich liniach nowotworowych pochodzenia innego niż neuroektodermalne (3). Nie jest wykluczone, że obecność specyficznych białkowych aktywatorów w neuronach lub brak wyciszających białek wiążących ma wpływ na specyficzną lokalizację BC1 RNA w mózgu, a w procesie nowotworzenia ekspresja takich czynników może ulegać modulacji i tym samym zmieniać zarówno ekspresję jak i lokalizację BC1 RNA (3).

Duże ilości BC1 RNA zidentyfikowano podczas wczesnej fazy spermatogenezy w spermatogoniach, po czym odnotowano jego spadającą ilość aż do zaniku ekspresji na etapie wydłużania się spermatyd (29). Te cechy sprawiają, że BC1 RNA jest pierwszym poznany specyficznym tkankowo transkrypcem polimerazy III RNA (Pol III), który w komórkach nerwowych, zależny jest od etapu rozwoju (33).

W celu poznania roli BC1 RNA, analizowano mutanty myszy z delecją genu BC1. Zwierzęta pozbawione tego

geny wykazywały zmiany w zachowaniu w porównaniu do myszy kontrolnych dzikiego typu. Charakteryzowały się one mniejszą aktywnością poznawczą i wzmożonym niepokojem, przy jednocześnie zachowanej pamięci przestrzennej. Ich ogólny stan zdrowia był dobry, a profil molekularny zachowany (poza brakiem ekspresji BC1 RNA). Nie odnotowano zmian w budowie, morfologii i funkcjonowaniu mózgu i gonad, ani zaburzeń płodności (11). Unikalny profil ekspresji, lokalizacja w komórkach nerwowych oraz zachowawczość ewolucyjna silnie sugerują, że BC1 RNA uległo „rekrutacji” do pełnienia funkcji w układzie nerwowym i może mieć wpływ na zachowanie gryzoni (12). Obecność BC1 RNA nie jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania mózgu ssaków, a jedynie wzmacnia prawidłowe funkcjonowanie neuronów (36).

W wielu typach neuronów u gryzoni zaobserwowano koekspresję BC1 RNA i mRNA p43 (ang. growth-associated protein-43, GAP-43), białka które bierze udział we wzroście, utrzymaniu i modyfikacji aksonowych zakończeń nerwów. Zostało ono zlokalizowane w wielu podtypach komórek nerwowych w mózgu dorosłych szczurów (37). Ekspresja GAP-43 w dojrzałym systemie nerwowym uważana jest za istotny czynnik determinujący plastyczność presynaptyczną, podczas gdy ekspresja BC1 RNA jest charakterystyczna dla plastyczności postsynaptycznej, więc ich koekspresję obserwuje się w typach neuronów wykazujących oba typy plastyczności (18).

Charakterystyka BC1 RNA

Gen kodujący BC1 RNA wyewoluował ok. 60-110 mln lat temu z genu kodującego tRNAAla na drodze retrotranspozycji, a jego sekwencja pozostaje zachowana od ok. 55 mln lat, z nieco większą częstością substytucji występujących w regionach oskrzydlających (33). 152-nukleotydowy region kodujący BC1 RNA można podzielić na trzy elementy. Sekwencja 75-nukleotydowej domeny przy końcu 5' jest podobna do sekwencji tRNAAla, z której się wywodzi (ok. 75% podobieństwa), jak również do sekwencji elementu powtarzalnego ID (ang. identifier sequence) występującego często w genomach gryzoni (34). Najmniejszą liczbę kopii ID spotykamy u świnki morskiej, a największą u szczura, z liczbą 130 000 kopii na haploidalny genom (33). Następnie znajduje się 22-nukleotydowy wewnętrzny region bogaty w reszty adenozyne. Przy końcu 3' znajduje się domena specyficzna dla BC1 RNA także zawierająca znaczną liczbę reszt adenozyne. cDNA BC1 jest zakończony 2-4 nt resztami tymidyny, które mogą stanowić część sygnału terminacji transkrypcji dla polimerazy III RNA (28).

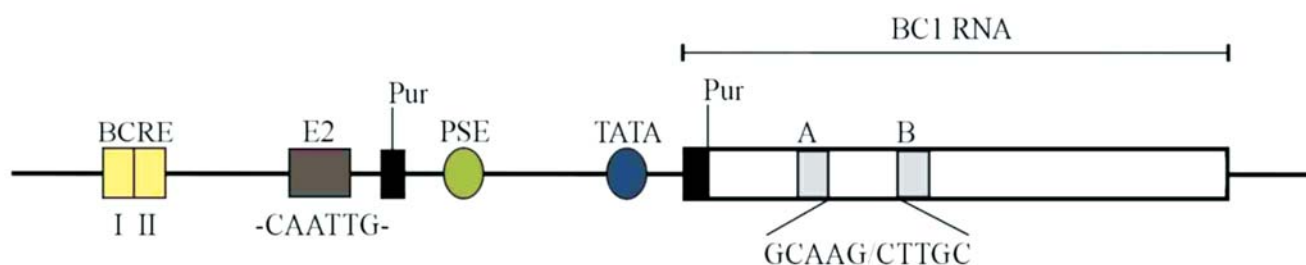
BC1 RNA ulega ekspresji z jednego genu u wszystkich przebadanych gatunków gryzoni, zmapowanego na chromosomie 7q u myszy, za wyjątkiem świnki morskiej,

u której druga dodatkowa kopia genu powstała raczej na drodze duplikacji mediowanej przez DNA niż przez retrotranspozycję, na co dowodem mają być niezawierające powtórzeń wydłużone sekwencje oskrzydlające (12). Gen BC1 jest pierwszym znanym genem źródłowym (ang. master gene) dla krótkich rozproszonych elementów powtarzalnych (ang. short interspersed repetitive elements, SINEs) takich jak ID i jest odpowiedzialny za ich amplifikację i ewolucję u gryzoni (12,33). Prawdopodobna kolejność ewolucyjnych wydarzeń mogła być następująca: tRNAAla → BC1 RNA → elementy ID. Na aktywność transpozycyjną genu BC1 wskazuje jego ekspresja w jądrach i innych narządach, z wyjątkiem tkanek mózgu (34). Zdolność sekwencji końca 3' BC1 RNA do tworzenia struktury spinki do włosów (w pozycji 128), która służy jako auto-starter (ang. self-priming) w procesie odwrotnej transkrypcji jest jedną z cech, które stanowią, że ta cząsteczka jest aktywnym genem źródłowym (34). BC1 RNA jest jedynym przykładem genu źródłowego dla SINE mogącego utworzyć z własnej sekwencji starter do odwrotnej transkrypcji.

Do efektywnej transkrypcji BC1 RNA *in vitro* niezbędne są elementy regulatorowe położone w obrębie sekwencji kodującej oraz przy końcu 5' (22). Dwa intergenowe elementy w obrębie elementu ID wykazują bardzo duże podobieństwo do kaset A i B podzielonego promotora polimerazy III RNA (7). W rejonie położonym przy końcu 5' genu BC1 znajduje się kilka motywów zwykle wiązanych z promotorami Pol II. Są to dwie zachowawcze 8-nukleotydowe sekwencje wiążące w pozycjach -387 i -178, proksymalny element sekwencyjny (ang. proximal sequence element, PSE) w pozycji -60 oraz kasetę TATA w pozycji -28 (12, 22). Utrata którejkolwiek kasety wewnętrznego promotora Pol III powoduje całkowity zanik aktywności transkrypcyjnej genu BC1, a brak kasety TATA znacznie obniża wydajność transkrypcji. Sam region oskrzydlający koniec 5' nie jest wystarczający do podtrzymania transkrypcji genu (22). Brak aktywności transkrypcyjnej elementów ID, które powstały poprzez retrotranspozycję BC1 RNA i nie mają pierwotnego rejonu położonego powyżej genu, wskazuje na bardzo ważną rolę, jaką pełni on w transkrypcji BC1 RNA *in vivo* (22). Do transkrypcji BC1 RNA niezbędne jest także miejsce wiązania białka pur α (ryc. 2) (13).

Aktywator kasety E2 (ang. E-box sequence) położony w pozycji -248 powyżej genu oraz represor BCRE (ang. a tandem repeat of the BC1 RNA-repressing element) w pozycji 638 regulują transkrypcję BC1 RNA z promotora dla polimerazy III RNA w odpowiedzi na aktywność neuronów. Są one pierwszymi poznаныmi modulatorami transkrypcji w systemach Pol II i Pol III, zależnymi od aktywności komórek nerwowych (13).

Jednym z mechanizmów represji translacji z udziałem BC1 RNA jest wiązanie do białka upośledzenia umysłowego



I: AACAGCAGCGTGAGCAGCATG
II: GTGAGCAGCGTGAGCAGGGTG

Rycina 2. Schematycznie przedstawiony konstrukt genu repoterowego BC1 RNA. Zaznaczono położenie elementów regulujących: BCRE (podano sekwencje I i II) i E2 oraz elementów niezbędnych do transkrypcji genu: Pur, TATA i PSE (13).

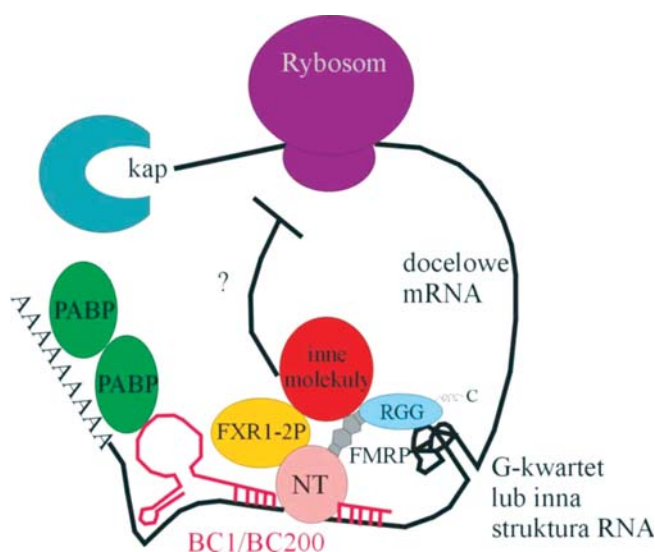
wego łamliwego chromosomu X (ang. fragile X mental retardation protein, FMRP) (ryc. 3), (39, 41).

Ekspansja 3-nukleotydowych powtórzeń w rejonie regulatorowym przy końcu 5' genu kodującego FMRP powoduje hipermetylację i wyciszenie transkrypcyjne, i jest jedną z kilku możliwych przyczyn wystąpienia zespołu łamliwego chromosomu X (ang. fragile X syndrome, FXS). FMRP ulega ekspresji w neuronach i jest zaangażowane w represję translacji mRNA (40). W liniach komórek nerwiaka niedojrzałego oraz komórek glejowych hodowanych in vitro wykazano tworzenie kompleksu BC1 RNA z FMRP (41). FMRP poprzez motyw wiążący RNA wiąże się do BC1 RNA, który wykazuje znaczne podobieństwo do niektórych mRNA wiązanych przez FMRP i działa jako cząsteczka adaptorowa determinująca jego selektywność wobec wybranych mRNA. Kluczowe do tworzenia kompleksu są aminokwasy 189-217 tworzące domenę NT przy N końcu FMRP oraz struktura wydłużonej pętli przy końcu 5' BC1 RNA. Wiązanie docelowego mRNA do FMRP odbywałoby się przez jeden z motywów rozpoznających RNA – RGG, rozpoznający strukturę RNA bogatą w reszty guanozyny, tzw. G-kwartet (ang. G quartet).

Kompleksu BC1-FMRP, hamuje on formowanie preinicjatorowego kompleksu 48S in vitro na etapie asocjacji podjednostki 43S i mRNA, poprzez wiązanie PABP do eIF4A (17, 41). Domena NT FMRP zawiera sygnał lokalizacji jądrowej (ang. nuclear localisation signal, NLS), co sugeruje rolę BC1 jako regulatora transportu kompleksu FMRP. BC1 RNA wiążąc się do FMRP maskuje sygnał NLS i w efekcie uniemożliwia import białek do jądra komórkowego. Po dysocjacji kompleksu i odślonięciu NLS import staje się znów możliwy.

Lokalizacja komórkowa i profil ekspresji BC200 RNA

BC200 RNA jest małym cytoplazmatycznym niekodującym RNA o długości 200 nukleotydów, pierwotnie zidentyfikowanym u małp, ulegającym ekspresji głównie w układzie nerwowym (w rejonach bogatych w dendryty



Rycina 3. Model przedstawiający hipotetyczny mechanizm rozpoznawania mRNA i represji jego translacji powodowany przez kompleks BC-FMRP. W proponowanym modelu, koniec N FMRP kontaktowałby się z regionem 5' dłuższej pętli BC1 RNA stabilizując lub/i pomagając w interakcji z docelowym mRNA, którego translacja ma być hamowana. Kompleks mRNP zawierający FMRP i BC1 RNA mógłby się kontaktować z PABP. Sugeruje się obecność innych cząsteczek regulatorowych wpływających na wydajność represji. Pośrednie (poprzez BC1 RNA) wiązanie N końca FMRP do mRNA pozostawiałoby inne domeny wiążące RNA wolne i potencjalnie gotowe na wiązanie kolejnych, wzmacniających działanie kompleksu molekuł (41).

kory nowej i hipokampa) oraz w niewielkim stopniu w jądrach (11). Jest to cząsteczka zachowawcza u wszystkich przebadanych naczelnych, tj. ludzi, Małp, Małp Starego i Nowego Świata (4, 35).

Podobnie do swojego analogu, BC1 RNA, BC200 RNA występuje w kompleksie z białkami tworząc kompleks rybonukleoproteinowy (RNP) (15). Jest pierwszym opisanym transkryptem polimerazy III RNA występującym w komórkach nerwowych u naczelnych (22).

BC1 RNA i BC200 RNA wyewoluowały niezależnie z różnych prekursorów i nie są swoimi ontologami. Wykazują jednak podobny profil ekspresji, specyficzną lokalizację subkomórkową w układzie nerwowym oraz oddziałują z tymi samymi białkami. Tworzenie przez nie kompleksów rybonukleoproteinowych, które działają jako niespecyficzne represory lokalnej translacji dendrytycznych białek, czynią jednak z tych cząsteczek RNA funkcjonalne homologi. Rejony ludzkiego mózgu, w których BC200 RNA ulega ekspresji są homologiczne do rejonów mózgu u gryzoni wykazujących ekspresję BC1 RNA (37). Późne pojawienie się BC200 RNA w ewolucji naczelnych sugeruje, że zaadaptowanie go do pełnienia funkcji w układzie nerwowym, obok innych zmian, było kluczowym molekularnym wydarzeniem prowadzącym do znacznego rozwoju u nich zdolności poznawczych (16).

BC200 RNA nie ulega ekspresji w somatycznych komórkach pochodzenia innego niż nerwowe, ale wykazano jego ekspresję w komórkach zarodkowych oraz w uniesmiertelnionych komórkach hodowanych *in vitro*, pochodzących z tkanek innych niż nerwowa (3). Potwierdzono ekspresję RNA w komórkach nowotworowych pochodzących z guzów piersi, szyjki macicy, przelyku, płuc, jajników, ślinianek przyusznych, języka, przy jednoczesnym braku ekspresji w odpowiadających im zdrowych tkankach. Nie zaobserwowano ekspresji BC200 w nowotworach pęcherza moczowego, jelita grubego, nerki ani wątroby, co sugeruje deregulację jego ekspresji w pewnych typach nowotworów, charakteryzujących się określonym profilem zaburzeń molekularnych (10). Zaobserwowano podwyższony poziom ekspresji BC200 RNA w inwazyjnych guzach piersi w porównaniu do zdrowej tkanki i łagodnych guzów piersi, w których wykrywalny poziom BC200 RNA nie był statystycznie istotny. Wysoki poziom transkryptu w inwazyjnych guzach korelował z ich stopniem złośliwości, zatem monitorowanie ekspresji BC200 RNA może być potencjalnym narzędziem molekularnym w diagnostyce i/lub przewidywaniu progresji nowotworów piersi (10).

Zbadano poziom transkryptu BC200 w mózgach pacjentów cierpiących na chorobę Alzheimera (ang. Alzheimer disease, AD) w porównaniu do grupy kontrolnej zdrowych osób w przedziale wiekowym 49-86 lat. Okazało się, że podczas gdy u zdrowych osób poziom ekspresji BC200 RNA w mózgu spada z wiekiem o ponad 60%, u osób z AD występuje nadekspresja tego RNA, wprost proporcjonalna do nasilania się choroby i cechuje się zaburzeniem specyficzną dla niego somato-dendrytycznej lokalizacji (26).

Regiony kodujące BC200 RNA

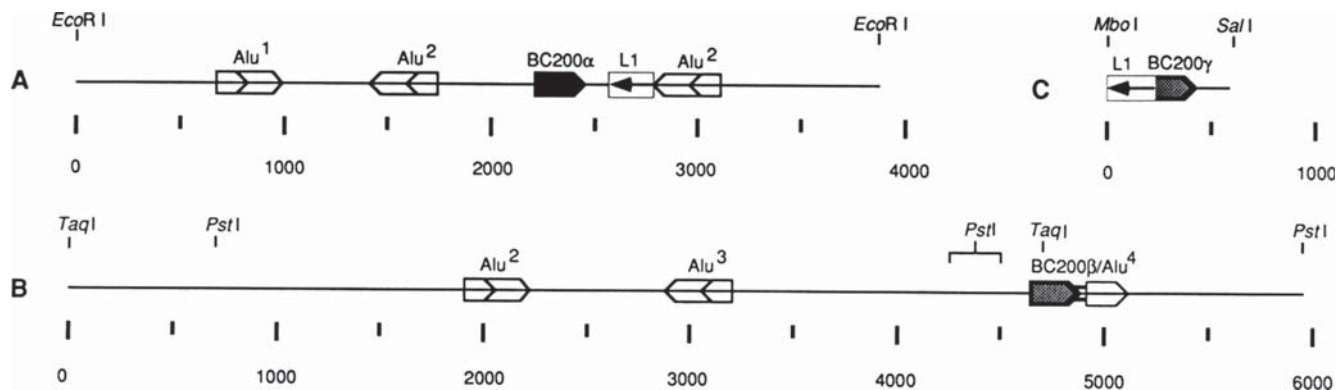
BC200 RNA jest jednym z nielicznych nowych aktywnych transkrypcyjnie genów zawierających element Alu, powstałych na drodze retrotranspozycji (35). Polega ona

na odwrotnym przepisaniu RNA, insercji w przypadkowym miejscu w genomie, która przeważnie jest później transkrypcyjnie nieaktywna (36). Nabycie aktywności transkrypcyjnej przez gen BC200 nastąpiło najprawdopodobniej w wyniku jego integracji w pobliżu elementów regulatorowych, ze szczególnym wskazaniem na obszar powyżej genu, pomiędzy pozycją -22 a miejscem startu transkrypcji, właściwych dla określonego typu komórek i etapu ewolucji układu nerwowego (20). Pomimo tego, że BC200 RNA nie ulega translacji, przypisuje mu się rolę w regulacji prawidłowego funkcjonowania komórek nerwowych ze względu na specyficzną tkankową i komórkową ekspresję, transkrypcję z pojedynczego genu, występowanie w dużych ilościach w komórkach nerwowych oraz obecność elementu Alu, typowego dla SRP RNA, który jest wszechstronnym regulatorem ekspresji genów (1).

BC200 RNA tworzy z białkami kompleks rybonukleoproteinowy, który w gradiencie sacharozy ma stałą sedymentacji ~11.4 S, znacznie wyższą niż zsyntetyzowany *in vitro* 200-nukleotydowy BC200 RNA (~7.6 S) (25). Całkowita wielkość kompleksu BC200 RNP u różnych gatunków (m. in. człowieka, Małp Starego Świata - *Macaca fascicularis* oraz Małp Nowego Świata - *Aotus trivirgatus*) wydaje się być podobna, co sugeruje, że białkowe komponenty tego kompleksu mogły pozostać niezmienione przez okres 35 - 55 milionów lat (15). Ze względu na wolniejsze tempo zmian w rejonie kodującym niż oskrzydlaającym BC200 RNA oraz obecność dinukleozydomonofosforanu CpG przypuszcza się, że istnieje presja selekcyjna dla zachowania nie tylko pierwotnej sekwencji BC200 RNA, ale również cechy struktury drugorzędowej, wpływającej na zdolność RNA do wiązania białkowych heterodimerów (15, 22).

W genomie człowieka występuje jeden funkcjonalny gen kodujący BC200 RNA, BC200 α (BCYRN1) oraz pseudogeny występujące w pojedynczych kopiach, w tym BC200 β (BCYRN1P1) i BC200 γ (BCYRN1P2) (1,22) (ryc. 4). Występowanie ponad 200 pseudogenów BC200 RNA wskazuje na jego umiarkowane zdolności retrotranspozycyjne jako genu źródłowego (16). Sekwencjonowanie ludzkiego genomu pokazało lokalizację genu BC200 α na prążku 2p21, pomiędzy genami kodującymi kalmodulinę 2 (CALM2) i związany z nowotworem transduktor sygnału wapniowego (ang. tumor-associated calcium signal transducer 1, TACSTD1), chociaż przy użyciu technik mapowania zlokalizowano go na chromosomie 2p16 (1,20). Analiza sekwencji wykazała, że BC200 α jest produktem monomeru Alu, a nie transkryptem jego dimeru i wywodzi się z wolnego lewego ramienia monomeru – FLAM (ang. free left arm monomer (20)).

W modelu struktury BC200 RNA można wyróżnić trzy domeny: 120-nukleotydowy region 5' homologiczny do wolnego monomeru lewego ramienia (FLAM)

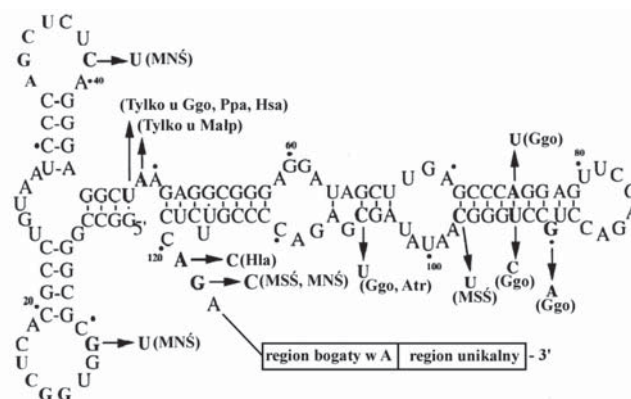


Rycina 4. Struktura ludzkiego genu BC200 RNA - BC200α (A) oraz pseudogenów: BC200β (B) i BC200γ (C). Gen BC200 RNA oraz kierunek transkrypcji zaznaczono wypełnioną strzałką, pseudogeny zaznaczono zacienionymi strzałkami. Elementy Alu i ich orientacja z uwzględnieniem wewnętrznego promotora dla RNA polimerazy III zaznaczono podwójną pustą w środku strzałką, reprezentującą połowy dimeru. Element L1 i jego orientację przedstawia ramka. Dimery Alu oznaczono Alu1, Alu2, Alu3, Alu4, aby rozróżnić podtypy, odpowiednio: Sc, Sx, Sq i Sb. Zobrazowano lokalizację miejsc restrykcyjnych dla enzymów: EcoRI, MboI, SalI, TaqI i PstI (22).

elementu powtarzalnego Alu-J, centralny region bogaty w adenozyne oraz 43-nukleotydowy region 3', którego sekwencja jest unikatowa i nie wykazuje podobieństwa do żadnej znanej ludzkiej sekwencji DNA, co potwierdzono w analizie Northern blot z sondą komplementarną do końca 3' cząsteczki (22,37). Uważa się, że koniec 3' cząsteczki najprawdopodobniej wywodzi się z locus integracji retrotranspozonu, który dał początek BC200 RNA (35). Przynajmniej jeden z pseudogenów ma cechy retrotranspozonu, co wskazuje na zdolności retrotranspozycyjne aktywnego genu BC200α (1,35). W regionie 5' zidentyfikowano dwa elementy zgodne z kasetami A i B podzielonego promotora polimerazy III RNA, jednocześnie segment 5' ma bardzo podobną strukturę pierwszorzędową i drugorzędową (typu trzon-pętla) do domeny w 7SL RNA cząsteczki SRP (15,35,37). BC200 RNA i 7SL RNA poza wysoką homologią sekwencji, mają identyczne 5 z 8 par CpG (22). Pseudogen β wykazuje 99% homologię z aktywnym genem, a różni się dwiema substytucjami nukleotydowymi oraz 3-nt insercją. BC200γ jest zgodny z aktywnym genem w 98% na odcinku 182-nt z końca 5', za którym znajduje się odwrócony element powtarzalny L1. Oba pseudogeny zawierają unikalny dla BC200 RNA region na końcu 3' (22). Region oskrzydłający koniec 5' BC200α zawiera sekwencję podobną do kasety TATA (motyw występujący w promotorach rozpoznawanych przez polimerazę II), której obecności nie stwierdzono w regionach oskrzydłających pseudogeny, co może być przyczyną ich nieaktywności transkrypcyjnej (22).

Struktura drugorzędowa BC200 RNA

Nie jest znana struktura drugorzędowa BC200 RNA. W oparciu o analizę częstości substytucji nukleotydowych zaproponowano model struktury drugorzędowej



Rycina 5. Substytucje nukleotydowe w proponowanym modelu struktury drugorzędowej domeny Alu BC200 RNA. Dla ułatwienia identyfikacji pozycji zaznaczono kropką co 10-ty nukleotyd. Substytucje i insercje zaznaczono tłustą czcionką. Gatunki lub grupy, w których zaszła substytucja podane są w nawiasach. Hsa, Homo sapiens; Ppa, Pan paniscus; Ggo, Gorilla gorilla; Hla, Hylobates lar; Art, Aotus trivigatus; MSŚ, Małpy Starego Świata; MNS, Małpy Nowego Świata (35).

fragmentu cząsteczki BC200 RNA zawierającego element Alu (ryc. 5) (35). Do analizy wykorzystano sekwencje pochodzące od 11 gatunków naczelnnych, należących do Małp (szympansa, goryla, orangutana i gibbona), Małp Starego Świata (pawiana, rezusa, makaka i zielonej małpy afrykańskiej) oraz trzech Małp Nowego Świata, które porównano z sekwencją ludzkiego BC200 RNA. Porównywano ok. 200-nukleotydowy region kodujący, ok. 381-470-nukleotydową sekwencję oskrzydłającą koniec 5' oraz 12-76-nukleotydową sekwencję oskrzydłającą koniec 3', w zależności od gatunku.

Z większej liczby substytucji nukleotydów w regionie oskrzydłującym koniec 5' BC200 RNA niż w regio-

nie kodującym oraz zachowawczych 7 z 12 par CpG u wszystkich przebadanych gatunków wynika, że sekwencja kodująca BC200 RNA jest pod presją selekcyjną, charakterystyczną dla aktywnych genów (35).

Rola BC200 RNA w represji translacji w komórkach nerwowych

Spośród elementów budujących kompleks rybonukleoproteinowy BC200 dotychczas zidentyfikowano kilka znanych regulatorów translacji, tj. PABP, SRP9/14, FMRP oraz Pur α oraz białek La i SYNCRIP. BC200 RNA po utworzeniu RNP jest specyficznie transportowany do dendrytów, gdzie funkcjonuje jako represor lokalnej translacji dendrytycznych mRNA (8).

BC200 RNA, tak jak wiele transkryptów zawierających element Alu, może wchodzić w interakcję z heterodimerem cytoplazmatycznej cząstki rozpoznającej sygnał SRP (ang. signal recognition particle) (4). Cząstka SRP specyficznie rozpoznaje białka zawierające sekwencję sygnałową i reguluje ko-translacyjną translokację białek w kompleksie z rybosomem do reticulum endoplazmatycznego (ER) w komórkach eukariotycznych lub membrany plazmatycznej w komórkach prokariotycznych (31). SRP wiąże się do sekwencji sygnałowej przy końcu powstającego na rybosomie łańcucha polipeptydowego i tworzy kompleks RNC-SRP (ang. ribosome nascent chain-SRP complex), którego powstanie czasowo hamuje lub opóźnia elongację łańcucha, co stanowi o jego ko-translacyjnym charakterze translokacji (31).

Nie opisano dotąd dokładnego mechanizmu inhibicji wydłużania łańcucha, jednak może za nim stać element Alu cząstki SRP i jego interakcja z domeną A tRNA lub miejscem wiązania czynnika elongacyjnego znajdującego się pomiędzy małą i dużą podjednostką rybosomu. Następnie RNC-SRP tworzy kompleks z receptorem SR (ang. SRP receptor) w membranie ER w obecności GTP rozpoczynając translokację polipeptydu przez kanał (translokon). Domena SRP54 i SR wzajemnie aktywują swoje GTPazy, co powoduje dysocjację SRP od receptora oraz wznowienie elongacji polipeptydu (31).

Podjednostka SRP (SRP54) o masie 54 kDa będąca częścią domeny Alu prawdopodobnie odpowiada za hamowanie elongacji (31). Domena Alu w SRP składa się z końców 5' i 3' 7SL RNA (SRP RNA), które są homologiczne do polipeptydów SRP9 i SRP14 oraz rodziny elementów powtarzalnych zawierających Alu. SRP9 i SRP14 tworzą stabilny heterodimer, który wiąże specyficznie z wysokim powinowactwem do 7SL RNA oraz małe cytoplazmatyczne Alu RNA (ang. small cytoplasmatic Alu RNA, scAlu RNA) in vivo i in vitro (2). Heterodimer 9/14 białka SRP jest składnikiem BC200 RNP. Nasuwa się wniosek, że domena Alu w BC200 RNP może być elementem odpowiedzialnym za regulację lokalnej den-

drytycznej dystrybucji białek, a mechanizm tej regulacji może być analogiczny do sposobu działania SRP i polegać na wiązaniu powstających łańcuchów polipeptydowych i kierowaniu ich do somato - dendrytycznych przedziałów komórki (4).

Inny mechanizm represji translacji przez BC200 RNA jest oparty na interakcji z PABP oraz eIF4A, który opisano także dla BC1 RNA (14). BC200 RNA, tak jak jego mysi homolog, skutecznie hamuje translację na etapie tworzenia podjednostki 48S poprzez specyficzne blokowanie aktywności helikazowej czynnika eIF4A i niedopuszczenie do rozplecenia dupleksu przy końcu 5' mRNA podlegającego translacji (17). Nie wiadomo, czy i jakie znaczenie funkcjonalne może mieć umieszczenie obok siebie SRP9/14 połączonej z domeną Alu oraz PABP związanej z poli(A) w BC200 RNP (25). PABP wiąże też przynajmniej dwa inne białka, Paip1 i Paip2, których funkcją jest odpowiednio koaktywacja i represja translacji. Nie jest wykluczone, że jedno lub oba z tych białek współtworzą BC1 i/lub BC200 RNP (25).

Ponadto w transporcie BC200 RNA do dendrytów prawdopodobnie uczestniczy cytoplazmatyczny RNA wiążący białko synaptotagminę (ang. human Synaptotagmin-binding cytoplasmic RNA, SYNCRIP), który wchodzi w skład dużych cząstek transportujących mRNA w neuronach i prawdopodobnie jest zaangażowane w regulację lokalnej post-synaptycznej syntezy białek (8). W testach in vitro wykazano specyficzną interakcję SYNCRIP i BC200 RNA, w której uczestniczą motyw rozpoznający RNA (ang. RNA recognition motif, RRM) położony przy N końcu białka oraz region bogaty w adenozyne BC200 RNA (8).

Białka pur α i β , które łączą się z mikrotubulami cytoszkieletu przejściowo wchodzi w interakcję z BC1 RNA, ale nie tworzą z nim RNP (32). Białko translina, obecne w dendrytycznych częściach neuronów, jest składnikiem BC1 RNP, jednak nie udało się dotychczas zidentyfikować transliny w tym kompleksie in vivo (25). Niewykluczone, że pur α i β oraz translina uczestniczą w transporcie komórkowym BC200 RNP.

Perspektywy

Niekodujące RNA stanowią grupę cząsteczek, które odgrywają zasadniczą rolę w rozwoju, funkcjonowaniu oraz stanach patologicznych centralnego układu nerwowego. 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 niespecyficznego 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. 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 nadzieję na nowe metody terapeutyczne licznych schorzeń, w które zaangażowane są ncRNA.

Piśmiennictwo

- Basile V., Vicente A., Martignetti J.A., Skryabin B.V., Brosius J., Kennedy J.L.: Assignment of the human BC200 RNA gene (BCYRN1) to chromosome 2p16 by radiation hybrid mapping. *Cytogenet. Cell Genet.* 1998, 82, 271-272
- Bovia F., Wolff N., Ryser S., Strub K.: The SRP9/14 subunit of the human signal recognition particle binds to a variety of Alu-like RNAs and with higher affinity than its mouse homolog. *Nucleic Acids Res.* 1997, 25, 318-326
- Chen W., Heierhorst J., Brosius J., Tiedge H.: Expression of neural BC1 RNA: induction in murine tumours. *Eur. J. Cancer.* 1997, 33, 288-292
- Cheng J.G., Tiedge H., Brosius J.: Expression of dendritic BC200 RNA, component of a 11.4S ribonucleoprotein particle, is conserved in humans and simians. *Neurosci. Lett.* 1997, 224, 206-210
- Cristofanilli M., Iacoangeli A., Muslimov I.A., Tiedge H.: Neuronal BC1 RNA: microtubule-dependent dendritic delivery. *J. Mol. Biol.* 2006, 356, 1118-1123
- Dahm R., Kiebler M., Macchi P.: RNA localisation in the nervous system. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2007, 18, 216-223
- DeChiara T.M., Brosius J.: Neural BC1 RNA: cDNA clones reveal nonrepetitive sequence content. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987, 84, 2624-2628
- Duning K., Buck F., Barnekow A., Kremerskothen J.: SYNCRIP, a component of dendritically localized mRNPs, binds to the translation regulator BC200 RNA. *J. Neurochem.* 2008, 105, 351-359
- Furnari F.B., Fenton T., Bachoo R.M., Mukasa A., Stommel J.M., Stegh A., Hahn W.C., Ligon K.L., Louis D.N., Brennan C., Chin L., DePinho R.A., Cavenee W.K.: Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev.* 2007, 21, 2683-2710
- Iacoangeli A., Lin Y., Morley E.J., Muslimov I.A., Bianchi R., Reilly J., Weedon J., Diallo R., Böcker W., Tiedge H.: BC200 RNA in invasive and preinvasive breast cancer. *Carcinogenesis* 2004, 25, 2125-2133
- Khanam T., Rozhdestvensky T.S., Bundman M., Galiveti C.R., Handel S., Sukonina V., Jordan U., Brosius J., Skryabin B.V.: Two primate-specific small non-protein-coding RNAs in transgenic mice: neuronal expression, subcellular localization and binding partners. *Nucleic Acids Res.* 2006, 35, 529-539
- Kim J., Martignetti J.A., Shen M.R., Brosius J., Deininger P.: Rodent BC1 RNA gene as a master gene for ID element amplification. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91, 3607-3611
- Kobayashi S., Kamo S., Agui K., Funakoshi T., Anzai K.: Positive and negative regulators for neuronal BC1 RNA transcription by RNA polymerase III are possible members of the RNA polymerase II transcription system. *Mol. Brain Res.* 2003, 111, 211-215
- Kondrashov A.V., Kiekmann M., Ebnet K., Khanam T., Muddashetty R.S., Brosius J.: Inhibitory effect of naked neural BC1 RNA or BC200 RNA on eukaryotic in vitro translation systems is reversed by poly(A)-binding protein (PABP). *J. Mol. Biol.* 2005, 353, 88-103
- Kremerskothen J., Zopf D., Walter P., Cheng J.G., Nettermann M., Niewerth U., Maraia R.J., Brosius J.: Heterodimer SRP9/14 is an integral part of the neural BC200 RNP in primate brain. *Neurosci. Lett.* 1998, 245, 123 - 126
- Kuryshv V.Y., Skryabin B.V., Kremerskothen J., Jurka J., Brosius J.: Birth of a gene: locus of neuronal BC200 snmRNA in three prosimians and human BC200 pseudogenes as archives of change in the Anthropoidea lineage. *J. Mol. Biol.* 2001, 309, 1049-1066
- Lin D., Pestova T.V., Hellen C.U., Tiedge H.: Translational control by a small RNA: dendritic BC1 RNA targets the eukaryotic initiation factor 4A helicase mechanism. *Mol. Cell Biol.* 2008, 28, 3008-3019
- Lin Y., Brosius J., Tiedge H.: Neuronal BC1 RNA: co-expression with growth-associated protein-43 messenger RNA. *Neuroscience* 2001, 103, 465-479
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Juvet A., Scheithauer B.W., Kleihues P.: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007, 114, 97-109
- Ludwig A., Rozhdestvensky T.S., Kuryshv V.Y., Schmitz J., Brosius J.: An unusual primate locus that attracted two independent Alu insertions and facilitates their transcription. *J. Mol. Biol.* 2005, 350, 200-214
- Mallardo M., Poltronieri P., D'Urso O.F.: Non-protein coding RNA biomarkers and differential expression in cancers: a review. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2008, 27, 19
- Martignetti J.A., Brosius J.: BC1 RNA: transcriptional analysis of a neural cell-specific RNA polymerase III transcript. *Mol. Cell Biol.* 1995, 15, 1642-1650
- Mehler M.F., Mattick J.S.: Non-coding RNAs in the nervous system. *J. Physiol.* 2006, 575, 333-341
- Mehler M.F., Mattick J.S.: Noncoding RNAs and RNA editing in brain development, functional diversification, and neurological disease. *Physiol. Rev.* 2007, 87, 799-823
- 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
- Mus E., Hof P.R., Tiedge H.: Dendritic BC200 RNA in aging and in Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007, 104, 10679-10684
- 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
- Muslimov I.A., Iacoangeli A., Brosius J., Tiedge H.: Spatial codes in dendritic BC1 RNA. *J. Cell Biol.* 2006, 175, 427-439
- Muslimov I.A., Lin Y., Heller M., Brosius J., Zakeri Z., Tiedge H.: A small RNA in testis and brain: implications for male germ cell development. *J. Cell Sci.* 2002, 115, 1243-1250
- 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

31. Ohashi S., Kobayashi S., Omori A., Ohara S., Omae A., Muramatsu T., Li Y., Anzai K.: The single-stranded DNA- and RNA-binding proteins pur alpha and pur beta link BC1 RNA to microtubules through binding to the dendrite-targeting RNA motifs. *J Neurochem.* 2000, 75, 1781-1790
32. Presutti C., Rosati J., Vincenti S., Nasi S.: Non coding RNA and brain. *B. M. C Neurosci.* 2006, 7, 5
33. Rozhdestvensky T.S., Kopylov A.M., Brosius J., Hüttenhofer A.: Neuronal BC1 RNA structure: evolutionary conversion of a tRNA(Ala) domain into an extended stem-loop structure. *RNA* 2001, 7, 722-730
34. Shen M.R., Brosius J., Deininger P.L.: BC1 RNA, the transcript from a master gene for ID element amplification, is able to prime its own reverse transcription. *Nucleic Acids Res.* 1997, 25, 1641-1648
35. Skryabin B.V., Kremerskothen J., Vassilacopoulou D., Disotell T.R., Kapitonov V.V., Jurka J., Brosius J.: The BC200 RNA gene and its neural expression are conserved in Anthroidea (Primates). *J. Mol. Evol.* 1998, 47, 677-685
36. Skryabin B.V., Sukonina V., Jordan U., Lewejohann L., Sachser N., Muslimov I., Tiedge H., Brosius J.: Neuronal untranslated BC1 RNA: targeted gene elimination in mice. *Mol. Cell Biol.* 2003, 23, 6435-6441
37. Tiedge H., Chen W., Brosius J.: Primary structure, neural-specific expression, and dendritic location of human BC200 RNA. *J. Neurosci.* 1993, 13, 2382-2390
38. Tiedge H., Fremeau R.T. Jr., Weinstock P.H., Arancio O., Brosius J.: Dendritic location of neural BC1 RNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991, 88, 2093-2097
39. Wang H., Iacoangeli A., Lin D., Williams K., Denman R.B., Hellen C.U., Tiedge H.: Dendritic BC1 RNA in translational control mechanisms. *J. Cell Biol.* 2005, 171, 811-821
40. 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
41. Zalfa F., Adinolfi S., Napoli I., Kühn-Hölsken E., Urlaub H., Achsel T., Pastore A., Bagni C.: Fragile X mental retardation protein (FMRP) binds specifically to the brain cytoplasmic RNAs BC1/BC200 via a novel RNA-binding motif. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 33403-33410

Adres do korespondencji:

Instytut Chemii Bioorganicznej
PAN w Poznaniu
ul. Noskowskiego 12/14, 61-704 Poznań

Czynniki prognostyczne i zalecenia terapeutyczne u chorych z przerzutami nowotworowymi do kręgosłupa

Prognostic factors and therapeutic recommendations in patients with metastasis of the spine

Bartłomiej Kopaczewski, Roman Jankowski, Stanisław Nowak

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

Streszczenie

Przerzuty nowotworowe do kręgosłupa są wyrazem znacznego zaawansowania procesu chorobowego, pomimo że u części chorych mogą być pierwszym i jedynym objawem choroby. Obraz kliniczny pozostaje w związku z poziomem uszkodzenia i stopniem ucisku struktur kanału kręgowego. Postępowanie neurochirurgiczne polega na usunięciu zmiany przerzutowej, uwolnieniu z ucisku struktur nerwowych, naczyniowych kanału kręgowego i przywróceniu stabilności kręgosłupa. Systemy oceny klinicznej są pomocne w ocenie zaawansowania procesu nowotworowego, przewidywanego czasu przeżycia i w podjęciu decyzji dotyczącej wyboru sposobu leczenia operacyjnego.

Summary

Metastasis to the spine are often the first and only manifestation of an ongoing disease process. Symptoms are related to the level and degree of destruction in the spine. The neurosurgical management includes resection of the neoplasma metastasis, liberation of the neural and vascular structures and regaining stabilization of the spine. Clinical scales are helpful in determining the advance of neoplasma process, predicted time of life and in making decisions of type of surgical procedure.

Słowa kluczowe: przerzuty nowotworowe do kręgosłupa, postępowanie, skala Tokuhashi

Key words: metastasis of the spine, management, Tokuhashi index

Proces nowotworowy jest najczęstszą przyczyną nieurazowej destrukcji kręgosłupa. U około 50% pacjentów z uogólnioną chorobą nowotworową istnieją przerzuty do kręgosłupa. Z ogółu wszystkich przerzutów do kości wykrywanych przyżyciowo 39% przypadków dotyczy

kręgosłupa (37). Natomiast w badaniach pośmiertnych w chorobie nowotworowej stwierdza się aż w 70-90% przypadków przerzuty do kręgosłupa (17). Układ kostny jest trzecim, po płucach i wątrobie, co do częstości występowania, miejscem przerzutów nowotworowych (37). Szczyt ich występowania ma miejsce w piątej i szóstej dekadzie życia (4, 17). Przerzut do kręgosłupa może wystąpić w każdym stadium choroby nowotworowej. Mimo, że przerzut do kręgosłupa jest wyrazem znacznego zaawansowania procesu nowotworowego bywa on w 6% do 32% przypadków jedynym i pierwszym objawem choroby nowotworowej ujawniającej się klinicznie lub radiologicznie (27). Raki: sutka, prostaty, płuca i nerki dają najczęściej przerzuty do kręgosłupa (14). Jeżeli przerzut jest drugoplanowym objawem choroby nowotworowej, okres pomiędzy wystąpieniem i leczeniem ogniska pierwotnego, a ujawnieniem się ogniska przerzutowego w kręgosłupie może być różnie długi (18). Nowotwory przerzutowe najczęściej występują w odcinkach piersiowym i lędźwiowym, rzadziej w szyjnym i krzyżowym. Niektóre nowotwory przerzutowe wykazują skłonność do pewnych określonych części kręgosłupa, np.: raki płuca i sutka dają często przerzuty do odcinka piersiowego, natomiast raki nerki, gruczołu krokowego i odbytnicy - do odcinka lędźwiowego kręgosłupa (3, 4, 7). Zniszczenie kręgosłupa występuje wskutek procesu kościogubnego (osteolitycznego) nasad łuków i trzonów kręgów, którego następstwem jest złamanie kompresyjne, całkowite zniszczenie kręgu, zniekształcenie osi kręgosłupa pod postacią angulacji przedniej (1, 13, 19, 25).

Na obraz kliniczny mają wpływ czynniki miejscowe wynikające z uszkodzenia rdzenia kręgowego i korzeni nerwowych, kręgosłupa, struktur okołokręgosłupowych oraz ogólne - związane z chorobą nowotworową. Przyczyną uszkodzenia rdzenia i korzeni nerwów

rdzeniowych jest ucisk przez fragmenty patologiczne złamanego kręgu lub przez zewnątrztrzonkowe nacieczenie nowotworowe przyjmujące postać „zaciśniętego mankietu”. W guzach bogato unaczynionych dochodzi do uszkodzenia rdzenia kręgowego wskutek krwawienia do przestrzeni zewnątrztrzonkowej. Nowotwór może też doprowadzić do przewlekłego lub ostrego niedokrwienia rdzenia kręgowego w różnych odcinkach, np.: katastrofa naczyniowa w granicznym obszarze unaczynienia rdzenia (segmenty Th3-Th5) prowadzi do nagłego wiotkiego porażenia kończyn dolnych. Do innych przyczyn uszkodzeń rdzenia w chorobie nowotworowej należą: naczyniopochodny obrzęk rdzenia kręgowego, zastój krwi w spłotach żylnych kanału kręgowego, jak również bezpośrednie zniszczenie rdzenia kręgowego przez nowotwór lub niestabilność kręgosłupa (10).

Zakres wskazań do interwencji operacyjnej obejmuje bóle, ubytkowe objawy neurologiczne, zniszczenie struktur kostnych kręgosłupa, niestabilności, konieczność uzyskania materiału diagnostycznego (otwarta biopsja), brak reakcji nowotworu na radioterapię i nasilenie ubytkowych objawów neurologicznych podczas prowadzenia radioterapii (3, 7, 17, 27, 36, 37).

W postępowaniu leczniczym metodą z wyboru jest chirurgiczne, doszczętne usunięcie nowotworu, w miarę możliwości do granicy zdrowych tkanek, uwolnienie z ucisku rdzenia kręgowego i korzeni rdzeniowych (17, 27, 33, 34). Powodzenie leczenia operacyjnego guzów zależy od ich natury histologicznej, zaawansowania choroby nowotworowej kręgosłupa, ciężkości uszkodzenia rdzenia kręgowego i stanu ogólnego chorego (24, 29, 31, 33, 36, 37). Radykalne usunięcie nowotworu ogranicza wiele czynników, do których należą złożona budowa anatomiczna kręgosłupa, bezpośrednie sąsiedztwo ważnych narządów klatki piersiowej, jamy brzusznej czy miednicy (26).

Okres przeżycia u chorych z przerzutami nowotworowymi do kręgosłupa jest bardzo krótki. Przyjmuje się, że 80% chorych umiera w przeciągu jednego roku od pojawienia się przerzutu do kręgosłupa (5, 7, 22, 29, 33, 36).

Celem pracy jest ocena czynników prognostycznych w oparciu o dane kliniczne i badania obrazowe u chorych z przerzutami nowotworowymi do kręgosłupa, a także próba ustalenia zaleceń dotyczących postępowania terapeutyczno-leczniczego u tych chorych.

Leczenie pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kręgosłupa powinno być ukierunkowane na poprawę jakości życia chorego poprzez zniesienie bólu i poprawę stanu neurologicznego. W procesie leczenia chorych z przerzutami nowotworowymi do kręgosłupa konieczna jest współpraca wielu lekarzy specjalistów między innymi

neurochirurgów, onkologów i radiologów. W postępowaniu tym stosuje się leczenie operacyjne, radioterapię, chemioterapię oraz terapię hormonalną, a najczęściej kombinację tych metod. Decyzja o wyborze danej metody leczenia w dużej mierze zależy od indywidualnego rokowania i przewidywalnego czasu przeżycia danego pacjenta.

W ocenie rokowania i czasu przeżycia u chorego z przerzutami nowotworowymi do kręgosłupa bierze się pod uwagę następujące czynniki: stan ogólny i neurologiczny pacjenta, lokalizację guza pierwotnego, liczbę ognisk przerzutowych w obrębie kręgosłupa, stopień uszkodzenia rdzenia kręgowego, a także obecność oraz liczbę przerzutów w narządach wewnętrznych. Opracowane zostały różne skale i klasyfikacje pomocne w wyborze odpowiedniej metody leczenia.

Do oceny stanu ogólnego pacjenta z chorobą nowotworową powszechnie wykorzystuje się skalę Karnofsky'ego (20), w której pacjent otrzymuje od 0 do 100 punktów. Wg tej skali czas przeżycia, jakość życia wydłuża się u pacjentów ze wzrostem indeksu Karnofsky'ego. Wartości powyżej 70pkt – dobre rokowanie przemawiają za podjęciem radykalnych operacyjnych metod leczenia, a paliatywne nieoperacyjne metody leczenia powinny być rozważane u pacjentów z indeksem <40pkt. Skalę Karnofsky'ego przedstawia tab. 1.

W ocenie stanu neurologicznego chorych z uszkodzeniem kręgosłupa wykorzystuje się 5-stopniową skalę (A-E) opracowaną w latach sześćdziesiątych przez Frankel'a i wsp. (12). Skala ta powstała pierwotnie z myślą o chorych po urazach kręgosłupa, ale znalazła zastosowanie także w przypadku pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kręgosłupa (15). Skalę Frankel'a przedstawia tab. 2.

Pomocną w ocenie stanu neurologicznego pacjenta, ale tylko w zakresie ruchowym jest ocena siły mięśniowej w skali od 0-5 pkt: 0-porażenie mięśni, 1-widoczne lub wyczuwalne skracanie mięśni w czasie skurczu, 2-czynny ruch w odciążeniu, 3-ruch pokonujący siłę ciężenia, 4-ruch przeciw umiarkowanemu oporowi, 5-norma (ruch przeciw nasilonemu oporowi). Oceny tej dokonuje się obustronnie oceniając 24 mięśnie (max. 240 pkt.) – skala CMS (Conventional Motor Score) lub 14 mięśni (max. 140 pkt.) – skala NASCIS (National Acute Spinal Cord Injury Score) lub 10 grup mięśniowych (max 100 pkt.) – według zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Urazów Kręgosłupa – ASIA (American Spinal Injury Association) (6).

W latach osiemdziesiątych Harrington zaproponował zalecenia dotyczące postępowania z chorymi z przerzutami nowotworowymi do kręgosłupa. Wyróżnił 5 stopni zaawansowania zmian nowotworowych w kręgosłupie – tab. 3 (16).

W ocenie Harringtona pacjenci w stopniach 1 i 2 powinni być leczeni nieoperacyjnie (chemioterapią lub

Tabela 1. Skala Karnofsky'ego - 1951 r.

Punkty	Kryteria	Kategorie
100	aktywność prawidłowa	zdolny do pracy i normalnej aktywności, nie wymaga specjalnej opieki
90	aktywność prawidłowa, nieznaczne objawy choroby	
80	aktywność poniżej przeciętnej, pojedyncze objawy choroby	
70	samodzielny, niezdolny do kontynuowania normalnej aktywności	niezdolny do pracy zaspokaja większość swych potrzeb samodzielnie wymaga zróżnicowanej pomocy
60	wymaga sporadycznej pomocy	
50	wymaga znacznej pomocy i częstej opieki medycznej	
40	niepełnosprawny, wymaga specjalistycznej opieki	niezdolny do samodzielnej opieki wymaga opieki prowadzonej w placówkach służby zdrowia szybka progresja choroby
30	niepełnosprawny w stopniu znaczącym, hospitalizowany	
20	niepełnosprawny w stopniu znaczącym, hospitalizowany wymaga intensywnej opieki	
10	stan agonalny	
0	zgon	

Tabela 2. Skala Frankel'a - 1969 r.

A	całkowite uszkodzenie struktur nerwowych – brak funkcji ruchowej i czuciowej
B	częściowe uszkodzenie, brak funkcji ruchowej z zachowanym czuciem
C	częściowe uszkodzenie, siła mięśniowa poniżej III ^o wg Lovette'a z zachowanym czuciem
D	częściowe uszkodzenie, siła mięśniowa poniżej V ^o wg Lovette'a z zachowanym czuciem
E	bez cech uszkodzenia struktur nerwowych – brak objawów ubytkowych

Tabela 3. Skala Harrington'a - 1986 r.

1	bez ubytkowych objawów neurologicznych
2	zmiana ograniczona do struktur kostnych bez współistniejącego złamania patologicznego kręgu i niestabilności kręgosłupa
3	znaczące deficyty neurologiczne (ruchowe lub czuciowe) bez zmian w strukturach kostnych
4	złamania patologiczne kręgów z towarzyszącym bólem bez deficytu neurologicznego spowodowanego uciskiem mechanicznym
5	złamania patologiczne kręgu albo niestabilność kręgosłupa oraz znaczące deficyty neurologiczne

terapią hormonalną), a przy braku efektu należy u nich zastosować radioterapię. W przypadku pacjentów w stopniu 3 należy zacząć od radioterapii, a następnie zastosować chemioterapię. W stopniach 4 i 5 wskazane jest leczenie operacyjne. W tej klasyfikacji Harrington nie uwzględnił

stanu ogólnego chorego, pierwotnej lokalizacji guza ani obecności przerzutów w innych narządach.

Inną klasyfikację biorącą pod uwagę stan immunologiczny pacjenta zaproponowali w latach 80-tych De Wald i wsp. (9) podobnie jak w skali Harringtona wyróżnia się 5

stopni. Skalę De Wald'a przedstawia tab. 4. Skala według De Wald'a ocenia stopień zaawansowania choroby nowotworowej na podstawie stanu immunologicznego chorego, stopnia uszkodzenia struktur kostnych kręgosłupa i elementów nerwowych kanału kręgowego. Klinicznymi kryteriami dla rozpoznania immunosupresji są obniżenie poziomu krwinek białych poniżej 1000/uL, a płytek krwi poniżej 80×10^3 /uL. Leczenie operacyjne należy rozważyć gdy ponad 50% masy (objętości) trzonu kręgowego uległo zniszczeniu lub gdy zajęte procesem nowotworowym jest jedna lub obie nasady łuku kręgowego nawet jeśli nie doszło do złamania patologicznego trzonu kręgowego. Sytuacja taka stwarza bowiem zagrożenie wystąpienia ucisku na rdzeń kręgowy.

W 1990 roku Tokuhashi i wsp. opracowali prognostyczną skalę umożliwiającą dobór odpowiedniej metody leczenia u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kręgosłupa w zależności od prognozowanego czasu przeżycia, który opiera się na ocenie 6 parametrów tj. stanu ogólnego chorych na podstawie indeksu Karnofsky'ego, pierwotnej lokalizacji guza, liczby ognisk przerzutowych poza kręgosłupem, obecności przerzutów do narządów wewnętrznych, liczby nacieczonych trzonów kręgowych i objawów uszkodzenia rdzenia kręgowego (31). Każdy parametr otrzymuje od 0 do 2 punktów, maksymalna ilość wynosi 12 punktów. Skalę Tokuhashi przedstawia tab. 5.

Na podstawie ocenianych parametrów Tokuhashi i wsp. zaproponowali podział pacjentów na 3 grupy, z uwagi na prognozowany czas przeżycia: poniżej 5 pkt. – przeżycie poniżej 3 miesięcy, od 6 do 8 pkt. – do 12 miesięcy, powyżej 9 pkt. – powyżej 12 miesięcy.

U chorych z prognozowanym czasem przeżycia poniżej 3 miesięcy (grupa 1) należy odstąpić od leczenia operacyjnego i wybrać procedury zachowawcze. Chorzy

z prognozowanym czasem przeżycia powyżej 3 miesięcy (grupa 2 i 3) wymagają leczenia operacyjnego.

Enakoua i wsp. (11) udowodnili przydatność skali Tokuhashi w ocenie rokowania u pacjentów z przerzutami do kręgosłupa i zaproponowali jej modyfikację, a mianowicie przyznanie 0 punktów zamiast 1 w przypadku przerzutów nieustalonego pochodzenia. Ponadto wykazali, że skala Tokuhashi może być wykorzystywana do analiz retrospektywnie.

W 2000 i 2005 roku Tokuhashi zmodyfikował swoją skalę prognostyczną. Zmiany dotyczyły parametru oceniającego lokalizację pierwotną guza, zmieniono zakres punktacji z 0-2 do 0-5 tak, że maksymalnie chory może uzyskać 15 punktów (30, 32). Modyfikację skali Tokuhashi w odniesieniu do pierwotnej lokalizacji nowotworu przedstawia tab. 6.

Na podstawie tej modyfikacji Tokuhashi zaproponował nowy podział pacjentów na 3 grupy; z uwagi na prognozowany czas przeżycia: poniżej 8 pkt. – poniżej 6 miesięcy, 9-11 pkt. – powyżej 6 miesięcy, powyżej 12 pkt. – powyżej 12 miesięcy.

U chorych z prognozowanym czasem przeżycia do 6 miesięcy (grupa 1) należy odstąpić od leczenia operacyjnego i wybrać procedury zachowawcze. Chorzy z prognozowanym czasem przeżycia powyżej 6 miesięcy (grupa 2) wymagają leczenia operacyjnego paliatywnego (uwolnienie z ucisku struktur nerwowych). U chorych z prognozowanym czasem przeżycia powyżej 12 miesięcy należy rozważyć operacyjne leczenie radykalne (usunięcie przerzutu nowotworowego, uwolnienie z ucisku rdzenia kręgowego i zapewnienie stabilizacji kręgosłupa).

Ulmar i wsp. oceniali skalę Tokuhashi (przed i po modyfikacji) i wykazali słabą korelację między progno-

Tabela 4. Skala De Wald'a - 1985 r.

I	prawidłowy stan immunologiczny subiektywne objawy neurologiczne – umiarkowany ból zniszczenie struktur kostnych – bez zniekształcenia osi kręgosłupa
II	prawidłowy stan immunologiczny ból złamanie patologiczne kręgu z nieznacznym zniekształceniem osi kręgosłupa
III	objawy immunosupresji ból złamanie patologiczne kręgu z nieznacznym zniekształceniem osi kręgosłupa
IV	prawidłowy stan immunologiczny ubytkowe objawy neurologiczne złamanie patologiczne kręgu ze znacznym zniekształceniem osi kręgosłupa
V	objawy uogólnionej immunosupresji zespół całkowitego poprzecznego uszkodzenia rdzenia złamanie patologiczne kręgu ze znacznym zniekształceniem osi kręgosłupa

Tabela 5. Skala Tokuhashi - 1990 r.

stan ogólny (wg. Karnofsky'ego)	ciężki (10-40 pkt.)	0
	średni (50-70 pkt.)	1
	dobry (80-100 pkt.)	2
pierwotna lokalizacja guza	płuca, żołądek	0
	nerki, wątroba, macica, inne,	1
	nieznane pochodzenie guza,	2
	tarczyca, prostata, sutek, odbytnica	
liczba ognisk przerzutowych poza kręgosłupem	≥3	0
	2	1
	1	2
przerzuty do narządów wewnętrznych	nie do usunięcia	0
	do usunięcia	1
	brak	2
liczba ognisk przerzutowych w trzonach kręgowych	≥3	0
	2	1
	1	2
uszkodzenie rdzenia kręgowego	całkowite	0
	częściowe	1
	brak	2

Tabela 6. Modyfikacja skali prognostycznej wg. Tokuhashi - 2005 r.

	płuca, żołądek, trzustka, przełyk, pęcherz moczowy, kostniakomięsak	0
pierwotna lokalizacja nowotworu	wątroba, pęcherzyk żółciowy, nieznane pochodzenie guza	1
	inne	2
	macica, nerki	3
	odbytnica	4
	tarczyca, prostata, sutek	5

zowanym, a rzeczywistym czasem przeżycia. Dlatego zaproponowali odmienną interpretację tej skali: po podsumowaniu punktów podzielili pacjentów na dwie, a nie trzy grupy; z uwagi na prognozowany czas przeżycia: poniżej 9 pkt. – poniżej 12 miesięcy i powyżej 9 pkt. – powyżej 12 miesięcy.

Dodatkowo pacjenci z powyższych dwóch grup zostali zakwalifikowani do leczenia operacyjnego, Ulmar i wsp. zaproponowali następujący schemat postępowania: pierwsza grupa (gorsze rokowanie) - dostęp tylny i dekompresja struktur nerwowych kanału kręgowego ze stabilizacją tylną; druga grupa (lepsze rokowanie) – oprócz dojścia tylnego dodatkowo dojście przednie z rekonstrukcją trzonu kręgu (35).

W 2001 roku Tomita zaproponował nową skalę opartą tylko na 3 parametrach biologicznych: stopniu złośliwości guza pierwotnego, który warunkuje ekspansywność

destrukcyjną ognisk przerzutowych, obecnością ognisk przerzutowych w narządach wewnętrznych i szkieletie kostnym (33). Skala wg Tomity nie uwzględnia stanu ogólnego i neurologicznego pacjenta. Skalę przedstawia tab. 7.

Na podstawie tych kryteriów Tomita i wsp. zaproponowali następujący algorytm postępowania:

1. od 2 do 3 pkt. – leczenie operacyjne – miejscowe wycięcie zmiany naciekowej z marginesem onkologicznym, rokowanie dobre
2. od 4 do 5 pkt. – leczenie operacyjne – miejscowe lub rozległe wycięcie zmiany przerzutowej z marginesem onkologicznym: operacja radykalna (uwolnienie z ucisku struktur nerwowych i naczyniowych kanału kręgowego ze stabilizacją wewnętrzną)
3. od 6 do 7 pkt. – paliatywne leczenie operacyjne – uwolnienie z ucisku struktur nerwowych, prognozowany krótki okres przeżycia – rokowanie złe

Tabela 7. Skala Tomita - 2001 r.

stopień złośliwości nowotworu	powolny wzrost (z tarczycy, sutka)	1
	umiarkowany wzrost (z nerki, macicy)	2
	szybki wzrost (z płuc, żołądka)	4
przerzuty do narządów wewnętrznych	nieobecne	0
	możliwe do leczenia	2
	brak możliwości leczenia	4
przerzuty do szkieletu kostnego (w tym do kręgosłupa)	pojedyncze	1
	mnożne	2

4. od 8 do 10 pkt. – leczenie wyłącznie objawowe, rokowanie złe.

W aspekcie neurochirurgicznym istotna jest ocena stabilności kręgosłupa. Koncepcję 3-kolumnową budowy kręgosłupa zaproponował Denis w 1984 roku (8). Przednia kolumna obejmuje więzadło podłużne przednie, przednią połowę trzonu kręgowego, krążka międzykręgowego i pierścienia włóknistego. Kolumna środkowa to tylna część trzonu kręgowego, krążka międzykręgowego, pierścienia włóknistego i więzadło podłużne tylne. Tylną kolumnę tworzą: nasady łuków kręgowych, łuk kręgowy, wyrostki poprzeczne, stawowe, wyrostek kolczysty i więzadła tylne kręgosłupa (nadkolcowe, międzykolcowe, żółte i międzypoprzeczne) i torebki stawowe. Niestabilność kręgosłupa stwierdza się w przypadku uszkodzenia dwóch kolumn. Klasyfikacja niestabilności kręgosłupa wg Denisa została opracowana z myślą o chorych po urazach kręgosłupa, znajduje zastosowanie również w przypadku przerzutów nowotworowych do kręgosłupa (23).

W 1988 roku Kostniuk (21) opracował radiologiczną ocenę stabilności kręgosłupa w odniesieniu do zmian nowotworowych w oparciu o koncepcję 2-kolumnową. Przednia kolumna to trzon kręgu który jest podzielony na 4 kwadranty: przedni, tylny oraz prawy i lewy. Tylną kolumnę stanowią nasady łuków kręgowych, łuki kręgowe i wyrostki kręgu. Tylna kolumna została podzielona na prawą i lewą część. Niestabilność stwierdza się gdy zmiana nowotworowa obejmuje powyżej 2 z 6 części kręgu.

W latach dziewięćdziesiątych Asdourian i wsp. (2) na podstawie przeprowadzonego badania rezonansu magnetycznego u chorych z przerzutami do kręgosłupa z raka piersi wprowadzili system stopniowania zmian następujących w trzonach kręgowych przy przerzutach nowotworowych prowadzących do deformacji kręgosłupa (ryc. 1).

1. typ IA: wczesne ognisko przerzutowe w trzonie kręgu
2. typ IB: całkowite zajęcie szpiku kostnego w trzonie kręgu przez tkankę nowotworową przy zachowanej wysokości trzonu

3. typ IIA: złamanie górnej blaszki granicznej trzonu kręgu z wpukleniem krążka międzykręgowego do trzonu kręgowego

4. typ IIB: złamanie górnej i dolnej blaszki granicznej z wnikaniami krążków międzykręgowych do trzonu kręgowego, postępująca deformacja trzonu kręgowego powoduje sklinowacenie trzonu kręgu (obraz trójkąta, znak delta) na przekroju strzałkowym

5. typ IIIA: przedstawia zapadnięcie trzonów kręgowych z nasileniem miejscowej kifozy, stenozą kanału kręgowego

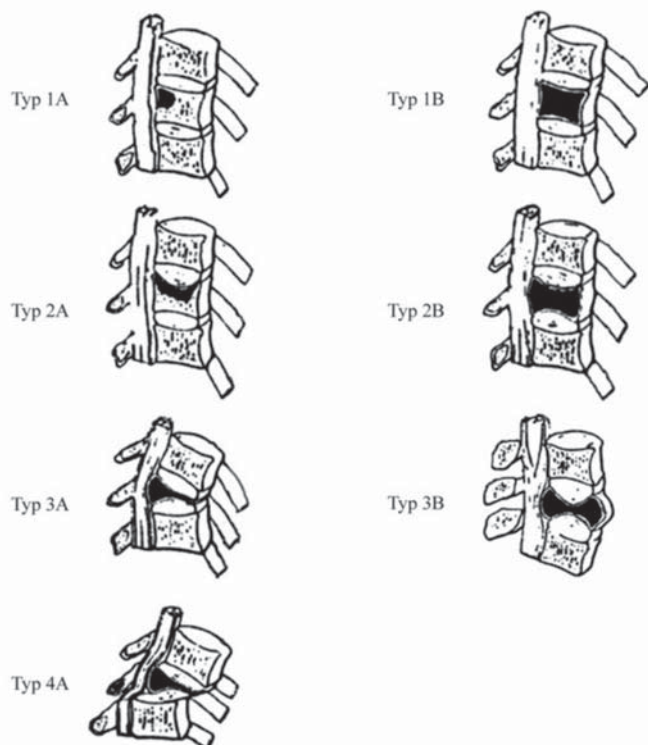
6. typ IIIB: dotyczy odcinka szyjnego i lędźwiowego kręgosłupa, dochodzi do kompresji trzonu z symetrycznym zapadnięciem się trzonu kręgowego i stenozą kanału kręgowego

7. typ IV: dochodzi do deformacji osi długiej kręgosłupa, podwichnięcie lub przemieszczenie się kręgów na skutek złamania i zajęcia nowotworem wszystkich 3 kolumn kręgosłupa.

W typie IA i IB przerzut nowotworowy do kręgosłupa nie powoduje niestabilności. Typy II lub III wskazują na obecną niestabilność osiową, zwłaszcza w sytuacji towarzyszącego nacieku nowotworowego na tylne elementy kręgów. Typ IV wskazuje na znaczną deformację i postępującą niestabilność przemieszczeniową (translacyjną).

W przypadku zmian o charakterze typu IA lub IB stosuje się leczenie nieoperacyjne (radioterapię, chemioterapię lub terapię hormonalną), a w przypadku ucisku na rdzeń kręgowy i niewrażliwość guza na napromieniowanie zaleca się leczenie operacyjne. W typie II lub III w związku z niestabilnością osiową niezależnie od obecności ucisku na rdzeń kręgowy wykonuje się stabilizację operacyjną. W przypadku zmian o charakterze typu IV ucisk na rdzeń kręgowy spowodowany jest bezpośrednim uciskiem rdzenia przez guz i fragmenty zniszczonego kręgu. W tych przypadkach należy uwolnić rdzeń kręgowy z ucisku i wykonać stabilizację wewnętrzną kręgosłupa.

W 2001 roku Tomita na podstawie badań MR opierając się na budowie anatomicznej kręgu opracował

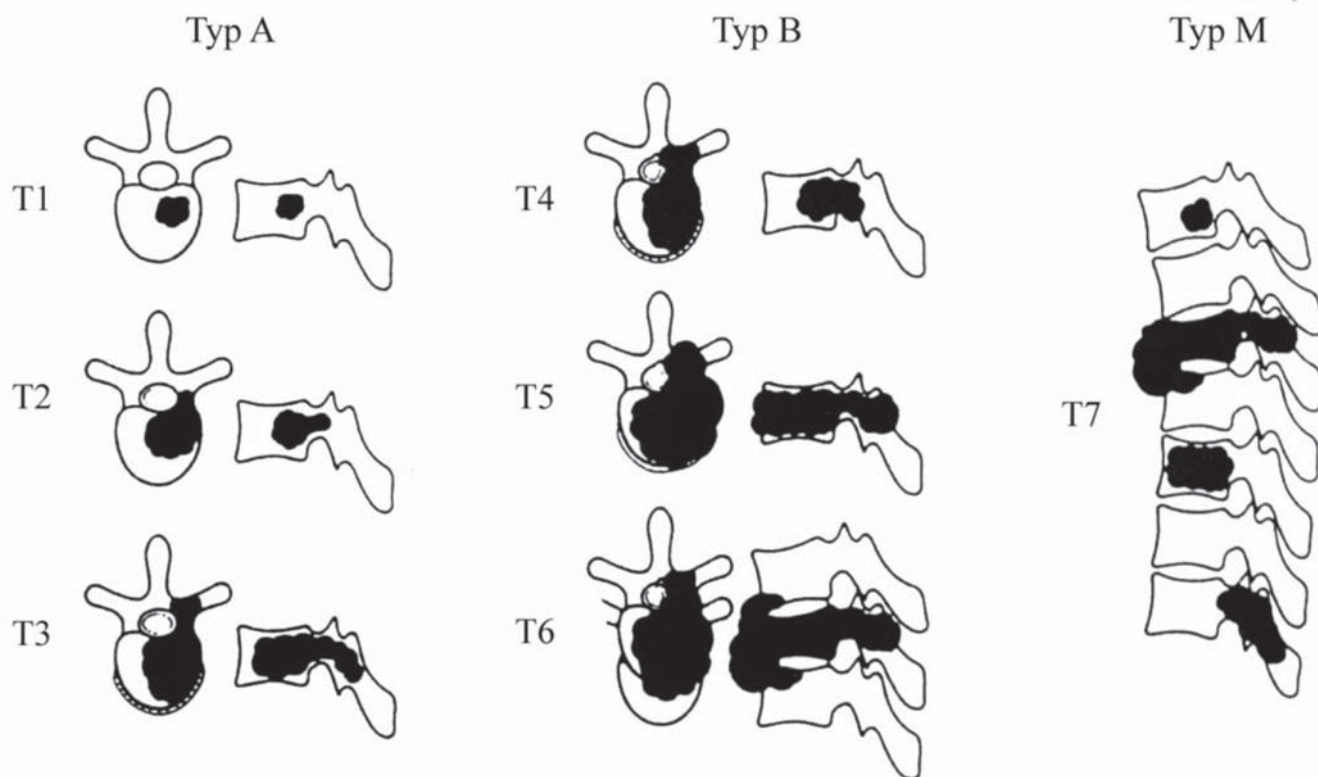


Rycina 1. Skala Asdourian'a. Typ A dotyczy odcinka piersiowego, typ B odcinka szyjnego i lędźwiowego kręgosłupa (2)

tw. klasyfikację chirurgiczną. Kręgi podzielił na 5 stref: trzon; nasada łuku do wyrostków stawowych; wyrostki poprzeczne, łuk kręgowy, wyrostek kolczysty; przestrzeń nadoponowa; przestrzeń przykręgosłupowa (ryc. 2).

Skłasyfikował w 3 typy guzów przerzutowych kręgosłupa. Typ A (T1, T2, T3) stanowią tzw. wewnątrzkompartamentowe nacieki nowotworowe – ograniczone wyłącznie do zmian w strukturze kostnej. Typ 1 (T1) zmiana naciekowa zajmuje jedną strefę kompartamentu kostnego tj. 1 lub 2 lub 3. Typ 2 (T2) zmiana naciekowa zajmuje dwie strefy 1 i 2 lub 2 i 3. Typ 3 (T3) nacieki nowotworowe zajmują wszystkie trzy strefy kompartamentu kostnego. Typ B (T4, T5, T6) – zewnątrzkompartamentowe zmiany naciekowe – przekraczające granicę kości i naciekające odpowiednio strefy: kanału kręgowego 4 (T4), przykręgosłupową 5 (T5). Przy zajęciu obu tych przestrzeni naciekając dodatkowo otaczające kręgi – T6. Ostatni typ M (T7) stanowią wielopoziomowe zmiany w kręgach i kanale kręgowym (33, 34).

Postępowanie jest następujące: w typie 1 (T1) – zalecana jest interwencja operacyjna z dostępu przedniego korporektomia/wertebrektomia lub z dostępu tylnego laminektomia. W typie 2 (T2) – korporektomia lub laminektomia albo spondylektomia. W typach 3 i 4 (T3, T4) – spondylektomia z dojścia przedniego lub tylnego



Rycina 2. Klasyfikacja chirurgiczna przerzutów nowotworowych w kręgosłupie wg Tomity (33).

przeprowadzona jedno- lub dwuetapowo. W typie 5 (T5) - w przypadku dokładnej lokalizacji guza przy dobrym stanie ogólnym pacjenta i dobrym rokowaniu można wykonać spondylektomię. W typie 6 i 7 (T6, T7) - zalecane jest leczenie nieoperacyjne, objawowe.

W 1997 roku Taneichi i wsp. opublikowali wyniki dotyczące analizy badań radiologicznych u 100 pacjentów z przerzutami osteolitycznymi do kręgosłupa piersiowego i lędźwiowego, na podstawie której opracowali kryteria rozpoznania zagrażającego złamania patologicznego kręgu powodującego niestabilność kręgosłupa (28). W segmentach od Th1 do Th10 są to: zajęcie 50-60% trzonu kręgowego bez zniszczenia pozostałych struktur kostno-więzadłowych lub zajęcie 25-30% trzonu kręgowego wraz ze zniszczeniem stawu żebrowo-poprzecznego. W segmentach od Th10 do L5 zajęcie 35-40% trzonu kręgowego lub w 20-25% wraz ze zniszczeniem tylnych elementów aparatu kostnowięzadłowego.

Podsumowanie

Wybór metody leczenia pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kręgosłupa uzależniony jest od stanu ogólnego i neurologicznego chorego, charakteru nowotworu pierwotnego, wrażliwości na radio-, chemo- i hormonoterapię. Ponadto należy ocenić zaawansowanie choroby nowotworowej (ogniska w narządach wewnętrznych i szkieletcie kostnym), umiejscowienie guza w kręgosłupie i kanale kręgowym, stopień stabilności kręgosłupa.

Przedstawione skale i systemy kwalifikacji mogą być pomocne w podjęciu decyzji w wyborze sposobu leczenia operacyjnego, jak również w ocenie przewidywanego okresu przeżycia.

Piśmiennictwo:

1. Asdourian P.L.: Metastatic disease of the spine. W: The Textbook of Spinal Surgery. Red.: K.H. Bridwell, R.L. De Wald, 2nd ed., Lippincott - Raven Publishers, Philadelphia 1997, 2007-2050
2. Asdourian P.L., Mardjetko S., Rausching W., Johnsson H. Jr, Hammerberg K.W., DeWald R.L.: An evaluation of spinal cord deformity in metastatic breast cancer. J. Spinal Disord. 1990, 3, 119-134
3. Bauer H.C.F., Wedin R.: Survival after surgery for spinal and extradural metastases. Prognostication in 241 patients. Acta Orthop. Scand. 1995, 66, 143-146
4. Beuth W., Bierwagen M., Kasprzak H.A., Malukiewicz W., Budzbon J., Goszczyński W., Kowalewski W., Zaborowski A., Śniegocki M.: Postępy w diagnostyce i leczeniu nowotworów. Neur. Neurochir. Pol. 1998, 32, 1435-1447
5. Bilsky M.H., P. Boland, E. Lis., Raizer J.J., Healey J.H.: Single stage posterolateral approach for spondylectomy, epidural decompression, and circumferential fusion of spinal metastases. Spine 2000, 25, 2240-2250
6. Bracken M.B., Shepard M.J., Hellenbard K.G.: Methylprednisolone and neurological function 1 year after spinal cord injury: results of the National Acute Spinal Cord Injury Study. J. Neurosurg. 1985, 63, 704-713
7. Cybulski G.R., Stone J.L., Opesammi O.: Spinal cord decompression via a modified costo-transversectomy approach combined with posterior instrumentation for management of meta-static neoplasms of the thoracic spine. Surg. Neurol. 1991, 35, 280-285
8. Denis F.: Spinal instability as defined by the three-column spine concept in acute spinal trauma. Clin. Orthop. 1984, 189, 65-76
9. De Wald R.L., Bridwell K.H., Prodromas C., Rodts M.F.: Reconstructive spinal surgery as palliation for metastatic malignancies of the spine. Spine 1985, 10, 21-27
10. Dommisse G.F. The blood supply of the spinal cord. A critical vascular zone in spinal surgery. J. Bone Joint Surg. 1974, 56 (B), 225-235
11. Enkaoua E.A., Doursounian L., Chatellier G.: Vertebral Metastases. A critical appreciation of the prognostic Tokuhashi score in a series of 71 cases. Spine 1997, 22, 2293-2298
12. Frankel H.L., Hancock D.O., Hyslop C.: The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. Part I. Paraplegia 1969, 7, 179-183
13. Galasko C.S.B.: Spinal instability secondary to metastatic cancer. J. Bone Joint Surg. 1991, 73 (B), 104-108
14. Galasko C.S.B., Norris H.E., Crank S.: Spinal instability secondary to metastatic cancer. J. Bone Joint Surg. 2000, 82 (A), 570-576
15. Harrington K.D.: The use of methylmethacrylate for vertebral-body replacement and anterior stabilization of pathological fracture-dislocation of the spine due to metastatic malignant disease. J. Bone Joint Surg. 1981, 63(A), 36-41
16. Harrington K.D.: Metastatic disease of the spine. J. Bone Joint Surg. 1986, 68(A), 1110-1115
17. Harrington K.D.: Anterior decompression and stabilization of the spine as a treatment of vertebral collapse and spinal cord compression from metastatic malignancy. Clin. Orthop. 1988, 233, 177-197
18. Jankowski R., Nowak S., Żukiel R., Blok T., Paprzycki W., Szymaś J.: Leczenie operacyjne przerzutów nowotworowych do kręgosłupa z wykorzystaniem stabilizacji wewnętrznej. Neurochir. Pol. 2008, 42, 4, 323-331
19. Jonsson B., Sjöström L., Olerud C., Andreasson I., Bring J., Rausching W.: Outcome after limited posterior surgery for thoracic and lumbar spine metastases. Eur. Spine J. 1996, 5, 36-44
20. Karnofsky D.A., Burchenal J.H., Armistead G.C.: Triethylene Melamine in the treatment of neoplastic disease. Arch. Intern. Med. 1951, 87, 477-516
21. Kostuik J.P., Errico T.J., Gleason T.F.: Spinal stabilization of vertebral column tumors. Spine 1988, 13, 250-256
22. Lesoin F., Rousseaux M., Lozes G., Villette L., Clarisse J., Pruvo J.P., Jomin M.: Posterolateral approach to tumours of the dorsolumbar spine. Acta Neurochir. 1986, 81, 40-44
23. O'Connor M.I., Currier B.L.: Metastatic disease of the spine. Orthopedics 1992, 15, 611-620
24. Onimus M., Papin P., Gangloff S.: Result of surgical treatment of spinal thoracic and lumbar metastases. Eur. Spine J. 1996, 5, 407-411
25. Rompe J.D.: Decompression / stabilization of the metastatic spine. Cotrel-Dubousset instrumentation in 50 patients. Acta Orthop. Scand. 1993, 64, 3-8
26. Steck J.C., Dietze D.D., Fessler R.G.: Posterolateral approach to intradural extramedullary thoracic tumors. J. Neurosurg. 1994, 81, 202-205
27. Sundaresan N., Steinberger A.A., Moore F., Sachdev V.P., Krol G., Hough L., Kelliher K.: Indications and results of combined anterior - posterior approaches for spine tumor surgery. J. Neurosurg. 1996, 85, 438-446

-
28. Taneichi H., Kaneda K., Takeda N.: Risk factors and propability of vertebral collapse in metastates of the thoracic and lumbar spine. *Spine* 1997, 22, 239-245
29. Tatsui H., Onomura T., Morishita S., Oketa M., Inoue T.: Survival rates of patient with metastatic spinal cancer after scintigraphic detection of abnormal radioactive accumulation. *Spine* 1996, 18, 2143-2148
30. Tokuhashi Y.: Lester to the editor. *Spine* 2000, 25, 654
31. Tokuhashi Y., Matsuzaki H., Toriyama S., Kawano H., Ohsaka S.: Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* 1990, 15, 1110-1113
32. Tokuhashi Y., Oda H., Oshima M.: A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* 2005, 30, 2186-2191
33. Tomita K., Kawahara N., Kobayashi T., Yoshida A., Murakami H., Akamaru T.: Srgical strategy for spinal metastases. *Spine* 2001, 26, 298-306
34. Tomita T., Toribatake Y., Kawanara N., Ohnari H., Kobe H.: Total en bloc spondyllectomy and circumspinal decompression for solitary spinal metastasis. *Paraplegia* 1994, 32, 36-46
35. Ulmar B., Richter M., Cakir B., Muche R., Puhl W., Huch K.: The Tokuhashi Score: Significant predictive value for the life expectancy of patients with breast cancer with spinal metastases. *Spine* 2005, 30, 2222-2226
36. Weigel B., Maghsudi M., Neumann C., Kretschmer R., Muller F.J., Nerlich M.: Surgical management of symptomatic spinal metastases. Postoperative outcome and quality of life. *Spine* 1999, 21, 2240-2246
37. Wise J.J., Fischgrund J.S., Herkowitz H.N., Montgomery D., Kurz L.T.: Complication, survival rates, and risk factors of surgery for metastatic disease of the spine. *Spine* 1999, 24, 1943-1951

Adres do korespondencji:

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

Pierwotne nowotwory kostne kręgosłupa

Primary tumors of the bony spine

Roman Jankowski¹, Janusz Szymaś², Stanisław Nowak¹, Ryszard Żukiel¹, Bartosz Sokół¹

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

² z Pracowni Patomorfologii Neurochirurgicznej Katedry Patomorfologii Klinicznej UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. med. J. Szymaś

Streszczenie

Pierwotne nowotwory kostne kręgosłupa występują rzadko. W pracy przedstawiamy najczęściej występujące pierwotne nowotwory kostne kręgosłupa. Objawami guza kręgosłupa są ból, ubytkowe objawy neurologiczne i zniszczenie struktur kostnych kręgosłupa. Wiedza dotycząca procesów chorobowych niszczących struktury kostne kręgosłupa jest decydująca w zaplanowaniu właściwego postępowania diagnostycznego i leczniczego. W ocenie tych zmian najważniejsze są badania neuroobrazowe i histologiczne. Postępowanie diagnostyczne i lecznicze uzależnione jest od agresywności guza, umiejscowienia w kręgosłupie, kanale kręgowym i przestrzeni przykręgosłupowej, objawów neurologicznych oraz niestabilności kręgosłupa.

Summary

Primary tumors of the bony spine are uncommon. We describe the most common spinal tumors in detail. They present most frequently pain, neurological deficits and spinal deformity. Knowledge of the spectrum of lesions affected bony spine and the surrounding soft tissues is crucial in directing appropriate investigation and treatment. In the evaluation of lesions of the osseous spine both neuroradiological and histological examinations are important. Patients need individualized approach and treatment plan in view of the variations in tumor aggressiveness, spinal level, location within the vertebral body or posterior elements, involvement of soft tissues and structures surrounding the vertebral column, neurological deficits, and spinal instability.

Słowa kluczowe: pierwotne nowotwory kostne kręgosłupa, diagnostyka neuroradiologiczna, rozpoznawanie histologiczne, leczenie

Key words: primary tumors of the bony spine, neuroradiological examination, histological diagnosis, treatment

Pierwotne nowotwory kostne kręgosłupa występują rzadko – sporadycznie, ale w każdym przypadku prowadzą do nieodwracalnego zniszczenia kręgosłupa. Około 18% pierwotnych nowotworów układu kostnego ma miejsce w kręgosłupie. 18 000 przypadków pierwotnych nowotworów kości umiejscowionych w kręgosłupie jest leczonych operacyjnie corocznie w USA (70, 74). Dąży się do systematyzowania etiologicznego, histologicznego, klinicznego i topograficznego guzów kręgosłupa (11, 24, 34, 39, 40, 42, 46, 52, 58, 61, 70, 77, 80, 86). Pierwotne nowotwory kości kręgosłupa usystematyzowane są w zależności od ich histogenezy według klasyfikacji WHO (tab. 1) (26).

Wśród pierwotnych nowotworów kręgosłupa przeważają (90%) guzy o charakterze łagodnym: naczynek, kostniak kostninowy, kostniak zarodkowy, kostniakochrzęstniak, guz olbrzymiokomórkowy oraz zmiany nowotworopodobne: torbiel tętniakowata, dysplazja kości włóknista, histiocytoza z komórek Langerhansa (ziarniniak kwasochłonny) (34, 39).

Pierwotne guzy złośliwe kręgosłupa stanowią 10% pierwotnych nowotworów kostnych kręgosłupa (35, 70, 77). Do nich należą: struniak, szpiczak jednoogniskowy i mnogi, chrzęstniakomięsak, kostniakomięsak, mięsak Ewinga, chłoniak złośliwy.

Szczyt występowania pierwotnych nowotworów kości przypada w drugiej i trzeciej dekadzie życia. Powodują one zwykle uszkodzenie tylnych elementów kręgow i mogą być umiejscowione w różnych odcinkach kręgosłupa, np. kostniakochrzęstniak w szyjnym, kostniak kostnawy w odcinkach piersiowym i lędźwiowym, naczynek krę-

Tabela 1. Klasyfikacja WHO pierwotnych nowotworów kostnych kręgosłupa

1. CARTILAGE-FORMING TUMORS (guzy chrzęstnotwórcze)
 - osteochondroma - kostniakochrzęstniak
 - chondroma - chrzęstniak
 - chondroblastoma - chrzęstniak zarodkowy
 - chondromyxoid fibroma - włókniak chrzęstno-śluzowy
 - chondrosarcoma - chrzęstniakomięsak
 2. BONE FORMING TUMORS (guzy kościotwórcze)
 - osteoma - kostniak
 - osteoid osteoma - kostniak kostninowy
 - osteoblastoma - kostniak zarodkowy
 - osteosarcoma - kostniakomięsak (mięsak kościopochodny)
 3. FIBROGENIC TUMORS (nowotwory tkanki włóknistej)
 - desmoplastic fibroma - włókniak desmoplastyczny
 - fibrosarcoma - włókniakomięsak
 4. FIBROHISTIOCYTIC TUMORS (nowotwory fibrohistiocytarne)
 - benign fibrous histiocytoma - łagodny włókniak histiocytarny
 - malignant fibrous histiocytoma - złośliwy włókniak histiocytarny
 5. EWING SARCOMA (PRIMITIVE NEUROECTODERMAL TUMOR)
 - (mięsak Ewinga) (prymitywny nowotwór neuroektodermalny)
 6. HAEMATOPOIETIC TUMORS (rozrosty nowotworowe szpiku i komórek układu chłonnego)
 - plasma cell myeloma - szpiczak
 - malignant lymphoma - chłoniak złośliwy
 7. GIANT CELL TUMOR - guz olbrzymiokomórkowy
 8. NOTOCHONDRAL TUMORS - nowotwory z pozostałości struny grzbietowej
 - chordoma - struniak
 9. VASCULAR TUMORS - Nowotwory pochodzenia naczyniowego
 - haemangioma - naczyniak krwionośny
 - angiosarcoma - mięsak naczyniowy, naczyniakomięsak
 10. SMOOTH MUSCLE TUMORS (guzy tkanki mięśniowej gładkiej)
 - leiomyoma - mięśniak gładkomórkowy
 - leiomyosarcoma - mięśniakomięsak gładkomórkowy
 11. LIPOGENIC TUMORS (nowotwory tkanki tłuszczowej)
 - lipoma - tłuszczak
 - liposarcoma - tłuszczakomięsak
 12. NEURAL TUMORS (nowotwory nerwów obwodowych)
 - neurilemmoma - nerwiak ośłonkowy
 13. MISCELLANEOUS TUMORS (inne (różne) nowotwory)
 - adamantinoma - szkliwiak
 - metastatic malignancy - przerzuty nowotworów do kości
-

14. MISCELLANEOUS LESIONS (inne zmiany nowotworopodobne)

- aneurysmal bone cyst - torbiel tętniakowata kości
- simple cyst - torbiel samotna kości (prosta)
- fibrous dysplasia - dysplazja włóknista
- osteofibrous dysplasia - dysplazja kostnowłóknista
- Langerhans cell histiocytosis - histiocytoza z komórek Langerhansa
- Erdheim-Chester disease - choroba Erdheima - Chestera
- chest wall hamartoma - hamartoma ściany klatki piersiowej

15. JOINT LESIONS (zmiany w stawach)

- guzy maziówkowe
 - synovial chondromatosis - chondromatoza maziówkowa (chrzęstniakowatość maziówki)
-

gostupa w - dolnym piersiowym i górnym lędźwiowym, - struniak w miejscach połączeń czaszkowo-kręgosłupowego i krzyżowo-guzicznego (35, 52).

Choroba nowotworowa kręgosłupa rozpoznawana jest na różnym etapie rozwoju. Pierwszy - określany stadium ukrytym cechuje się brakiem objawów klinicznych zarówno podmiotowych, jak i przedmiotowych. Guz (kostniak kostnawy, kostniakochrzęstniak, histiocytoza z komórek Langerhansa) zostaje przypadkowo wykryty podczas badań radiologicznych i zazwyczaj nie wymaga leczenia operacyjnego. Gdy nowotwór powoduje ból to wyróżniamy drugie, aktywne stadium - spowodowane uciskiem rdzenia kręgowego i korzeni nerwowych. W trzecim - agresywnym stadium stwierdza się ubytkowe objawy neurologiczne, zniszczenie kręgów i uogólnioną chorobę nowotworową (58).

Na obraz kliniczny mają wpływ czynniki miejscowe wynikające z uszkodzenia rdzenia kręgowego i korzeni nerwowych, kręgosłupa, struktur okołokręgosłupowych oraz ogólne związane z chorobą nowotworową. Przyczyną uszkodzenia rdzenia i korzeni nerwów rdzeniowych jest ucisk przez fragmenty patologicznie złamanego kręgu lub przez zewnątrztrwardówkowe nacieczenie nowotworowe. W guzach bogato unaczynionych dochodzi do uszkodzenia rdzenia kręgowego wskutek krwawienia do przestrzeni zewnątrztrwardówkowej. Nowotwór może też doprowadzić do przewlekłego lub ostrego niedokrwienia rdzenia kręgowego w różnych odcinkach, np. katastrofa naczyniowa w granicznym obszarze unaczynienia rdzenia (segmenty Th3-Th5) prowadzi do nagłego wiotkiego porażenia kończyn dolnych. Do innych przyczyn uszkodzeń rdzenia w chorobie nowotworowej należą: naczyniopochodny obrzęk rdzenia kręgowego, zastój krwi w splotach żylnych kanału kręgowego, jak również bezpośrednie zniszczenie rdzenia kręgowego przez nowotwór lub niestabilność kręgosłupa (20, 79).

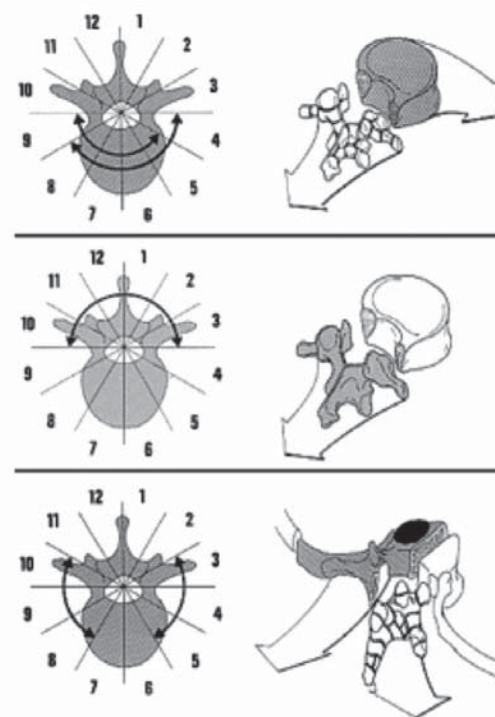
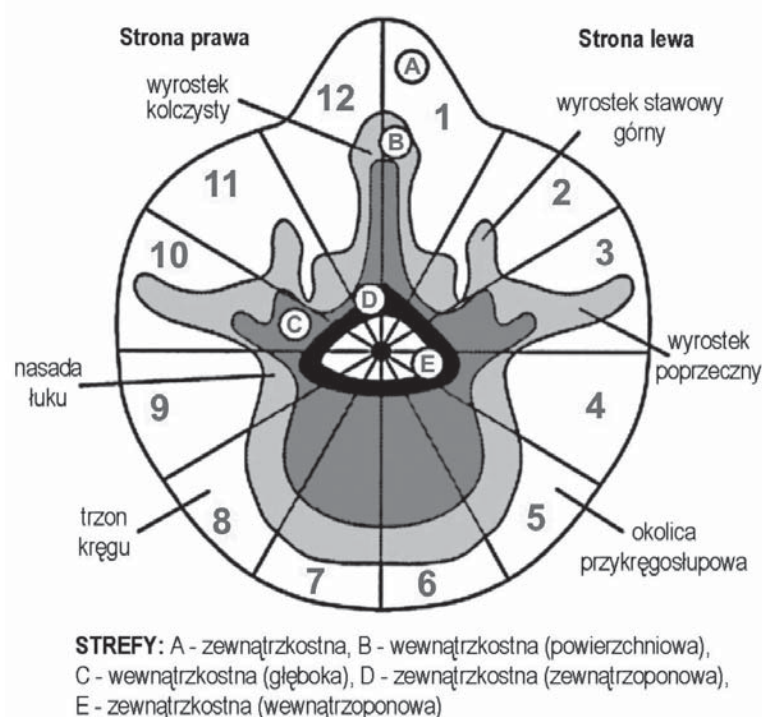
Diagnostyka zostaje podjęta najczęściej dopiero po wystąpieniu objawów choroby. Stwierdzane wówczas objawy kliniczne to ból (85% przyp.), ubytkowe objawy neurologiczne (60% przyp.), zniekształcenie i niestabil-

ność kręgosłupa (10% przyp.) (74). Zdjęcia rentgenowskie przeglądowe kręgosłupa w projekcjach przednio-tylnej i bocznej, tomografia komputerowa (KT) i rezonans magnetyczny kręgosłupa (MR) są podstawowymi badaniami diagnostycznymi. Badania neuroradiologiczne pozwalają określić umiejscowienie i rozległość procesu nowotworowego. Scyntygrafia, badania laboratoryjne (poziom fosfatazy zasadowej, wapnia zjonizowanego) informują o stopniu zaawansowania choroby nowotworowej (23, 29, 34, 35, 40, 42, 61, 63, 84, 86).

Plan leczenia uzależniony jest od agresywności guza, poziomu umiejscowienia guza, rozległości w kręgosłupie i okolicy przykręgosłupowej, stopnia niestabilności kręgosłupa, charakteru objawów neurologicznych. Zakres wskazań do interwencji operacyjnej obejmuje bóle, ubytkowe objawy neurologiczne, zniszczenie struktur kostnych kręgosłupa, niestabilności, konieczność uzyskania materiału diagnostycznego (otwarta biopsja), brak reakcji nowotworu na radioterapię i nasilenie ubytkowych objawów neurologicznych podczas prowadzenia radioterapii (12, 14, 27, 35, 40, 55, 58, 74, 77).

Różny jest zakres radykalności operacji pierwotnego kostnego nowotworu kręgosłupa. Stopień radykalności operacji obejmuje: „en bloc excision” (wycięcie z marginesem zdrowej tkanki), „marginal resection” (usunięcie wzdłuż pseudotorebki), „intralesional debulking” (zmniejszenie masy guza) (5, 10, 15, 56, 76).

W celu zaplanowania radykalności operacji Weinstein, Boriani i Biagini przedstawili sposoby uściślenia położenia guza w kręgosłupie wykorzystując system zaproponowany przez Ennekinga dla pierwotnych guzów kości długich. System Weinstein, Boriani i Biagini uwzględnia trzy sposoby określenia położenia guza: według ich lokalizacji w 12 promienistych strefach na przekroju poprzecznym trzonu kręgowego (podobnie do tarczy zegara), według ich ułożenia w koncentrycznych strefach (od A do E) rozciągających się od przykręgosłupowych tkanek miękkich do opony i według ich lokalizacji w podłużnej orientacji - uwzględnia ilość zajętych kręgów (ryc. 1) (11, 24, 88). Przy planowaniu operacji



Rycina 1. Zakres usunięcia pierwotnych nowotworów kości kręgosłupa według systemu Weinstein, Boriani i Biagini określającego położenie guza w kręgosłupie (11, 88).

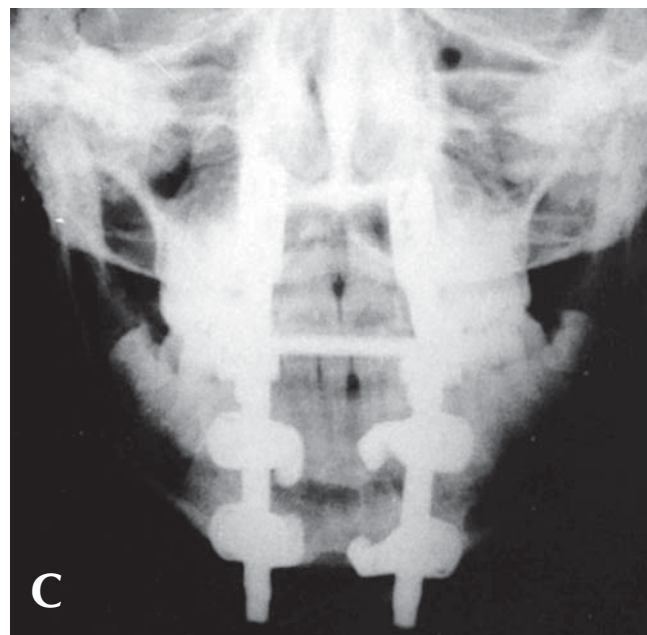
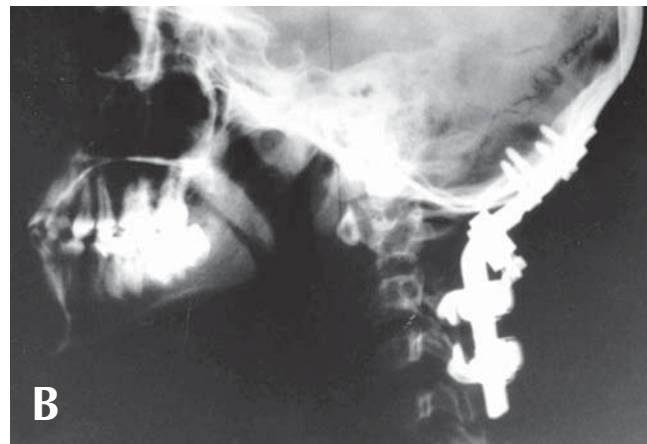
koniecznym jest połączenie danych uzyskanych z tego schematu z wiedzą o biologii guza w celu uzyskania jak najbardziej radykalnego usunięcia nowotworu. Jednak przed ustaleniem ostatecznego planu leczenia każdy chory powinien być rozpatrywany indywidualnie w aspekcie odmian agresywności guza, poziomu uszkodzenia kręgosłupa, lokalizacji guza w obrębie kręgu i umiejscowienia w tkankach miękkich przykręgosłupowych, sąsiedztwa guza z innymi strukturami anatomicznymi przykręgosłupowymi, obecności ubytkowych objawów neurologicznych i niestabilności kręgosłupa.

Powodzenie leczenia operacyjnego guzów zależy od ich natury histologicznej, zaawansowania choroby nowotworowej kręgosłupa, ciężkości uszkodzenia rdzenia kręgowego i stanu ogólnego chorego. Radykalne usunięcie nowotworu ogranicza wiele czynników, do których należą złożona budowa anatomiczna kręgosłupa, bezpośrednie sąsiedztwo ważnych narządów szyi, klatki piersiowej, przestrzeni zaotrzewnowej, brzucha i inne (3, 5, 10, 14, 27, 32, 35, 48, 52, 62).

Wykorzystywane są rozmaite dojścia operacyjne do kręgosłupa i różne sposoby stabilizacji wewnętrznej. Nie uzyskano zadowalających wyników leczenia na drodze laminotomii. Usunięcie tylnego kompleksu kostno-więzadłowego kręgow, jeżeli nie była zastosowana stabilizacja wewnętrzna, prowadziło do postępującej kifozy, nasilenia bólu i ubytkowych objawów neurologicznych (44, 58, 83).

Guzy umiejscowione w trzonach kręgów wymagają leczenia z dostępu przedniego (przez tylną ścianę gardła, zażuchwowego, szyjnego, torakotomii, zaotrzewnowego lub przez jamę brzuszną) (ryc. 2 i 3). McAfee i Zdeblick (54), Siegal i wsp. (73), Sundaresan i wsp. (79) uważają, że dostęp przedni do kręgosłupa jest jedyną bezpieczną drogą uwolnienia z ucisku rdzenia kręgowego w przypadku zniszczenia trzonów kręgowych.

Ze względu na uwarunkowania anatomiczne zabieg usunięcia nowotworu niszczącego trzony kręgowe w odcinkach piersiowym i lędźwiowym może być przeprowadzony drogą tylnoboczną, jedno lub obustronną. Taka taktyka postępowania operacyjnego jest mniej inwazyjną niż dojście przednie i również pozwala na dostęp do przedniej części kanału kręgowego, trzonów kręgowych, okolicy przykręgosłupowej. Zapewnia odbarczenie rdzenia kręgowego i korzeni nerwów rdzeniowych, ale zwykle nie pozwala na doszczętne usunięcie nowotworu. Dojście operacyjne tylnoboczne jest wykorzystywane przede wszystkim do leczenia nowotworów przerzutowych, ale także do nowotworów pierwotnych przykręgosłupowych, guzów klepsydrowatych. W tych przypadkach operacja ograniczona do jednego etapu zapewnia usunięcie guza z kręgosłupa i kanału kręgowego i przestrzeni przykręgosłupowej (ryc. 4). Jednak podczas operacji mogą wystąpić trudności polegające na oddzieleniu guza od struktur klatki piersiowej i brzucha (12, 14, 15, 28, 48, 57, 64).



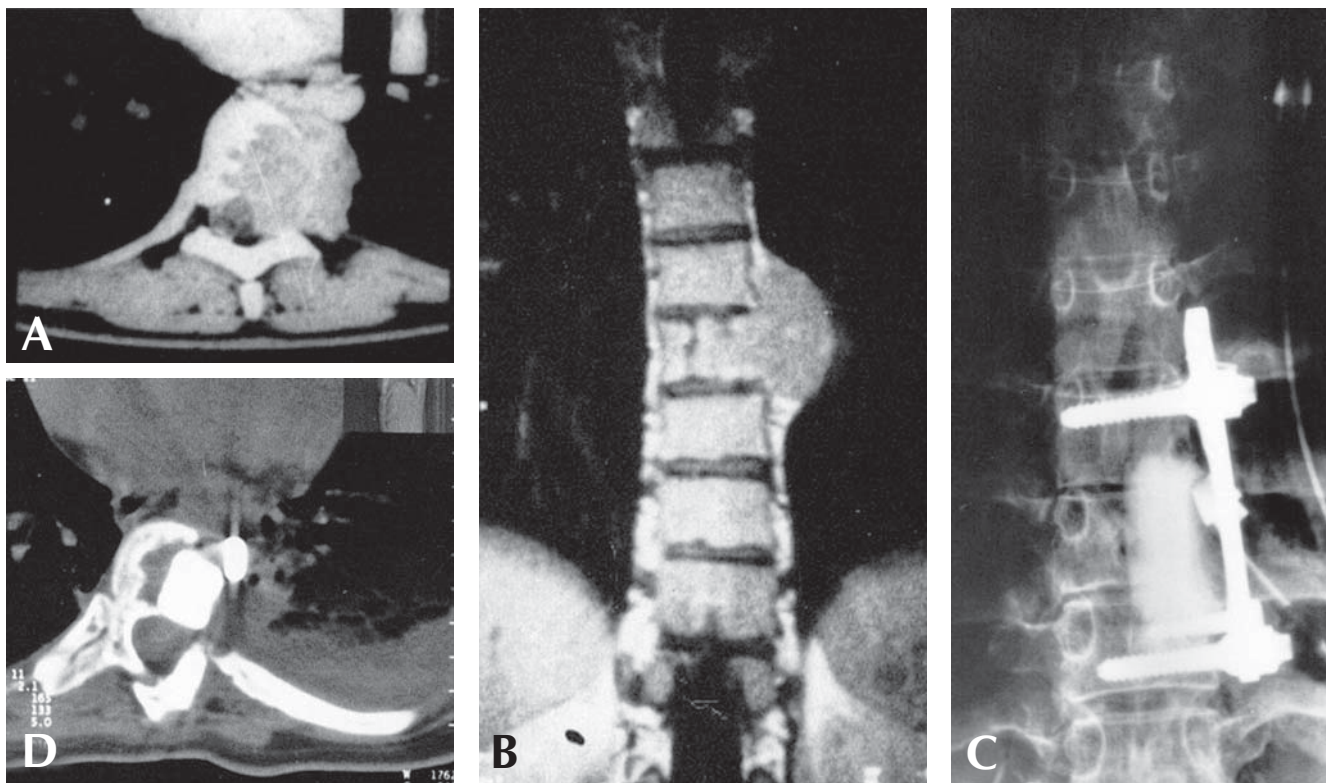
Rycina 2. Chora J.K., lat 16 z bólem o charakterze neuralgii podpotylicznej i bólowym ograniczeniem ruchomości szyi. Badanie MR przedstawia rozległość guza sięgającego od przestrzeni pozagardłowej do kanału kręgowego (a). W operacji jednoczesowej dwuetapowej (dojście zażuchwowe i tylne) usunięto guz prawie doszczętnie uzyskując pełne uwolnienie z ucisku rdzenia kręgowego. Pooperacyjne zdjęcia rentgenowskie w projekcji bocznej (b) i przednio-tylnej (c) uwiadcniają stabilizację systemem CCD. Badaniem histologicznym rozpoznano kostniaka zarodkowego.

W nowotworach kostnych kręgosłupa, zwłaszcza łagodnych, niszczących przednie i tylne elementy kręgów zalecane jest postępowanie dwuetapowe (dostęp tylny i przedni). Jednak można skrócić czas leczenia w niektórych przypadkach stosując obustronne dojście tylnoboczne, które umożliwia całkowite usunięcie kręgu i dekompresję rdzenia kręgowego (12, 27, 28, 35, 44, 54, 78, 88).

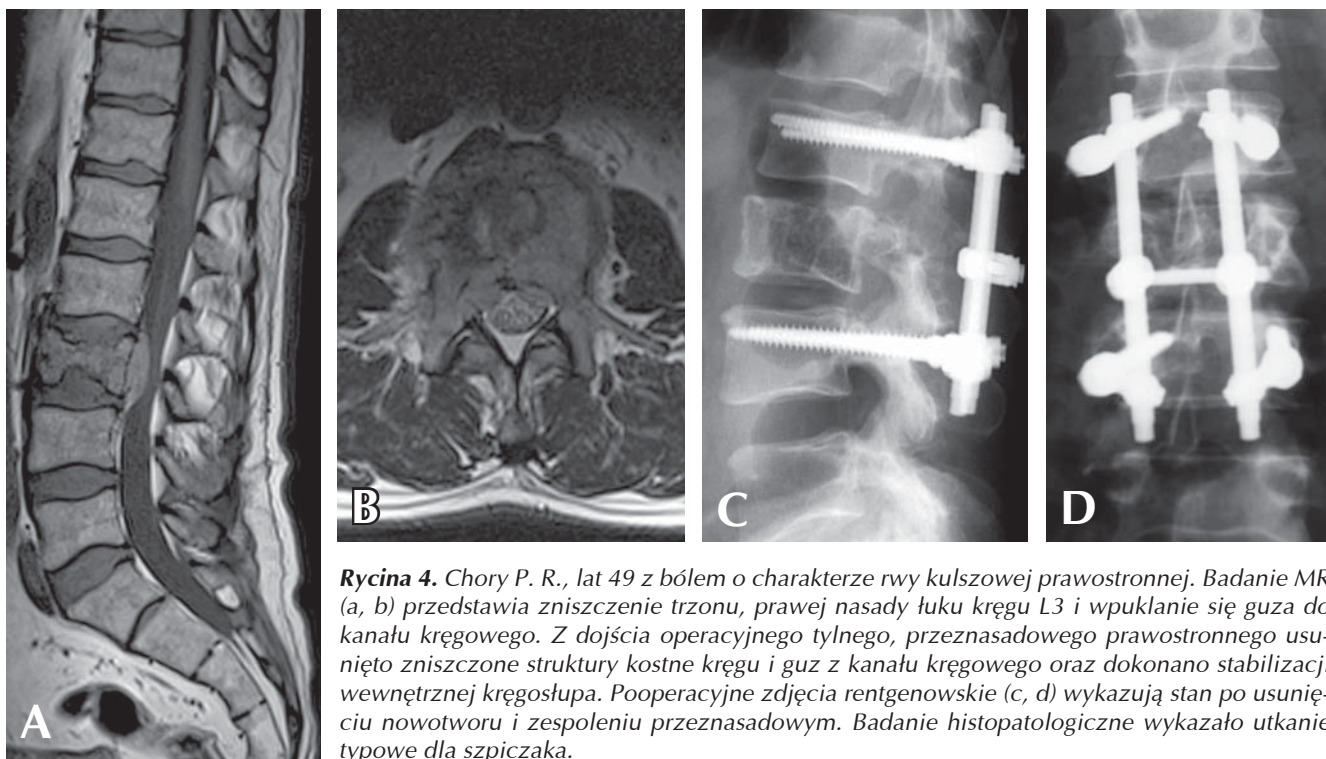
Po usunięciu guza i uwolnieniu z ucisku rdzenia kręgowego konieczne jest przywrócenie stabilności kręgosłupa, co można uczynić wykorzystując dostęp operacyjny tylny i/lub przedni. Do stabilizacji kręgosłupa używa się implanty metalowe oraz przeszczepy kostne które pozwalają na rekonstrukcję trzonu kręgowego (ryc. 5). W przypadkach nowotworów złośliwych założenie przeszczepu kostnego nie jest wskazane, gdyż ulegnie on zniszczeniu (w przypadku wznowy guza lub podczas stosowania napromienio-

wania). W niektórych przypadkach autogenne lub liofilizowane przeszczepy kostne mogą zostać zastąpione cementem akrylowym (12, 14, 16, 27, 28, 45, 56, 68, 76, 79).

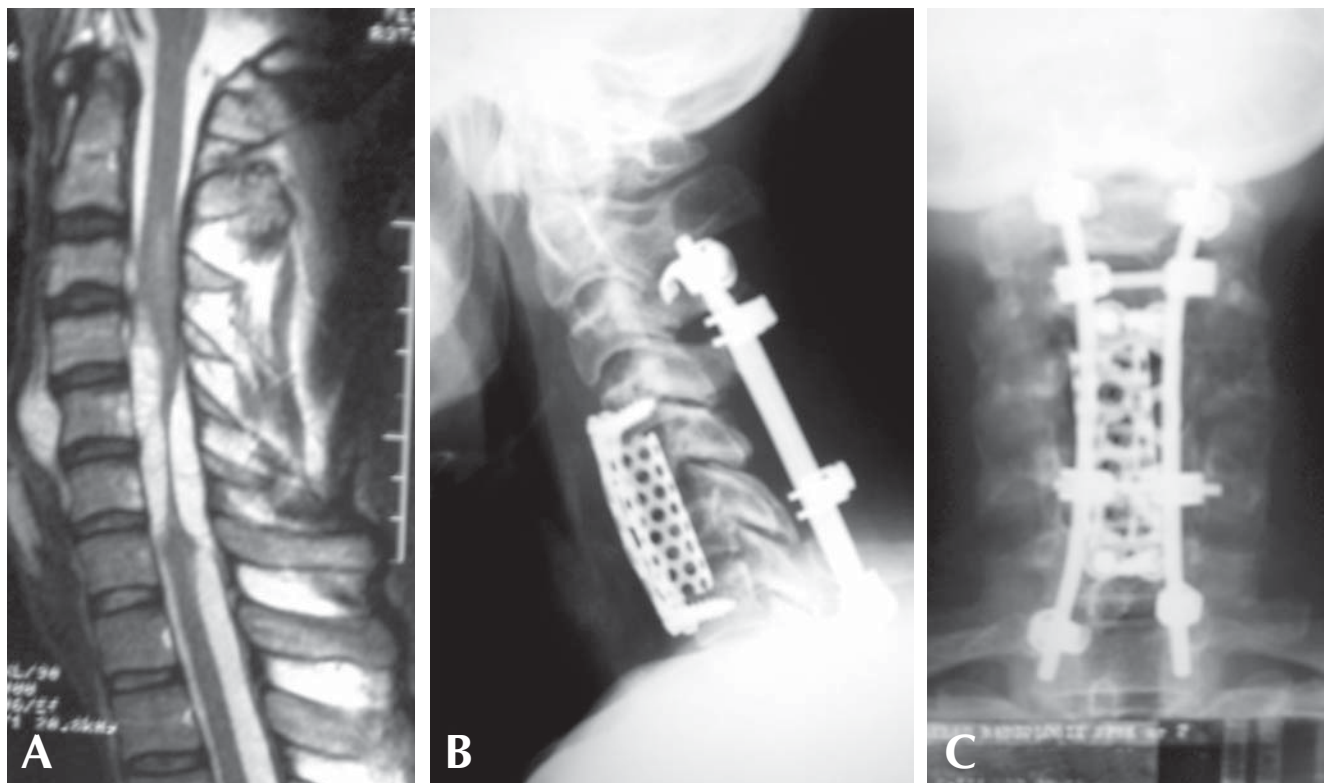
Powikłania po operacjach występują w 11% przypadków. Zawsze podczas operacji istnieje ryzyko uszkodzenia układu nerwowego co prowadzi do nasilenia ubytkowych objawów neurologicznych. Ocenia się, że pogorszenie stanu neurologicznego spowodowane zabiegiem występuje z częstością od 1% do 8%. Do najczęstszych powikłań należą: płynotoki płynu mózgowodrdzeniowego z rany operacyjnej, zakażenia rany operacyjnej. U chorych u których występują objawy uszkodzenia rdzenia kręgowego należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia przewlekłych zapaleń dróg moczowych, wyniszczenie organizmu, odleżyny, zakrzepicę żylną i zatory do tętnicy płucnej, niewydolność nerek, zapalenie płuc, posocznicę (14, 45, 78).



Rycina 3. Chora J.B. lat 31 z bólem o charakterze neuralgii międzyżebrowej i niedowładem kończyn dolnych. Badania KT (a) i MR (b) wykazało zniszczenie trzonu kręgu Th8 i guz w przestrzeni przykręgosłupowej. Z torakotomii usunięto guz i dokonano stabilizacji wewnętrznej kręgosłupa. Pooperacyjne zdjęcie rtg a-p (c) i KT (d) przedstawiają stan po usunięciu guza obejmującego trzon kręgu Th8, implant z cementu akrylowego i blachę Z. Histologicznie guz olbrzymiokomórkowy.



Rycina 4. Chory P. R., lat 49 z bólem o charakterze rwy kulszowej prawostronnej. Badanie MR (a, b) przedstawia zniszczenie trzonu, prawej nasady łuku kręgu L3 i wpuklanie się guza do kanału kręgowego. Z dojścia operacyjnego tylnego, przeznasadowego prawostronnego usunięto zniszczone struktury kostne kręgu i guz z kanału kręgowego oraz dokonano stabilizacji wewnętrznej kręgosłupa. Pooperacyjne zdjęcia rentgenowskie (c, d) wykazują stan po usunięciu nowotworu i zespoleniu przeznasadowym. Badanie histopatologiczne wykazało utkanie typowe dla szpiczaka.



Rycina 5. Chory M.B., lat 33 z bólem szyjno-ramiennym i osłabieniem siły mięśniowej kończyn górnych i dolnych. W badaniu neurologicznym stwierdzono niedowład czterokończynowy. Badanie MR uwidacznia guz w kanale kręgowym, zmiany w kręgach C4 i C5 oraz obecność guza w przestrzeni przykręgosłupowej. Po usunięciu guza w operacji jednoczasowej, dwuetapowej (z dojścia tylnego i przedniego) dokonano stabilizacji tylnej i przedniej kręgosłupa. Pooperacyjne zdjęcie rtg w projekcji bocznej (b) i a-p (c) przedstawiają stan po usunięciu guza i stabilizacji kręgosłupa. Badaniem histologicznym stwierdzono struniaka.

Pełne wyleczenie, poprzez usunięcie guza można uzyskać tylko u chorego z łagodnym, pierwotnym nowotworem kości (10, 13, 27, 32, 40, 46, 52, 65, 74, 86).

Radioterapia jest uzupełnieniem leczenia operacyjnego, jeżeli doszczętne usunięcie nowotworu jest niemożliwe, albo gdy zabieg ograniczył się do biopsji nowotworu. Do promienioczułych należą nowotwory wywodzące się z tkanek szpiku kostnego, ze struny grzbietowej, a także chłoniak złośliwy i mięsak kostny. W łagodnych nowotworach pierwotnych kręgosłupa zwykle nie stosuje się radioterapii, z wyjątkiem niektórych przypadków histiocytozy z komórek Langerhansa, naczyniaka zlokalizowanego w trzonie kręgu. Chemioterapia stosowana jest w mięsaku kostnym, szpiczaku i chłoniaku złośliwym (17, 19, 39, 40, 55, 62, 70, 77, 85).

Rokowanie u chorych z nowotworami kostnymi kręgosłupa zależy od ich rodzaju histologicznego, stopnia biologicznej złośliwości jak również zakresu i nasilenia ubytkowych objawów neurologicznych (26, 27, 40, 62, 77, 80).

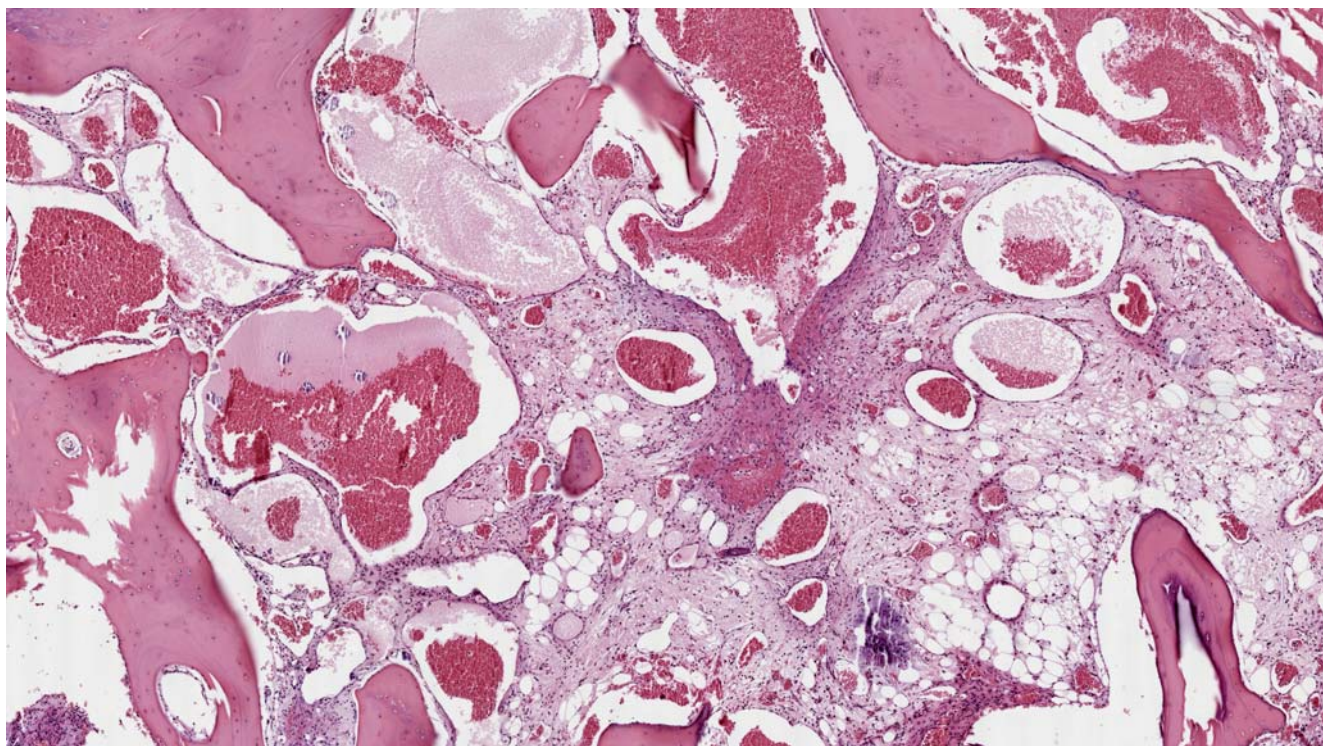
Poniżej zostały omówione najczęściej rozpoznawane guzy kostne kręgosłupa. Guzy łagodne: naczyniak, kostniak zarodkowy, kostniakochrzęstniak, guz olbrzy-

miokomórkowy kości. Guzy złośliwe: chłoniak złośliwy, kostniakomięsak, mięsak Ewinga, chrzęstniakomięsak, struniak, szpiczak pojedynczy. Zmiany nowotworopodobne: histiocytoza z komórek Langerhansa, torbiel tętniakowata, dysplazja kości włóknista.

Naczyniak krwionośny (haemangioma)

Najczęstszy pierwotny guz kostny kręgosłupa. 25,7% naczyniaków występuje w kręgosłupie (64% pojedyncze, 34% naczyniaki mnogie). Stanowią 2%-3% wszystkich guzów kręgosłupa. Częściej spotykane są u mężczyzn. Rozpoznawane w 4 do 6 dekadzie życia. W 1% naczyniaki wykazują objawy kliniczne. Cięża może zaostrzyć objawy naczyniaka (41).

Naczyniaki najczęściej są rozpoznawane w odcinku piersiowym kręgosłupa (60%) natomiast w pozostałych odcinkach są diagnozowane rzadziej w lędźwiowym - 29%, szyjnym - 6% i kości krzyżowej 5%. Głównie są umiejscowione w trzonie kręgowym, ale mogą też obejmować tylne części kręgu w 10% do 15% przypadków. Z uwagi na przebieg kliniczny wyróżnia się naczyniaki nieobjawowe i agresywne - objawowe powodujące ucisk rdzenia kręgowego. Naczyniaki objawowe szczególnie



Rycina 6. Naczyniak jamisty (H&E).

spotykane są u kobiet. Około 1/3 naczyniaków jest naczyniakami mnogimi (59, 65).

Na zdjęciach rentgenowskich przeglądowych pogrubiałe pionowo przebiegające beleczki kostne manifestują się jako linijne, równoległe zagęszczenia opisywane jako „więzienne kraty”. Naczyniaki mogą manifestować się też jako ogniska lityczne i wraz z beleczkowaniem - są podobne do „plastra miodu”. Na zdjęciach osiowej tomografii komputerowej pogrubiałe beleczki dają typowy nakrapiany (kropkowany) obraz trzonu kręgowego. W badaniu rezonansu magnetycznego kręgosłupa naczyniaki kręgosłupa powodują wzrost intensywności sygnału w obrazach T1 i T2 zależnych (40, 59).

Objawy korzeniowe i rdzeniowe powodowane są powiększaniem się naczyniaka w kierunku kanału kręgowego i otworów międzykręgowych, rzadziej przez złamanie kompresyjne kręgu. Złamania kompresyjne kręgu występują raczej niezwykle rzadko z powodu obecnego zgrubienia beleczek kostnych (40).

Z uwagi na niskie ryzyko nasilenia objawów (progresji naczyniaka), u pacjentów bezobjawowych, rozpoznany u nich przypadkowo naczyniak nie wymaga leczenia. Przeciwnie pacjenci z bólem miejscowym kręgosłupa powinni być poddani corocznie kontrolnemu badaniu rtg i neurologicznemu w celu obserwacji progresji zmiany. Progresywnie narastające objawy są wskazaniem do podjęcia leczenia, która może obejmować przezskórną wertybroplastykę, chirurgiczną interwencję - dekom-

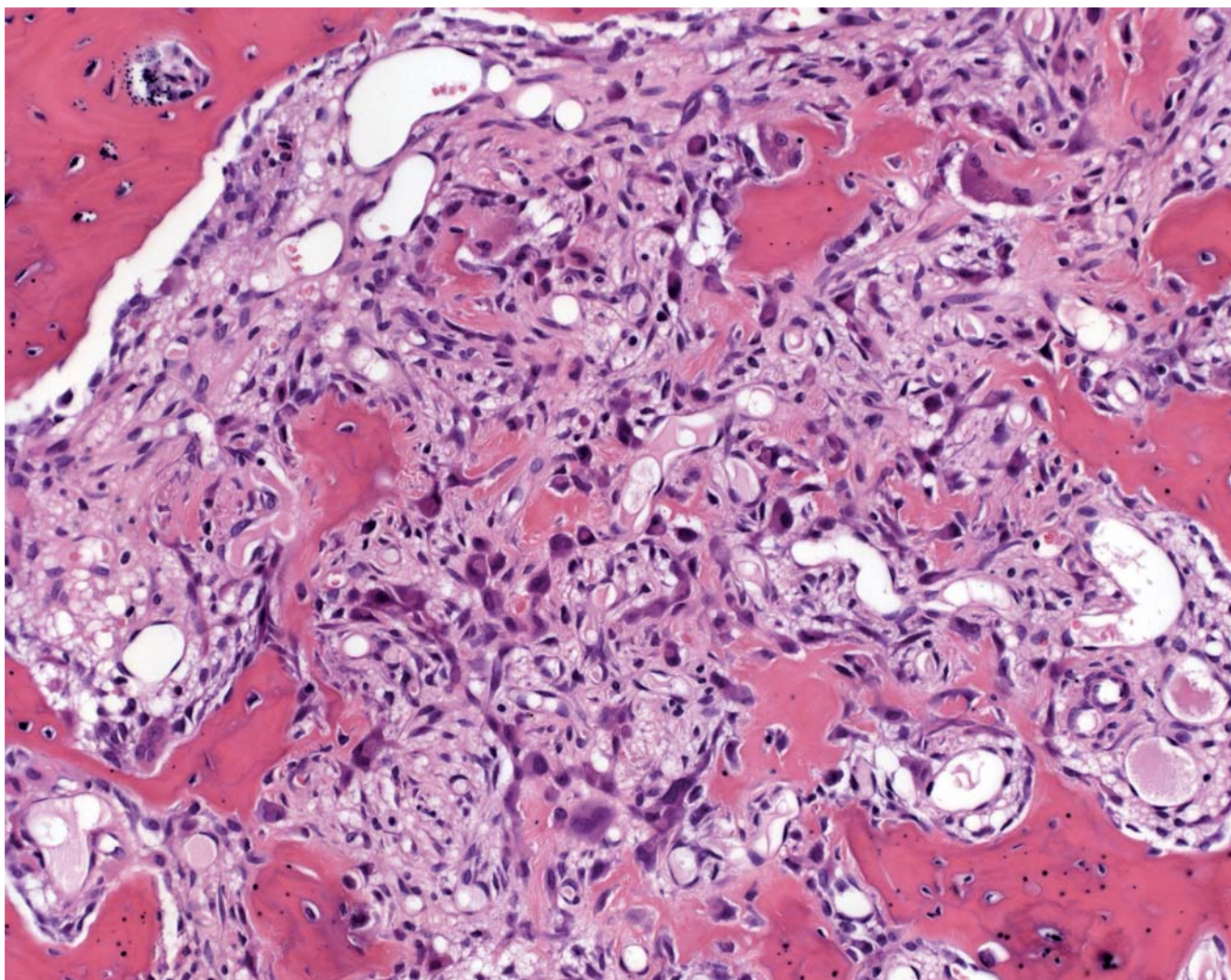
presję, stabilizację, radioterapię lub połączenie tego leczenia. Radioterapia jest generalnie zarezerwowana dla częściowo usuniętych naczyniaków, szczególnie dla tych z rozległym zajęciem trzonu, jakkolwiek może być również rozważona jako leczenie pierwotne (41, 59, 65, 82, 90).

Mikroskopowo naczyniaki zbudowane są ze skupisk nieregularnych naczyniowych przestrzeni o poszerzonym świetle, wyścielonych komórkami endotelialnymi. Naczyniaki mogą być typu kapilarnego lub jamistego (26). Typ jamisty naczyniaka jest częstszy (ryc. 6).

Kostniak kostninowy i kostniak zarodkowy (osteoid osteoma, osteoblastoma)

Kostniak kostninowy i kostniak zarodkowy wykazują bardzo silną predylekcję do występowania u osobników młodych płci męskiej. Kostniak kostninowy spotykany jest cztery razy częściej niż kostniak zarodkowy. Z pośród wszystkich kostniaków kostninowych 10% występuje w kręgosłupie. Najczęściej spostrzegane są w odcinku lędźwiowym, następnie szyjnym, piersiowym najrzadziej w kości krzyżowej. Szczyt występowania ma miejsce w drugiej dekadzie życia. Często u pacjentów z kostniakiem kostninowym stwierdza się bolesną skoliozę (38, 66, 71).

Zdjęcia przeglądowe rtg uwidaczniają małe, centralnie położone jądro z reaktywnym odczynem sklerotycznym i/lub miejscową skoliozą z wypukłością w miejscu guza.



Rycina 7. Kostniak zarodkowy (H&E).

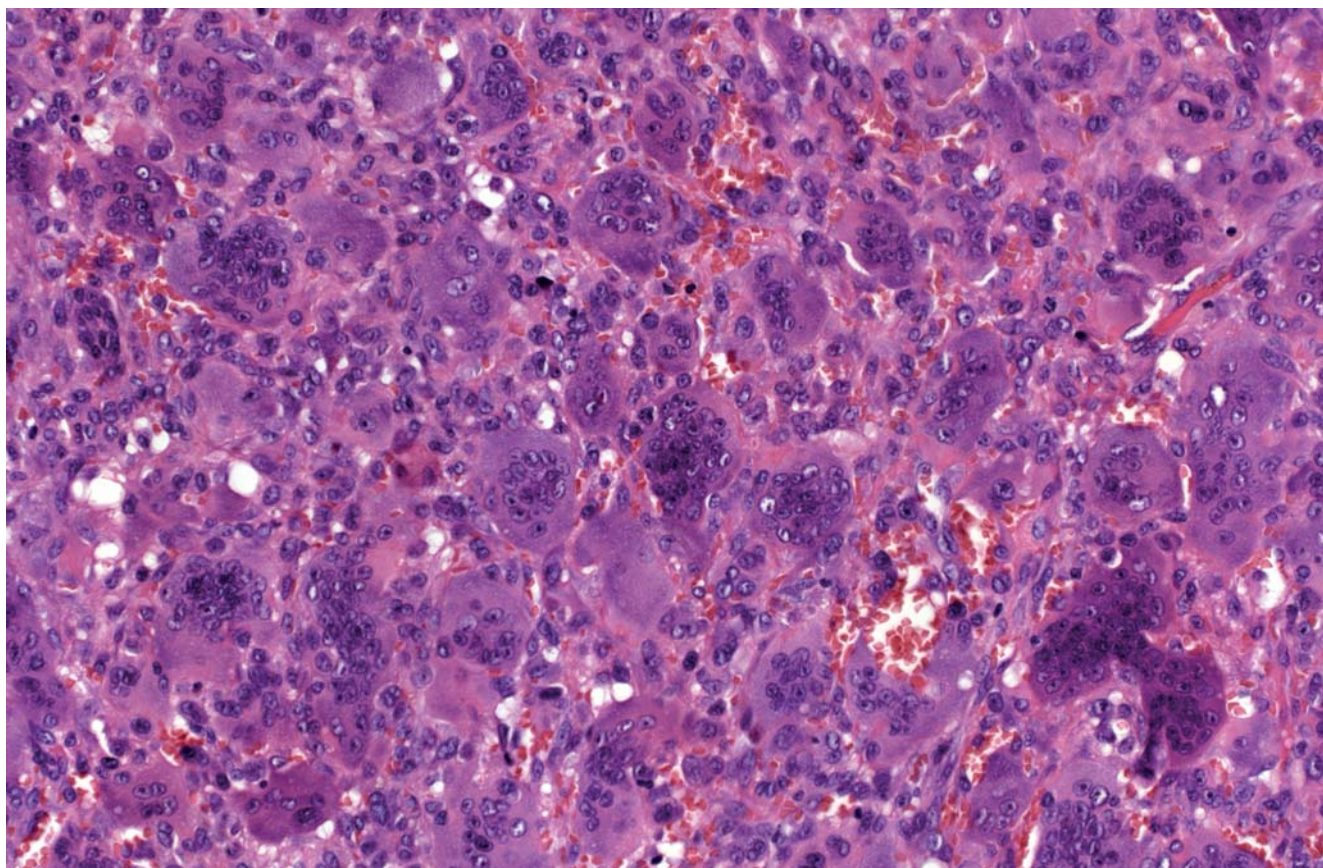
Większą wartość diagnostyczną w tym przypadku ma badanie KT, które pokazuje centralnie położone jądro (nidus) z różną zawartością skostnienia i szeroką obwodową strefę reaktywnej sklerotyzacji. Leczenie zachowawcze kostniaków kostninowych obejmuje podawanie preparatów kwasu salicylowego. Jeżeli nie ma odpowiedzi na leczenie zachowawcze operacja polega na całkowitym usunięciu gniazda guza. W niektórych przypadkach konieczne jest leczenie operacyjne skoliozy z zastosowaniem instrumentarium. Niektóre przypadki są leczone z wykorzystaniem ablacji prądem o wysokiej częstotliwości, laserem lub iniekcją alkoholu (29, 38, 40, 74).

Kostniak zarodkowy zazwyczaj występuje poniżej 30 roku życia. 30% kostniaków zarodkowych występuje w kręgosłupie bez predylekcji do jego poszczególnych odcinków (8).

Kostniak zarodkowy ma tendencję do zajmowania tylnych elementów kręgow, ale zmiana może być obecna

w nasadzie łuku i trzonach kręgu. Kostniak zarodkowy jest bardziej agresywnym guzem niż kostniak kostninowy. Całkowite usunięcie guza bez wystąpienia powikłań jest bardzo trudne (69). Nawrotowość po leczeniu operacyjnym sięga 10%. Rola radioterapii w zmianach nawrotowych i trudnych do usunięcia jest kontrowersyjna (18, 66).

Kostniak kostninowy i łagodny kostniak zarodkowy mają te same histologiczne cechy i tylko różnią się wielkością (26, 40). Średnica kostniaka zarodkowego jest większa niż 1,5 cm. Jądro tych nowotworów jest zbudowane z łączących się ze sobą beleczek kostnych, z obecnością tkanki łącznej włóknistej oraz naczyń krwionośnych. Guzy te mogą być otoczone sklerotycznym brzegiem (ryc. 7). Obie zmiany są klasyfikowane jako guzy łagodne, jednak kostniak zarodkowy może być bardziej agresywny klinicznie i histologicznie (26, 40).



Rycina 8. Guz olbrzymiokomórkowy (H&E).

Kostniakochrzęstniak (osteochondroma)

Jest częstym łagodnym guzem kości. Dyskusyjnym jest czy zmiana chorobowa nie powinna być rozpatrywana jako hamartoma. Zazwyczaj diagnozowany jest pojedynczy guz, ale zmiany mogą być obecne w wielu miejscach szkieletu kostnego pod postacią dziedzicznych wyrostów kostnych. Kostniakochrzęstniaki mają silną predylekcję do płci męskiej i są rozpoznawane zazwyczaj w trzeciej i czwartej dekadzie życia. Kostniakochrzęstniaki rzadko zajmują kręgosłup. Stanowią od 3% do 4% wszystkich guzów kręgosłupa. 50% tych guzów jest diagnozowanych w kręgosłupie szyjnym, 30% w piersiowym i 20% w lędźwiowym. W badaniu palpacyjnym może być wyczuwalna masa guza (23, 39, 70, 75)

W badaniu MR centrum zmiany charakteryzuje się wysoką intensywnością sygnału, a otoczenie korowe guza ma niską intensywność sygnału w czasie T2 (40, 75, 84, 86).

Leczenie operacyjne jest podejmowane tylko w przypadkach objawowych guzów. Dąży się do radykalnego usunięcia zmiany, gdyż jest możliwość transformacji kostniakochrzęstniaka do kostniakomięsaka (74).

W obrazie histologicznym kostniakochrzęstniaka pokrywa okostna i chrzęstna a grubość tej pokrywy jest

różna. W obrazie makroskopowym jest ona gładka i połyskliwa. Konsystencja samego guza jest bardzo twarda. Jest on zbudowany z tkanki kostnej zbitej i z gąbczastej pokrytej chrząstką szklistą. Ta chrzęstna „czapka” guza zbudowana jest z chondrocytów ułożonych w kolumny z widocznymi ogniskami nawapnień i kostnienia. Uszypułowana kostna wyniosłość jest połączona z kręgiem bez zaburzeń jego ciągłości korowej. Najczęstszym miejscem występowania zmiany jest kręgosłup szyjny (szczególnie drugi kręg szyjny), a tylne elementy kręgu są częściej zajęte niż trzon (40, 26, 75).

Guz olbrzymiokomórkowy kości (giant cell tumor)

Kość krzyżowa jest jednym z najczęściej zajmowanych przez ten guz okolic w szkielecie kostnym. Guzy olbrzymiokomórkowe rzadko występują w kręgosłupie powyżej kości krzyżowej. Występują najczęściej w 3 i 4 dekadzie życia. Częściej u kobiet niż mężczyzn. Występowanie w kręgosłupie stanowi około 10% wszystkich guzów olbrzymiokomórkowych kości (37, 50, 72).

Trzon kręgu jest najczęstszym miejscem występowania guza (54%). Rzadziej może dotyczyć łuku kręgu (17%) lub łuku kręgu i trzonu (29%). Guz olbrzymioko-

mórkowy w zdjęciach rentgenowskich manifestuje się jako ekspansywna zmiana przepuszczalna dla promieni rentgenowskich, bez brzeżnej sklerotyzacji. Badanie KT może jednak wykazywać brzeżny odczyn sklerotyczny. Różna intensywność sygnału widoczna jest w badaniu MR w sekwencjach T1 i T2 zależnych. Guz zwykle jest bogato unaczyniony (50, 29, 40).

W celu ustalenia rozpoznania przed operacją często jest wykonywana biopsja guza pod kontrolą KT. Z powodu obfitego unaczynienia guza zalecana jest przedoperacyjna angiografia z embolizacją. Usunięcie guza z szerokim marginesem zapobiega miejscowej wznowie, ale zwiększa możliwość wystąpienia powikłań (69, 89). Inne opcje leczenia obejmują częściowe usunięcie guza i zastosowaniem następowej radioterapii. Opisywane są przypadki stosowania cementu kostnego w miejsce usuniętego guza. Radioterapia jest zalecana w przypadkach operacji nieradykalnych, ale może spowodować indukcję mięsaka. Postać kręgosłupowa guza olbrzymiokomórkowego ma złe rokowanie. Wznowy po operacji są obserwowane w 80% przypadków (21, 33, 37, 50).

Histologicznie utkanie jest obfitokomórkowe, złożone z komórek wrzecionowatych i owalnych oraz bardzo licznych wielojądrzastych komórek olbrzymich. Poza tym mogą występować komórki piankowate. Zrąb nowotworowy jest silnie unaczyniony (ryc. 8).

Chłoniak złośliwy (malignant lymphoma)

Kręgosłup jest potencjalnym miejscem występowania całego spektrum chłoniaków. Pierwotny chłoniak kości występuje rzadko i stanowi od 1% do 3% wszystkich chłoniaków. Najczęściej zmiana wykazywana jest w kości udowej, kości ramiennej, piszczelowej i kręgosłupie. Szczyt występowania pierwotnego chłoniaka złośliwego kości ma miejsce w piątej i szóstej dekadzie życia, przeważa płeć męska (stosunek mężczyzn do kobiet 8:1) (42, 55, 80).

W badaniach rtg i KT dominują zmiany osteolityczne. Uwidaczniają one nacieczenie szpiku, patologiczne złamanie i obecność guza przykręgosłupowego. Badanie MR we wszystkich sekwencjach wykazuje pośredni sygnał i uwidacznia rozległe wzmocnienie guza po podaniu kontrastu (40, 61).

W przypadkach podejrzenia pierwotnego chłoniaka kości w badaniach klinicznych powinno się szukać innych układowych objawów chłoniaka. Najczęstszym pierwotnym chłoniakiem kości jest nowotwór z dużych nowotworowych limfocytów typu B. Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu klonalnej proliferacji nowotworowych limfocytów na podstawie reakcji immunohistochemicznych i analizy w cytometrii przepływowej (26, 42, 55).

Leczenie uzależnione jest od zaawansowania chłoniaka w kręgosłupie. Może być ograniczone do biopsji

igłowej lub otwartej. W przypadkach objawów ucisku rdzenia, korzeni nerwowych i niestabilności kręgosłupa konieczne jest uwolnienie z ucisku struktur nerwowych i zapewnienie stabilizacji wewnętrznej kręgosłupa. Po ustaleniu rozpoznania stosowane są radioterapia i chemioterapia pod kontrolą hematologiczną (40, 85).

Kostniakomięsak (osteosarcoma)

Pierwotny kostniakomięsak kręgosłupa jest rzadkim nowotworem i stanowi 5% wszystkich mięsaków kostnopochodnych. Występuje w czwartej dekadzie życia, nieznacznie częściej u kobiet niż mężczyzn. Stanowi około 4% pierwotnych guzów kręgosłupa. Kostniakomięsaki mogą rozwijać się w poprzednio naświetlanych obszarach ciała lub w miejscu występowania choroby Pageta (2, 40).

U 90% pacjentów zmiana zajmuje trzon kręgowy. Najczęściej guz występuje w kręgosłupie piersiowym (33%) i w odcinku lędźwiowym (32%), rzadziej w kości krzyżowej (21%) i odcinku szyjnym (14%) (40, 42, 86).

Badania rentgenowskie przedstawiają destrukcję warstwy korowej kości i obecność masy guza przykręgosłupowo. W badaniu MR, zmineralizowana część masy guza jest widoczna przy niskim sygnale w czasie T1 i T2. Miękkie masy guza charakteryzuje niski sygnał w czasie T1 i wysoki sygnał w czasie T2. Po podaniu kontrastu masa guza wykazuje umiarkowane wzmocnienie (40, 86, 87).

Zalecana jest chemioterapia. Dobre wyniki leczenia uzyskuje się dzięki skojarzeniu chirurgii i chemioterapii, pod warunkiem, że leczenie zostaje podjęte przed wystąpieniem przerzutów (16). Stosowana jest również radioterapia. Rokowanie co do wyleczenia jest złe (2, 51).

Mikroskopowo kostniakomięsak zbudowany jest z wrzecionowatych komórek mezenchymalnych, które wytwarzają nowotworową substancję międzykomórkową. Ze względu na jej charakter wyróżnia się następujące podtypy tego nowotworu: osteoblastyczny, fibroblastyczny i chondroblastyczny. Dla ustalenia ostatecznego rozpoznania konieczna jest korelacja obrazu radiologicznego z obrazem histologicznym (26).

Mięsak Ewinga (primitive neuroectodermal tumor)

Rozpoznawany jest najczęściej w kościach długich u dzieci. Pierwotna postać kręgosłupowa stanowi 10% wszystkich mięsaków Ewinga. Więcej niż połowa przypadków umiejscowiona jest w kości krzyżowej, 25% w segmentach lędźwiowych kręgosłupa, 10% przypadków w odcinku piersiowym, a w odcinku szyjnym opisywane są pojedyncze kazuistyczne przypadki tego nowotworu. Mięsak Ewinga może wywodzić się z przykręgosłupowych tkanek miękkich i wtórnie zajmować

przestrzeń nadtwardówkową. Postać pierwotna wewnątrzoponowa (z lub bez komponenty wewnątrzrdzeniowej) ma zazwyczaj charakter opisów pojedynczych przypadków (19, 40, 77).

W badaniach rentgenowskich guz wykazuje zmiany w kości porównywalne z obrazem tkaniny zniszczonej przez mole. Proces chorobowy zwykle zaczyna się od trzonu kręgowego. Destrukcja trzonu kręgowego nie jest rozległa ale współistnieje z guzem przykręgosłupowym lub naciekiem nadtwardówkowym w kanale kręgowym. Zmiany intensywności sygnału w badaniu MR są różne. W czasie T1 sygnał jest pośredni lub niski i w czasie T2 intensywność sygnału jest od pośredniego do wysokiego. Umiarkowane wzmocnienie kontrastowe jest częste. Obszary martwicy są często widoczne w masie guza (29, 40, 80).

Leczenie jest skojarzone i obejmuje chirurgiczne wycięcie guza, napromieniowanie i chemioterapię (40, 64).

Mięsak Ewinga jest guzem zbudowanym z małych, limfocytopodobnych komórek o wydatnym jądrze komórkowym intensywnie barwiącym się hematoksyliną (tzw. guz z niebieskich komórek). Rozpoznanie histologiczne oparte jest na reakcjach immunohistochemicznych a diagnostyka różnicowa winna uwzględnić przerzuty nowotworowe nerwiaka zarodkowego, białaczki oraz chłoniaki. Ostateczne rozpoznanie często wymaga zastosowania badań wykorzystujących techniki biologii molekularnej (26, 40).

Chrzęstniakomięsak (chondrosarcoma)

Pierwotny chrzęstniakomięsak kręgosłupa jest rzadką zmianą. Umieszczenie w kręgosłupie stanowi 15% wszystkich chrzęstniakomięsaków szkieletu kostnego. Występuje nieznacznie częściej u mężczyzn, zwykle w 4 - 6 dekadzie. Najczęściej zmiana ta jest rozpoznawana w kręgosłupie piersiowym (51%), rzadziej szyjnym (35%) i lędźwiowym (14%) (42, 62, 77).

W badaniu palpacyjnym u 50% chorych wyczuwalny jest guz przykręgosłupowy.

Badania rtg i KT wykazują destrukcję kości, zwykle tylnych elementów kręgu, z obecnością zwapnień. W badaniu MR w czasie T2 obszary wysokiego sygnału dotyczą struktur chrzęstnych, a niskiego sygnału zmineralizowanej części guza. W czasie T1 obserwowany jest niski i pośredni sygnał. Nie ulegają wzmocnieniu kontrastowemu w obrębie guza obszary zeszkliwiałej chrząstki, torbieli śluzowych i martwicy (29, 40).

Leczeniem z wyboru chrzęstniakomięsaka kręgosłupa jest wycięcie chirurgiczne. Wyleczenie może nastąpić jeżeli guz zostanie całkowicie usunięty. Jeżeli nie jest możliwe usunięcie guza z szerokim marginesem, wznowa występuje bardzo często. Stosowanie napromieniowania i chemioterapii jest kontrowersyjne (17, 62, 83, 87).

W badaniu histologicznym guzy o niższym stopniu złośliwości guza wykazują umiarkowaną komórkowość nowotworowych komórek chrzęstnych zatopionych w chondroitynowej macierzy. Wraz ze wzrostem stopnia biologicznej złośliwości narasta atypia komórkowa oraz pojawiają się obszary martwicy (odróżnicowany chrzęstniakomięsak). Chrzęstniakomięsak o niskim stopniu biologicznej złośliwości wymaga różnicowania ze struniakiem. Komórki chrzęstniakomięsaka są immunoreaktywne dla białka S-100, ale nie dla keratyny, przy czym struniak wykazuje immunoreaktywność zarówno dla białka S-100 jak i keratyny. Większość chrzęstniakomięsaków wykazuje niższy stopień złośliwości (26, 40).

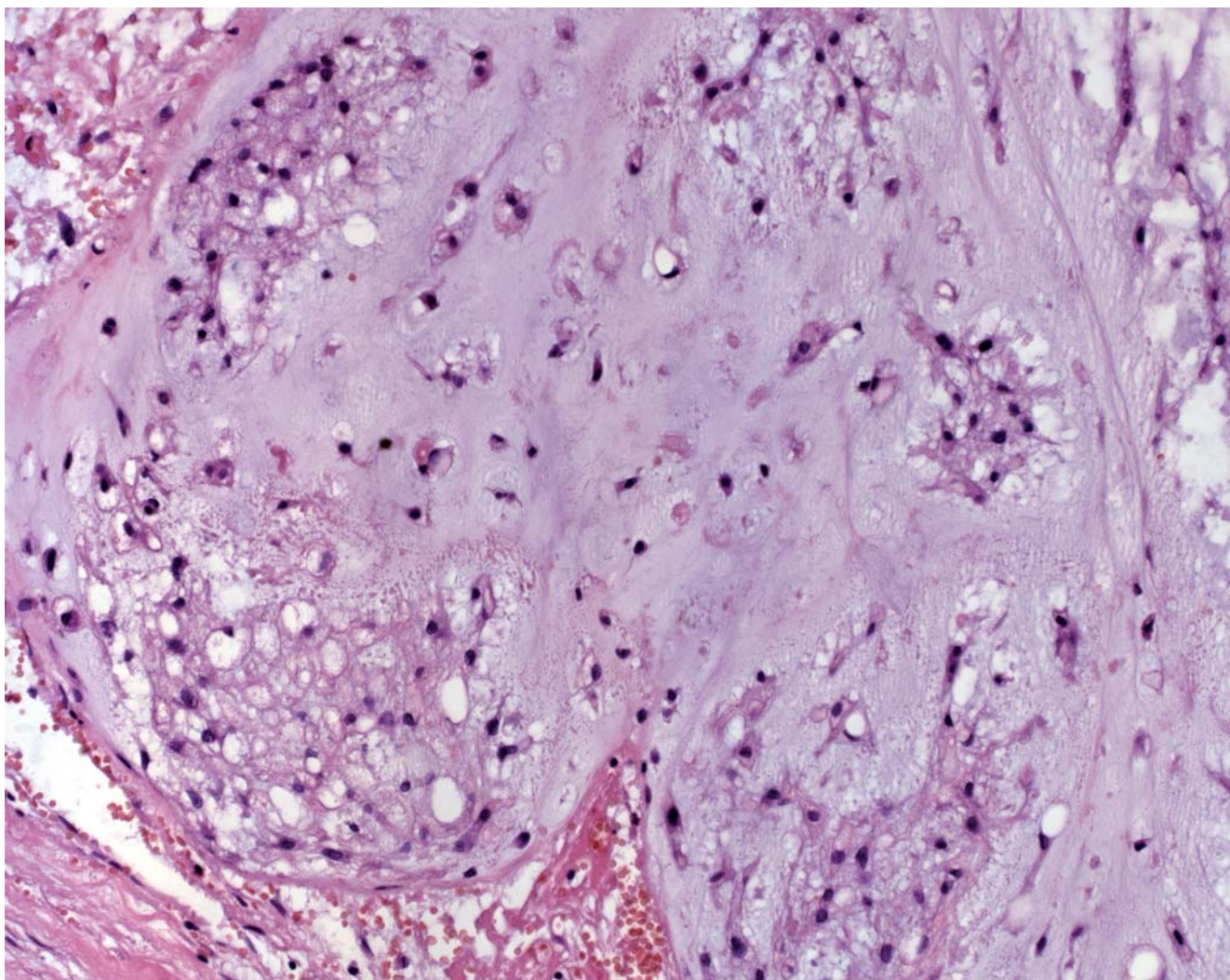
Struniak (chordoma)

Rzadko występuje u pacjentów poniżej 40 roku życia. Szczyt występowania struniaka przypada w 5 i 6 dekadzie życia. U mężczyzn występuje prawie dwa razy częściej niż u kobiet. Struniak jest najczęstszym pierwotnym złośliwym guzem kręgosłupa u dorosłych. Struniak występuje w strukturach kostnych linii środkowej ciała, obejmując podstawę czaszki i cały kręgosłup. W kręgosłupie kość krzyżowa jest najczęstszym miejscem jego występowania. W obrębie kręgosłupa szyjnego (kolejne miejsce występowania struniaka w kręgosłupie) guz diagnozowany jest cztery razy rzadziej niż w kości krzyżowej (40, 42).

Na przeglądowych zdjęciach rentgenowskich większość struniaków wykazuje przepuszczalną dla promieni X zmianę otoczoną sklerotycznym marginesem. Badanie KT uwidacznia guz przykręgosłupowy współistniejący z osteolitycznymi zmianami kostnymi. W obrazach MR obecny jest zwykle wysoki sygnał w czasie T2, jakkolwiek przy współistnieniu zmian włóknistych sygnał jest niski. W obrazach T1 ma miejsce zarówno hipo- i izointensywność sygnału. Wzmocnienie kontrastowe, po podaniu gadoliny jest różne (29, 40, 80, 86).

Celem operacji jest „en-bloc” usunięcie guza (5, 76). Jeżeli to nie jest możliwe stosuje się usunięcie guza wzdłuż pseudotorebki i stosuje się radioterapię. Całkowite usunięcie guza jest trudne, ale koreluje dodatnio z przedłużeniem okresu przeżycia (7). Napromieniowanie i reoperacja jest rozważana w przypadkach wznowy guza. Struniak nie jest wrażliwy na chemioterapię. Są podejmowane próby hamowania płytkowego czynnika wzrostu lekiem imatinib (została wykazana w struniakach nadekspresja receptora PDGRF) (40).

Struniaki powstają z pozostałości struny grzbietowej. Mikroskopowo nowotwór jest zbudowany z okrągłych lub wielokątnych komórek, które są balonowato rozdęte i posiadają silnie zwakuolizowaną cytoplazmę. Komórki te ułożone są w sznury lub małe gniazda zatopione w śluzowatym zrębie (ryc. 9). W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić chrzęstniaka oraz chrzęstniakomięsa-



Rycina 9. Struniak (H&E).

ka o niskim stopniu złośliwości (reakcje z białkiem S100 i keratyną) (26,40).

Szpiczak pojedynczy (solitary bone plasmacytoma)

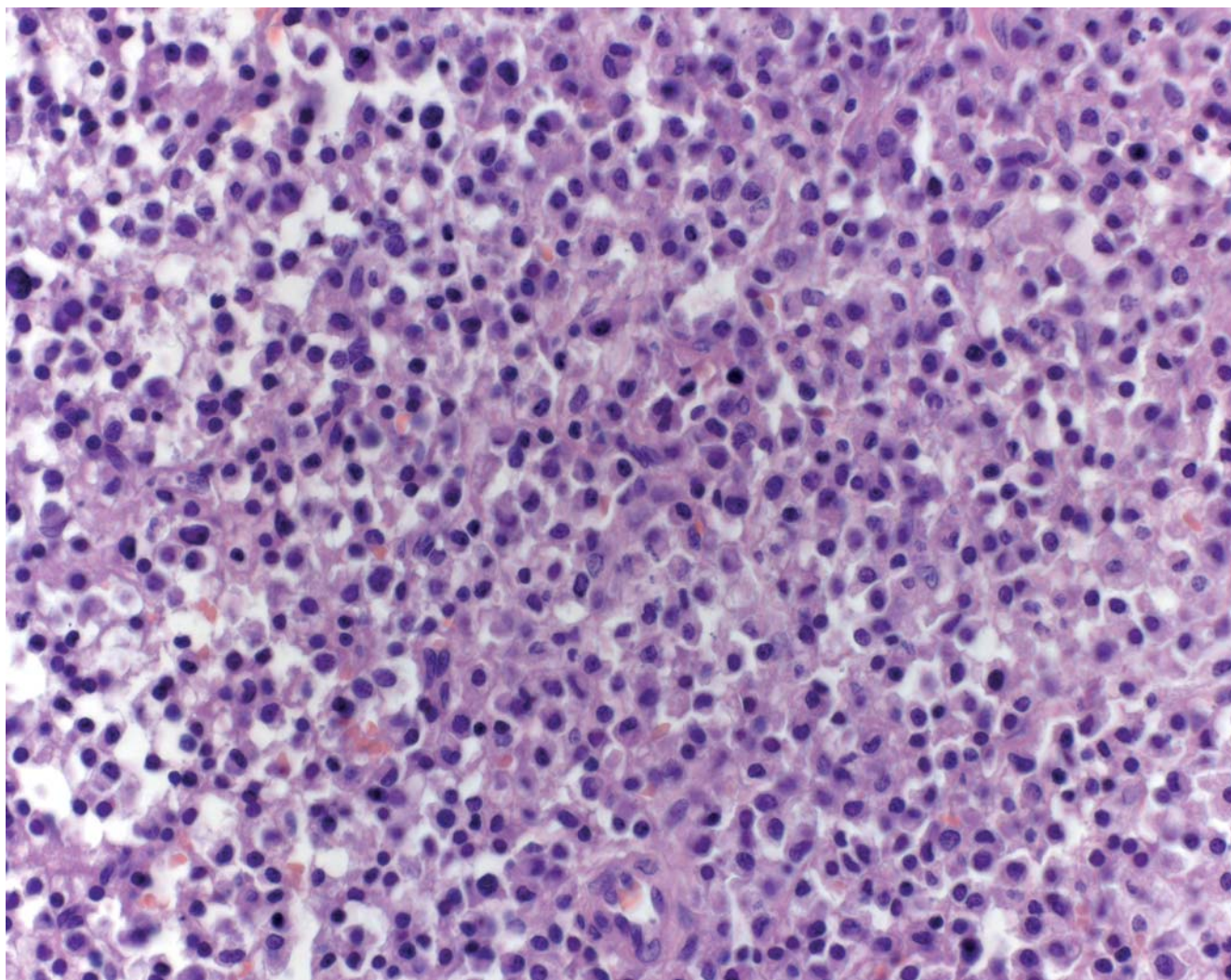
W szpiczaku szpik kostny jest nacieczony przez nowotworowe komórki plazmatyczne. Pojedynczy szpiczak reprezentuje tylko od 2% do 10% ogółu szpiczaków. Szpiczak pojedynczy występuje najczęściej w piątej i szóstej dekadzie życia. Mężczyźni przeważają w stosunku do kobiet (2:1, 3:1). Kręgosłupowe szpiczaki stanowią 50% wszystkich pojedynczych szpiczaków. Szpiczak zwykle zajmuje trzon kręgowy, prowadzi do złamania patologicznego, może być obecny w przestrzeni nadtwardówkowej. Zmiana taka może występować przez kilka lat jako izolowana, ale w niektórych przypadkach może dojść do rozwoju postaci uogólnionej (szpiczak mnogi). Uważa się, że szpiczak pojedynczy

reprezentuje wczesne stadium szpiczaka mnogiego (multiple myeloma) (9, 40, 55).

Kryteria pozwalające na rozpoznanie szpiczaka pojedynczego w kręgosłupie obejmują: pojedynczą zmianę w kości, mniej jak 10% komórek plazmatycznych w szpiku kostnym uzyskanym z biopsji talerza biodrowego lub mostka, w biopsji kręgu są ewidentne nowotworowe komórki plazmatyczne (40).

W badaniach radiologicznych zmiana jest dobrze ograniczona, ekspansywna i wygląda jak torbiel. W badaniu KT zmiana ma charakter osteolityczny ze sklerotycznym obrzeżem. W badaniach MR guz jest izointensywny, nieznacznie hiperintensywny w czasie T1 i hipointensywny w czasie T2, po podaniu kontrastu wykazuje słabe homogenne wzmocnienie (29, 40, 55).

Radioterapia w szpiczaku pojedynczym może być włączona przed leczeniem operacyjnym lub po operacji dekompresji i stabilizacji (3, 36). Rozważana jest



Rycina 10. Szpiczak (H&E).

też wertebro- i kyfoplastyka, u chorych z zagrażającym patologicznym złamaniem (90). Przeszczep szpiku i chemioterapia odgrywa dużą rolę (talidomid, bortezomib). Bifosfoniany stosowane są w przypadkach zmian osteolitycznych w celu zapobiegania postępującej destrukcji kości. Kortykosteroidy łagodzą dolegliwości bólowe i objawy neurologiczne. W szpiczaku pojedynczym rokowanie jest dobre. Przebieg choroby jest powolny, a średni okres przeżycia wynosi do 10 lat (40,55).

Badaniem histologicznym stwierdza się zespoły komórek nowotworowych upodabniających się do komórek plazmatycznych. Komórki nowotworowe są wyraźnie atypowe, wykazują niejednakowy stopień zróżnicowania. Komórki mogą być bardzo drobne, anaplastyczne lub duże a także wielojądrzaste. Jądra komórkowe są pleomorficzne, położone mimośrodkowo w cytoplazmie. Linijnie układająca się chromatyna jądrowa porównywana jest do obrazu szprych rowerowych lub tarczy

zegara. Cytoplazma barwi się zasadowo (ryc. 10). Reakcje immunohistochemiczne są konieczne dla potwierdzenia immunofenotypu i monoklonalności namnażających się komórek (26, 40).

Histiocytoza z komórek Langerhansa (Langerhans cell histiocytosis)

Histiocytoza z komórek Langerhansa (ziarniniak kwasochłonny) jest nieprawidłową proliferacją histiocytoz, która prowadzi do uszkodzenia struktur kostnych. Nie zostało dotychczas ostatecznie ustalone czy histiocytoza jest nowotworem czy procesem zapalnym. Klinicznie jest rozważana jako zmiana złośliwa, z uwagi na uporczywą miejscową nawrotowość. Głównie jest chorobą wieku dziecięcego. Zdecydowanie częściej dotyczy płci żeńskiej niż męskiej. 75% przypadków dotyczy kręgów szyjnych i piersiowych, a występowanie wielopoziomowe jest częste (23, 40)

W badaniach rentgenowskich stwierdzana jest osteolityczna destrukcja kręgu. Zwykle występuje znaczna kompresja trzonu kręgu z zachowaniem przestrzeni międzytrzonowej (vertebra plana). W badaniu MR stwierdza się niski sygnał z tkanki miękkiej obecnej przykręgosłupowo i w kanale kręgowym w obrazach T1 i heterogenne, wysoki sygnał w obrazach T2 zależnych. Obserwowane jest homogenne wzmocnienie kontrastowe (29, 40, 86).

Sposoby leczenia są różne: radioterapia, sterydy, interwencja operacyjna. Typowa jest samoistna stabilizacja objawów choroby, niekiedy z częściowym przywróceniem wysokości trzonu kręgowego (74).

W badaniu histologicznym stwierdza się występowanie licznych histiocyty (komórki Langerhansa) charakteryzujące się obecnością dość obszernej delikatnie eozynofilnej cytoplazmy i jąder zawierających pośrodkową bruzdę. Komórki Langerhansa są immunoreaktywne dla białka S-100 i CD1a. Utkanie ognisk ma charakter obfitej ziarniny w której oprócz histiocyty obecne są liczne eozynofile, limfocyty, komórki plazmatyczne i neutrofile. W ogniskach starszych w miarę gojenia postępuje włóknienie (26,40).

Torbiel tętniakowata kości (aneurysmal bone cyst)

Torbiel tętniakowata kości jest łagodnym ekspansywnym uszkodzeniem kości, charakteryzuje się obecnością małych i dużych przestrzeni jamistych wypełnionych krwią. Etiologia tego procesu jest niejasna. Torbiel tętniakowata może być spowodowana „błędnym kołem” w hemodynamice krążenia krwi w kości. Hemodynamiczne „błędne koło” może być wywołane przez uraz lub rozwój innej patologii która interferuje z odpływem żylnym z tego obszaru. Następuje wzrost ciśnienia żylnego i ma miejsce wzmożony napływ krwi do tego obszaru. Zmiana może powstać „de novo” lub może być wtórnym powikłaniem innych łagodnych lub złośliwych guzów kości, które ulegają krwotocznym zmianom torbielowatym (40, 67).

Torbiel tętniakowata stanowi 1% wszystkich pierwotnych guzów kości. 30% torbieli tętniakowatych występuje w kręgosłupie. W większości przypadków zmiana ta jest rozpoznawana przed 20 rokiem życia. W równym stopniu dotyczy płci męskiej i żeńskiej. Torbiele tętniakowate reprezentują 15% wszystkich pierwotnych guzów kostnych kręgosłupa. Występuje z równą częstością w odcinkach szyjnym, piersiowym i lędźwiowym kręgosłupa. Umiejscowiona jest w tylnych elementach kręgu (13, 60, 81).

W badaniach rtg i KT widoczna jest ekspansywna torbielowata masa porównywana do plastra miodu, bańki mydlanej w okolicy nasady łuku kręgu. Masa wrasta od nasady do trzonu kręgowego. Warstwa korowa kości jest

ścięńczała. Badanie MR wykazuje zrazikową budowę łuku kręgu z torbielowatymi przestrzeniami różnej wielkości i licznymi wewnętrznymi przegrodami. Badanie to może uwidaczniać wpuklanie się guza do kanału kręgowego i poziom płynu spowodowany krwawieniami wewnątrz torbieli (29, 67, 81).

Leczeniem z wyboru jest operacja. W przypadkach operacji nieradykalnej może być obserwowana wznowa procesu chorobowego (13, 40, 60, 67).

W obrazie histologicznym torbiel tętniakowata kości zawiera liczne wypełnione krwią jamiste przestrzenie porozdzielane włóknistymi przegrodami. Jamy nie posiadają wyściółki śródbłonkowej. Włókniste przegrody zbudowane są z proliferujących fibroblastów tworzących zrąb łącznotkankowy. W jego obrębie stwierdza się często liczne komórki wielojądrowe ołbrzymie, fagocyty obciążone hemosyderyną jak i obecność reaktywnych ognisk kostnienia (26, 40).

Dysplazja włóknista (fibrous dysplasia)

Dysplazja kości włóknista charakteryzuje się metalastycznym zastąpieniem szpikowego składnika kości przez tkankę włóknistą, której towarzyszy nieregularne formowanie się osteoidu (postać monoostotyczna w 70%-80%). Rzadziej proces dotyczy kilku kości (postać polioostotyczna w 20%-30%). W postaci monoostotycznej częściej zajęte są kości długie, a postać polioostotyczna obejmuje osiowe części szkieletu kostnego. W dysplazji włóknistej mogą występować objawy dotyczące dysfunkcji innych narządów: OUN, narządów wydzielania wewnętrznego, skóry (40).

Choroba zwykle występuje w pierwszych dwóch dekadach życia. Jakkolwiek dysplazja stanowi w przybliżeniu 7% łagodnych guzów kości, to występowanie jej w kręgosłupie jest sporadyczne. Większość przypadków polioostotycznej formy dysplazji dotyczącej kręgosłupa obejmuje również kości kończyn (26, 40).

W obrazie radiologicznym lityczne i sklerotyczne ekspansywne zmiany występują w nasadach łuków i trzonach kręgowych (29).

W przypadkach wystąpienia objawów neurologicznych, niestabilności kręgosłupa konieczne jest leczenie operacyjne (40).

W obrazie histologicznym zmiana jest złożona z komponenty włóknistej i kostnej, obecnej w różnych proporcjach. Składową włóknistą tworzą delikatne, wrzecionowate komórki tkanki łącznej włóknistej o niskim indeksie mitotycznym, wirowato skręcone i ubogo unaczynione. Komponenta kostna obejmuje nieregularne, krzywoliniennie przebiegające beleczki kostnawe. Ponadto mogą współwystępować komórki piankowe, wielojądrowe komórki ołbrzymie, torbiele tętniakowate i zmiany śluzowate które są traktowane jako zmiany wtórne (26).

Inne guzy pierwotne kości: chrząstniak zarodkowy (4), włókniak chrzęstno-śluzowy (6), łagodny włókniak histiocytarny i desmoplastyczny (43, 47), naczyniakiomięsak (53, 91), mięśniak gładkokomórkowy i mięśniakiomięsak gładkokomórkowy (1, 30), tłuszczakomięsak (49), śródkostny nerwiak osłonkowy (31), chrząstniakowatość maziówki (22), choroba Erdheima-Chester (25) występują w kręgosłupie sporadycznie i przedstawiane są w piśmiennictwie jako doniesienia kazuistyczne.

Piśmiennictwo

- Alessi G., Lemmerling M., Vereecken L., De Waele L.: Benign metastasizing leiomyoma to skull base and spine: a report of two cases. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2003, 105, 170-174
- Amritanand R., Venkatesh K., Cherian R., Shah A., Sundararaj G.D.: Telangiectatic osteosarcoma of the spine: a case report. *Eur. Spine J.* 2008, 17 Suppl. 2, S342-346
- Astolfi S., Scaramuzzo L., Logroscino C.A.: A minimally invasive surgical treatment possibility of osteolytic vertebral collapse in multiple myeloma. *Eur. Spine J.* 2009, 18 Suppl 1, 115-121
- Attar A., Ugaur H.C., Cagalar S., Erdogan A., Ozdemir N.: Chondroblastoma of the thoracic vertebra. *J. Clin. Neurosci.* 2001, 8, 59-60
- Bailey Ch. S., Fisher Ch.G., Boyd M.C., Dvorak M.F.S.: En bloc marginal excision of a multilevel cervical chordoma. Case report. *J. Neurosurg. Spine* 2006, 4, 409-414
- Bala A., Robbins P., Knuckey N., Wong G., Lee G.: Spinal chondromyxoid fibroma of C2. *J. Clin. Neurosc.* 2006, 13, 140-146
- Barrenechea I.J., Perin N.I., Triana A., Lesser J., Costantino P., Sen Ch.: Surgical management of chordomas of the cervical spine. *J. Neurosurg. Spine* 2007, 6, 398-406
- Berry M., Mankin H., Gebhardt M., Rosenberg A., Hornicek F.: Osteoblastoma: a 30-year study of 99 cases. *J. Surg. Oncol.* 2008, 98, 179-83
- Bilsky M.H., Azeem S.: Multiple myeloma: primary bone tumor with systemic manifestations. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2008, 19, 31-40
- Bohinski R.J., Rhines L.D.: Principles and techniques of en bloc vertebrectomy for bone tumors of the thoracolumbar spine: an overview. *Neurosurg. Focus* 2003, 15, Article 7, 1-6
- Boriani S., Weinstein J.N., Biagini R.: Spine update: primary bone tumors of the spine: terminology and surgical staging. *Spine* 1997, 22, 1036-1044
- Bridwell K.H., Jenny A.B., Saul T., Rich K.M., Grubb R.L.: Posterior segmental spinal instrumentation (PSSI) with posterolateral decompression and debulking for metastatic thoracic and lumbar spine disease. Limitations of the technique. *Spine* 1988, 13, 1383-1394
- Burch S., Hu S., Berven S.: Aneurysmal bone cysts of the spine. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2008, 19, 41-47
- Cahill D.W., Kumar R.: Palliative subtotal vertebrectomy with anterior and posterior reconstruction via a single posterior approach. *J. Neurosurg. (Spine)* 1999, 90, 42-47
- Chi J.H., Acosta F.L.Jr., Aryan H.E., Chou D., Ames Ch.P.: Partial spondylectomy: Modification for lateralized malignant spinal column tumors of the cervical or lumbosacral spine. *Operative Technique. J. Clin. Neurosc.* 2008, 15, 43-48
- Chou D., Wang V.: Two-level en bloc spondylectomy for osteosarcoma at the cervicothoracic junction. *J Clin Neurosci.* 2009, 16, 698-700
- DeLaney T.F., Liebsch N.J., Pedlow F.X., Adams J., Dean S., Yeap B.Y., Mc Manus P., Rosenberg A.E., Nielsen G.P., Harmon D.C., Spiro I.J., Raskin K.A., Suit H.D., Yoon S.S., Hornicek F.J.: Phase II study of high-dose photon/proton radiotherapy in the management of spine sarcomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009, 74, 732-739
- Denaro V., Denaro L., Papalia R., Marinozzi A., Di Martino A.: Surgical management of cervical spine osteoblastomas. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2007, 455, 190-195
- Dogan S., Lekovic G.P., Theodore N., Horn E.M., Eschbacher J., Reke H.L.: Primary thoracolumbar Ewing's sarcoma presenting as isolated epidural mass. *The Spine J.* 2009, 9, E9-E14
- Domisse G.F.: The blood supply of the spinal cord. A critical vascular zone in spinal surgery. *J. Bone Joint Surg.* 1974, 56 (B), 225-235
- Donthineni R., Boriani L., Ofluoglu O., Bandiera S.: Metastatic behaviour of giant cell tumour of the spine. *Int. Orthop.* 2009, 33, 497-501
- Doward D.A., Troxell M.L., Fredericson M.: Synovial Chondromatosis in an Elite Cyclist: A Case Report. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2006, 87, 860-865
- Drevelgas A., Chourmouzi D., Boulogianni G.: Sofroniadis I.: Imaging of primary bone tumors of the spine. *Eur. Radiol.* 2003, 13, 1859-1871
- Enneking W.F., Spainer S.S., Goodman M.A.: A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcomas. *Clin. Orthop.* 1980, 153, 106-120
- Eyigör S., Kirazlı Y., MD, Memis A., Basdemir G.: Erdheim-Chester Disease: The Effect of Bisphosphonate Treatment. A Case Report. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2005, 86, 1053-1057
- Fletcher Ch.D.M., Unni K.K., Mertens F.: Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press. Lyon 2002
- Hańtek J., Hańtek I., Baranowski P., Rud A., Rzeźnicki J., Brzezińska B.: Rola chirurgii w kompleksowym leczeniu nowotworów kręgosłupa. *Neur. Neurochir. Pol.* 1998, 32, 1147-1164
- Hasegawa K., Ogose A., Kobayashi H., Morita T., Yasuharu H.: Simultaneous anterior - posterior approach for excision of malignant paraspinal tumor and subsequent reconstruction. Technical note. *J. Neurosurg. (Spine)* 1999, 91, 236-264
- Hosten N., Liebig T.: Computertomographie von Kopf und Wirbelsäule. Georg Thime Verlag. Stuttgart, New York. 2007, 394-430
- Ido K., Matsuoka H., Yoshida M., Urushidani H.: Paraparesis due to spinal leiomyosarcoma lesion in the thoracic spine accompanied by two leiomyosarcoma lesions in the back and the thigh over an interval of 4 years. *J. Clin. Neurosc.* 2002, 9, 325-328
- Inaoka T., Takahashi K., Hanaoka H., Aburano T., Tokusahi Y., Matsuno T., Sugimoto H., Furuse M.: Paravertebral neurinoma associated with aggressive intervertebral extension. *Skeletal Radiol.* 2001, 30, 286-289
- Jankowski R., Nowak S., Żukiel R., Stachowska-Tomczak B.: Nowotwory pierwotne kręgosłupa. *Neur. Neurochir. Pol.* 1998, 32, 1119-1129
- Jankowski R., Szymaś J., Żukiel R., Nowak S., Tokarz F.: Guz olbrzymiokomórkowy kręgosłupa. *Neur. Neurochir. Pol.* 1994, 28, 557-566
- Jankowski R.: Guzy nowotworowe i nienowotworowe kręgosłupa w aspekcie neurochirurgicznym. Praca Doktorska. Poznań 1991
- Jarmundowicz W.: Pierwotne guzy kręgosłupa. *Valetudinaria. Postępy Med. Klin. Woj.* 2001, (6), 1-2, 19-28.
- Jin R., Rock J., Jin J.Y., Janakiraman N., Kim J.H., Movsas B., Ryu S.: Single fraction spine radiosurgery for myeloma epidural spinal cord compression. *J. Exp. Ther. Oncol* 2009, 8, 35-41

37. Junming M., Cheng Y., Dong C., Jianru X., Xinghai Y., Quan H., Wei Z., Mesong Y., Dapeng F., Wen Y., Bin N., Lianshun J., Huimin L.: Giant cell tumor of the cervical spine: a series of 22 cases and outcomes. *Spine* 2008, 33, 280-288
38. Kan P., Schmidt M.H.: Osteoid osteoma and osteoblastoma of the spine. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2008, 19, 65-70
39. Kelley S.P., Ashford R.U., Rao A.S., Dickson R.A.: Primary bone tumours of the spine: a 42-year survey from the Leeds Regional Bone Tumour Registry. *Eur. Spine J.* 2007, 16, 405-409
40. Kim D.H., Chang U.K., Kim S.H., Bilsky M.H.: Tumors of the Spine. Saunders Elsevier. Philadelphia 2008
41. Kiroglu Y., Benek B., Yagci B., Cirak B., Tahta K.: Spinal cord compression caused by vertebral hemangioma being symptomatic during pregnancy. *Surg. Neurol.* 2009, 71, 487-492
42. Knoeller S.M., Uhl M., Gahr N., Adler C.P., Herget G.W.: Differential diagnosis of primary malignant bone tumors in the spine and sacrum. The radiological and clinical spectrum: minireview. *Neoplasma* 2008, 55, 16-22
43. Kong K.Y., Kang H.S., Jung H. W., Kim J.J., Lee C.K.: MR findings of desmoplastic fibroma of the spine. A case report. *Acta Radiol.* 2000, 4, 189-191
44. Kostuik J.P.: Surgical approaches to the thoracic and thoracolumbar spine. W: *The Adult Spine Principles and Practice*. Red.: J.W. Frymoyer, Raven Press Ltd., New York 1991, 1243-1266
45. Kostuik J. P., Errico T.J., Gleason T.F., Errico C.C.: Spinal stabilization of vertebral column tumors. *Spine* 1988, 13, 250-256
46. Kropczyński G., Gabriel A., Kusz D., Ryś J., Miszczyk L., Paściak M.: Influence of the type of neoplasm and treatment on the survival of patients with malignant spinal tumours. *Ortop. Traumatol. Rehabil.* 2009, 11, 27-36
47. Kuruvath S., O'Donovan D., Aspoas A.R., David K.M.: Benign fibrous histiocytoma of the thoracic spine. *J. Neurosurg. Spine* 2006, 4, 260-264
48. Lesoin F., Rousseaux M., Lozes G., Villette L., Clarisse J., Pruvo J.P., Jomin M.: Posterolateral approach to tumours of the dorsolumbar spine. *Acta Neurochir.* 1986, 81, 40-44
49. Lmejati M., Loqa Ch., Haddi M., Hakkou M., BenAli S.A.: Primary liposarcoma of the lumbar spine. Case report. *Joint Bone Spine* 2008, 75, 482-485
50. Luther N., Bilsky M.H., Härtl R.: Giant cell tumor of the spine. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2008, 19, 49-55
51. Łukawski S., Kucharczyk W., Milecki M.: Osteosarcoma of the lumbar spine-a case report. *Chir. Narządów Ruchu Ortop. Pol.* 2005, 70, 447-450
52. Maciejczak A., Radek A.: Łagodne nowotwory kręgosłupa – wyniki leczenia i aspekty kliniczne. *Neur. Neurochir. Pol.*, 1993, 27, 211-220
53. Marthya A., Patinharayil G., Puthuezeth K., Kumar A., Kumaran Ch.M.: Multicentric epithelioid angiosarcoma of the spine: a case report of a rare bone tumor. *Spine J.* 2007, 7, 716-719
54. McAfee P.C., Zdeblick T.A.: Tumors of the thoracic and lumbar spine: Surgical treatment via the anterior approach. *J. Spine Disord.* 1989, 2, 145-154
55. Miyakoshi N., Shimada Y., Suzuki T., Hongo M., Itoi E.: Magnetic resonance imaging of spinal involvement by hematopoietic malignancies requiring surgical decompression. *J. Orthop. Sci.* 2003, 8, 207-212
56. Nishida K., Doita M., Kawahara N., Tomita K., Kurosaka M.: Total en bloc spondylectomy in the treatment of aggressive osteoblastoma of the thoracic spine. *Orthopedics* 2008, 31, 403-409
57. Onesti S.T., Ashkenazi A., Michelsen W.J.: Transparaspinal exposure of dumbbell tumors of the spine. Report of two cases. *J. Neurosurg.* 1998, 88, 106-110
58. Pailas J.E., Allicz B., Pellet W.: Primary and secondary tumors of the spine. W: *Handbook of Clinical Neurology*. Red.: P.J. Vinken, G.W. Bruyn, North-Holland Publishing Company Amsterdam, Oxford, 1976, 20, 19-54
59. Pastushyn A.I., Slin'ko E.I., Gyl'nara M. Mirzoyeva G.M.: Vertebral Hemangiomas: Diagnosis, Management, Natural History and Clinicopathological Correlates in 86 Patients. *Surg. Neurol.* 1998, 50, 535-547
60. Pennekamp W., Peters S., Schinkel C., Kuhn C., Nicolas V., Muhr G., Frangen T.M.: Aneurysmal bone cyst of the cervical spine. *Eur Radiol.* 2008, 18, 2356-2360
61. Pommersheim W.J., Chew F.S.: Imaging, Diagnosis, and Staging of Bone Tumors: A Primer. *Semin. Roentgenol.* 2004, 39, 361-372
62. Rao G., Suki D., Chakrabarti I., Feiz-Erfan I., Mody M.G., Mccutcheon I.E., Gokaslan Z., Patel S., Rhines L.D.: Surgical management of primary and metastatic sarcoma of the mobile spine. *J. Neurosurg. Spine* 2008, 9, 120-128
63. Rodallec M.H., Feydy A., Larousserie F., Anract P., Campagna R., Babinet A., Zins M., Drapé J.L.: Diagnostic imaging of solitary tumors of the spine: what to do and say. *Radiographics* 2008, 28, 1019-1041
64. Röllinghoff M., Koriller M., Sobottke R., Delank K.S., Eysel P.: Dorsal corporectomy in a Ewing sarcoma situated in the pedicle of the L5 vertebral body. *Zentralbl. Neurochir.* 2008, 69, 200-203
65. Rudnick J., Stern M.: Symptomatic Thoracic Vertebral Hemangioma. A Case Report and Literature Review. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2004, 85, 1544-1547
66. Saccomanni B.: Osteoid osteoma and osteoblastoma of the spine: a review of the literature. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2009, 2, 65-67
67. Saccomanni B.: Aneurysmal bone cyst of spine: a review of literature. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2008, 128, 1145-1147
68. Samartzis D., Foster W. C., Padgett D., Shen F.H.: Giant cell tumor of the lumbar spine: operative management via spondylectomy and short-segment, 3-column reconstruction with pedicle recreation. *Surg. Neurol.* 2008, 69, 138-142
69. Samdani A., Torre-Healy A., Chou D., Cahill A.M., Storm P.B.: Treatment of osteoblastoma at C7: a multidisciplinary approach. A case report and review of the literature. *Eur. Spine J.* 2009, 18 Suppl 2, 196-200
70. Sansur C.H.A., Pouratian N., Dumont A.S., Schiff D., Shaffrey Ch.I., Shaffrey M. E.: Spinal-cord neoplasms-primary tumours of the bony spine and adjacent soft tissues. Part II. *Lancet Oncol.* 2007, 8, 137-47
71. Sapkas G., Efsthopoulos N.E., Papadakis M.: Undiagnosed osteoid osteoma of the spine presenting as painful scoliosis from adolescence to adulthood: a case report. *Scoliosis* 2009, 27, 4-9
72. Shimada Y., Hongo M., Miyakoshi N., Kasukawa Y., Ando S., Itoi E., Abe E.: Giant cell tumor of fifth lumbar vertebrae: two case reports and review of the literature. *Spine J.* 2007, 7, 499-505
73. Siegal T., Robin G., Robin G., Lubetzki - Korn J., Fuks Z.: Anterior decompression of the spine for metastatic epidural cord compression: A promising avenue of therapy? *Ann. Neurol.*, 1982, 11, 28-34
74. Simmons E.D., Zheng Y.: Vertebral tumors: surgical versus nonsurgical treatment. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2006, 443, 233-247
75. Srikantha U., Bhagavathula I.D., Satyanarayana S., Somanna S., Chandramouli B.A.: Spinal osteochondroma: spectrum of a rare disease. *J. Neurosurg. Spine* 2008, 8, 561-566

-
76. Suchomel P., Buchvald P., Barsa P., Froehlich R., Choutka O., Krejzar Z., Sourkova P., Endrych L., Dzan L.: Single-stage total C-2 intralesional spondylectomy for chordoma with three-column reconstruction. Technical note. *J. Neurosurg. Spine* 2007, 6, 611-618
77. Sundaresan N., Rosen G., Boriani S.: Primary malignant tumors of the spine. *Orthop. Clin. North. Am.* 2009, 40, 21-36
78. Sundaresan N., Steinberger A.A., Moore F., Sachdev V.P., Krol G., Hough L., Kelliher K.: Indications and results of combined anterior - posterior approaches for spine tumor surgery. *J. Neurosurg.* 1996, 85, 438-446
79. Sundaresan N., Galicich J.H., Lane J.M., Bains M.S., McCormack P.: Treatment of neoplastic epidural cord compression by vertebral body resection and stabilization. *J. Neurosurg.* 1985, 63, 676-684
80. Theodorou D.J., Theodorou S.J., Sartoris D.J.: An imaging overview of primary tumors of the spine: part 2. Malignant tumors. *Clin. Imag.* 2008, 32, 204-211
81. Tokarz F., Jankowski R., Żukiel R., Nowak S.: Torbiele tętniakowate czaszki i kręgosłupa leczone operacyjnie. *Neur. Neurochir. Pol.* 1993, 27, 533-430
82. Trojanowski T., Kamiński S., Janczarek M., Trojanowska M.: Methylmethacrylate embolisation and stabilization of vertebral haemangioma. *Zbl. Neurochir.* 1998, (Suppl.), 154
83. Turner P.L., Prince H.G., Webb J.K., Sokal M.P. J.W.: Surgery for malignant extradural tumours of the spine. *J. Bone Joint Surg.* 1988, 70 (B), 451-456
84. Van Goethem J.W.M., Van den Hauwe L., Özsarlak Ö., De Schepper A.M.A., Parizel P.M.: Spinal tumors. *Europ. J. Radiol.* 2004, 50, 159-176
85. Vaughan J.J., Winter R.B., Lonstein J.E.: Non-Hodgkin Lymphoma of the Spine. A report of three cases with the minimum ten-year follow-up. *J. Bone Joint Surg.* 1998, 80-A, 104-110
86. Vidal J.A., Murphey M.D.: Primary tumors of the osseous spine. *Magn. Reson. Imaging. Clin. N. Am.* 2007, 15, 239-255
87. Wang V.Y., Potts M., Chou D.: Sarcoma and the spinal column. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2008, 19, 71-80
88. Weinstein J.N.: Surgical approach to spine tumors. *Orthopedics* 1989, 12, 897-905
89. Yoshioka K., Kawallara N., Murakami H., Demura S., Kawaguchi M., Oda M., Matsumoto I., Tomita K.: Cervicothoracic giant cell tumor expanding into the superior mediastinum: total excision by combined anterior-posterior approach. *Orthopedics* 2009, 32, 531- 538
90. Zapałowicz K., Radek A., Błaszczuk B., Żelechowski J., Judycki A., Łyczak P.: Przechłonna plastyka kręgów. Wskazania, technika i możliwości. *Neur. Neurochir. Pol.* 2001, 35, 159-167
91. Zileli M., Kilincer C., Ersahin Y., Cagli S.: Primary tumors of the cervical spine: a retrospective review of 35 surgically managed cases. *Spine J.* 2007, 7, 165-173

Adres do korespondencji:

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

Zespół Wallenberga u chorego z rozwarstwieniem tętnicy kręgowej

Wallenberg syndrome after dissection of the vertebral artery

Jarosław Wronka¹, Mieczysław Krawczyk¹, Robert Juszkat^{2,3}, Piotr Sosnowski^{3,4}

¹ z Oddziału Neurologii, NZOZ Centrum Medyczne HCP
kierownik: dr Mieczysław Krawczyk

² z Pracowni Angio, NZOZ Wielkopolskie Centrum Medyczne
kierownik: dr hab. med. Robert Juszkat

³ z Zakładu Radiologii Klinicznej UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: dr hab. med. Piotr Sosnowski

⁴ z Pracowni Rezonansu Magnetycznego, NZOZ Wielkopolskie Centrum Medyczne
kierownik: dr hab. med. Piotr Sosnowski

Streszczenie

Chory 33-letni został przyjęty w trybie pilnym w ostro przebiegającym obrazie zespołu Wallenberga, po zasłabnięciu, z silnymi zawrotami i bólami głowy po lewej stronie. W wywiadzie amatorsko uprawiane sporty ekstremalne. Badanie tomografii komputerowej głowy nie wykazało zmian, badanie rezonansu magnetycznego wykazało obecność ogniska niedokrwiennego w tylnobocznej części opuszki lewej. Na podstawie angio-MR oraz angiografii DSA postawiono diagnozę: rozwarstwienie tętnicy kręgowej. Chory leczony zachowawczo. Po kilkunastu dniach uzyskano istotną poprawę kliniczną z wycofaniem się prawie wszystkich objawów pniowych. Po 2 miesiącach chory powrócił do pracy zawodowej.

Summary

A 33-year-old patient was admitted emergently to the hospital due to acute Wallenberg syndrome, after fainting, with dizziness and headache on the left side. The patient did extreme sport unprofessionally. CT scan of the head did not reveal any change. MRI revealed focal ischemic lesion in the postero-lateral part of the left bulb. On the basis of the angio-MR and digital subtraction angiography (DSA), the diagnosis of the vertebral artery dissection was made. The patient was treated conservatively. After several days, the patient improved and almost all symptoms resolved. After 2 months, the patient went back to work.

Słowa kluczowe: zespół Wallenberga, rozwarstwienie tętnicy kręgowej

Key words: Wallenberg syndrome, dissection of the vertebral artery

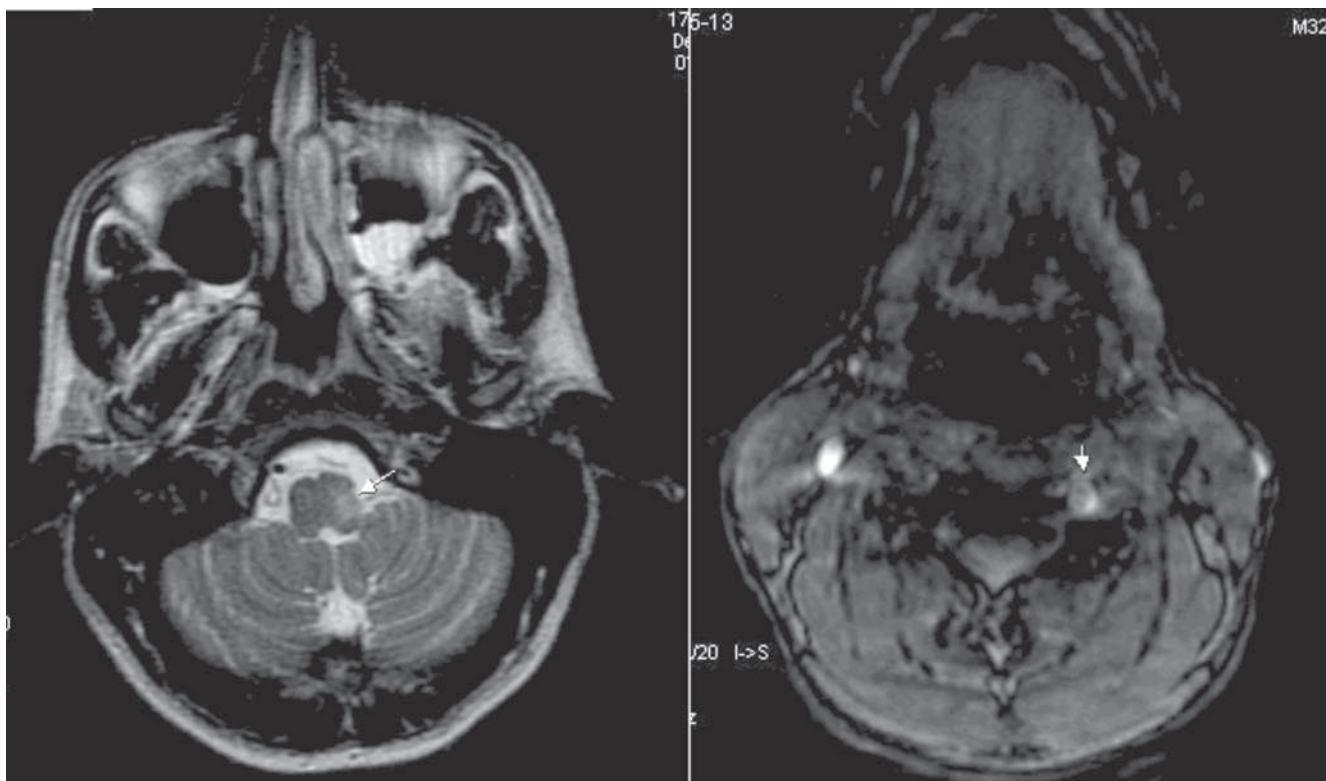
Wstęp

Najczęstszy zespół naprzemienny pnia mózgu, tzw. zespół boczny opuszki, znany bardziej jako zespół Wallenberga, to jednocześnie najbogatsza klinicznie postać niedokrwiennego uszkodzenia pnia mózgu, nierzadko z zajęciem mózdzku. Schorzenie przedstawione zostało po raz pierwszy w 1808 r. na spotkaniu Société médico-chirurgicale de Genève jako przypadek własnej choroby przez szwajcarskiego lekarza Gaspard Viesseux (13). Zespół później opisany klinicznie (1985 r.) (15) i neuropatologicznie (1901 r.) (16) przez Adolfa Wallenberga, przyjął nazwę od tego urodzonego w Starogardzie Gdańskim wybitnego internisty i neurologa.

Przyczyną wystąpienia zespołu Wallenberga jest najczęściej zamknięcie (wskutek zakrzepu lub zatoru) tętnicy tylnej dolnej mózdzku, jej drobnych gałęzi lub samej tętnicy kręgowej. Do zaburzeń przepływu w obrębie tej ostatniej, zwłaszcza w populacji młodszych pacjentów, dochodzi m.in. w przebiegu rozwarstwienia ściany tętnicy, niezwykle istotnej, choć wciąż mało docenianej patologii naczyniowej (2, 8).

Opis przypadku

Chory 33-letni został przyjęty w trybie pilnym w ostro przebiegającym obrazie zespołu Wallenberga, po zasłabnięciu, z silnymi zawrotami i bólami głowy po lewej stronie. W wywiadzie zwracały uwagę amatorsko



Rycina 1. Badanie MR: a) obraz T2-zależny: ognisko wysokiego sygnału o charakterze niedokrwiennym w tylnio-lewobocznej części opuszki lewej (strzałka), b) sekwencje GRE TOF: cechy rozwarstwienia ściany lewej t. kręgowej z brakiem przepływu dogłowego w kanale fałszywym (strzałka) i biegnącym obwodowo wąskim kanałem prawdziwym



Rycina 2. Angio MR Odcinkowe przewężenie światła rozwarstwionej lewej t. kręgowej (strzałka).

uprawiane sporty ekstremalne - skok na bungee, zjazdy rowerem po stromych stokach górskich (downhill), od ok. kilku tygodni przed hospitalizacją skargi na bóle kręgosłupa szyjnego. Przeprowadzono badania dodatkowe: tomografia komputerowa (KT) głowy nie wykazała zmian, rezonans magnetyczny (MR) głowy ujawnił obecność ogniska niedokrwiennego w tylnio-bocznej części opuszki lewej (ryc. 1). Wykonano ponadto angio-MR (ryc. 2) oraz cyfrową angiografię subtrakcyjną (DSA) (ryc. 3a,b). Radiologiczny obraz przemawiał za rozwarstwieniem tętnicy kręgowej lewej oraz hipoplazją prawej tętnicy kręgowej. Zastosowano leczenie zachowawcze - farmakoterapię, w początkowym okresie karmienie i pojenie sondą dożołądkową, rehabilitację. Po kilkunastu dniach uzyskano istotną poprawę kliniczną z wycofaniem się prawie wszystkich objawów pniowych. Pacjent został wypisany w stanie ogólnym dobrym, samodzielnie chodzący, z powrotem funkcji mowy, fonii i połykania. Po ok. dwumiesięcznym okresie rekonwalescencji powrócił do pracy zawodowej.

Omówienie

Rozwarstwienie tętnicy definiowane jest jako odwarstwienie błony wewnętrznej naczynia od błony środkowej, rzadziej błony środkowej od przydanki, przy czym separacjom tym najczęściej towarzyszy śródścienny



Rycina 3 a,b. Cyfrowa angiografia subtrakcyjna (DSA) tętnicy kręgowej. Rozwarstwienie tętnicy kręgowej

krwotok oraz zwężenie prawdziwego światła naczynia (3, 10). Wytworzenia kanału fałszywego oraz związane z tym przerwanie ciągłości śródbłonna sprzyja powstawaniu skrzepliny, która następnie może stać się źródłem zatorów w naczyniach dystalnych, co w konsekwencji może prowadzić do niedokrwienia tkanek przez nie zaopatrywanych (9).

Pomimo że rozwarstwienie tętnicy kręgowej (vertebral artery dissection, VAD) stanowi 0,4% do 2,5% wszystkich przypadków incydentów mózgowo-naczyniowych (4), odpowiada aż za 4% udarów niedokrwiniennych u pacjentów poniżej 45 roku życia oraz za 14% udarów dolnych partii pnia mózgu (4).

Obraz kliniczny VAD może przebiegać wielorako i obejmuje udar niedokrwinienny, silny ból karku, ból głowy oraz porażenia nerwów czaszkowych VI-X (1, 6, 15). W przypadku, gdy w wyniku VAD dojdzie do pęknięcia naczynia, może dojść do krwotoku podpajęczynówkowe-

go (SAH) (6). Przejściowa śpiączka lub utrata przytomności (1-24 godzin) występuje u 26-33% chorych (7, 11).

Bierze się pod uwagę istnienie dwóch mechanizmów odpowiedzialnych za obraz kliniczny spontanicznego VAD. Sugeruje się, że rozwarstwienie objawiające się niedokrwieniem jest spowodowane rozwarstwieniem pomiędzy blaszką sprężystą wewnętrzną i błoną środkową. Blaszka sprężysta wewnętrzną wpukła się do światła naczynia dając w rezultacie jego zwężenie lub zamknięcie. Z drugiej strony, rozwarstwienie w obrębie błony środkowej lub przydanki może prowadzić do przerwania ciągłości całej ściany naczynia i w konsekwencji krwawienia (6).

Najczęstsze czynniki zwiększające ryzyko VAD to nadciśnienie tętnicze i dysplazja włóknisto-mięśniowa. Ponadto do przyczyn rozwarstwienia zalicza się urazy mechaniczne wywołane przez czynniki zewnętrzne, trywialne urazy, np. nagły zwrot czy przygięcie lub odgięcie głowy, w tym zabiegi chiropraktyczne, arteriopatie w przebiegu różnych schorzeń (w tym chorób układowych): zespół Ehlersa-Danlosa t.IV, zespół Marfana, torbielowata martwica błony środkowej, reumatoidalne zapalenie stawów, migrena, stosowanie środków antykoncepcyjnych (8, 17). Dochodzi także do rozwarstwień spontanicznych (8). W prezentowanym przypadku doszło

prawdopodobnie do rozwarstwienia spontanicznego, nie można jednak wykluczyć tła urazowego, zważywszy na uprawiane przez chorego sporty ekstremalne. Skoki na bungee mogą być przyczyną dużych i gwałtownych obciążeń dla kręgosłupa szyjnego, co z kolei może skutkować VAD.

Pytanie, czy VAD leczyć zachowawczo czy chirurgicznie lub wewnątrznaczyniowo nadal pozostaje otwarte. Jak dotąd, nie ma standardów postępowania w przypadku VAD. W przypadku pękniętego VAD leczenie ma na celu zapobieżenie krwawieniu nawrotowemu, które w 70% pojawia się już w pierwszej dobie od pierwotnego krwawienia, natomiast 80% w pierwszym tygodniu i jest złym czynnikiem rokowniczym (11). Zarówno leczenie chirurgiczne jak i wewnątrznaczyniowe w ostrym stanie obarczone jest wysokim odsetkiem powikłań - odpowiednio 31,3% i 27% (5, 11). Jednak w przypadku niepękniętego VAD, objawiającego się incydentami niedokrwiennymi, leczenie zachowawcze jest wystarczające. U opisywanego chorego, zastosowano farmakoterapię, a następnie rehabilitację z dobrym skutkiem. Po kilkunastu dniach uzyskano istotną poprawę kliniczną z wycofaniem się prawie wszystkich objawów pniowych. Po ok. dwumiesięcznym okresie rekonwalescencji pacjent powrócił do pracy zawodowej.

W leczeniu zachowawczym nacisk kładzie się na kontrolę ciśnienia tętniczego krwi oraz na hamowanie funkcji agregacyjnej płytek krwi.

Wakayama i wsp. opisali przypadek 45-letniej kobiety z objawami niedokrwiennymi wywołanymi zamknięciem jednej tętnicy kręgowej podczas rotacji głowy razem z przeciwstronnym VAD (13). U chorej wszystkie objawy ustąpiły całkowicie po leczeniu zachowawczym.

Wnioski

1. Rozwarstwienie tętnicy kręgowej powinno być zawsze podejrzewane u młodych osób w przypadku procesu naczyniowego z objawami uszkodzenia struktur tylnojamowych (szczególnie wtedy, gdy wywiad wskazuje nawet na banalny uraz kręgosłupa szyjnego).

2. Nowoczesna diagnostyka obrazowa jest rozstrzygająca w postawieniu ostatecznego rozpoznania oraz pomaga dokonać właściwego wyboru terapii.

Piśmiennictwo

1. Arnold M., Bousser M.G., Fahrni G., Fischer U., Georgiadis D., Gandjour J., Benninger D., Sturzenegger M., Mattle H.P., Baumgartner R.W.: Vertebral artery dissection: presenting findings and predictors of outcome. *Stroke* 2006, 37, 2499-503
2. Aydogdu I., Ertekin C., Tarlaci S., Turman B., Kiyioglu N., Secil Y.: Dysphagia in Lateral Medullary Infarction (Wallenberg's Syndrome): An Acute Disconnection Syndrome in Premotor Neurons Related to Swallowing Activity? *Stroke* 2001, 32, 2081-208

3. Desfontaines P., Despland P.A.: Dissection of the internal carotid artery: aetiology, symptomatology, clinical and neurosonological follow-up and treatment in 60 consecutive cases. *Acta Neurol. Belg.* 1995, 95, 226-234
4. Hart R.G., Miller V.T.: Cerebral infarction in young adults: a practical approach. *Stroke* 1983, 14, 110-4
5. Iihara K., Sakai N., Murao K., Sakai H., Higashi T., Kogure S., Takahashi J.C., Nagata I.: Dissecting aneurysm of the vertebral artery: a management strategy. *J. Neurosurg.* 2002, 97, 259-267
6. Kocaeli H., Chaalala C., Andaluz N., Zuccarello M.: Spontaneous intradural vertebral artery dissection: a single-center experience and review of the literature. *Skull Base* 2009, 19, 209-18
7. Kurata A., Ohmoto T., Miyasaka Y., Fujii K., Kan S., Kitahara T.: Coil embolisation for the treatment of ruptured dissecting vertebral aneurysms. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2001, 22, 11-8
8. Lam C.S., Yee Y.L., Tsui Y.K., Szeto M.L.: Vertebral artery dissection: a treatable cause of ischaemic stroke. *HKMJ* 1999, 5, 398-401
9. Lucas C., Moulin T., Deplanque D., Tatu L., Chavot D.: Stroke patterns of internal carotid artery dissection in 40 patients. *Stroke* 1998, 29, 2646-2648
10. Malek A.M., Higashida R.T., Phatouros C.C., Lempert T.E., Meyers P.M., Smith W.S., Dowd C.F., Halbach V.V.: Endovascular management of extracranial carotid artery dissection achieved using stent angioplasty. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2000, 21, 1280-92
11. Mizutani T., Aruga T., Kirino T., Miki Y., Saito I., Tsuchida T.: Recurrent subarachnoid hemorrhage from untreated ruptured vertebral artery dissecting aneurysms. *Neurosurgery* 1995, 36, 905-913
12. Olivier J., de Morsier G.: *Revue médicale de la Suisse romande*. Lausanne, 1943, 63: 421
13. Wakayama K., Murakami M., Suzuki M., Ono S., Shimizu N.: Ischemic symptoms induced by occlusion of the unilateral vertebral artery with head rotation together with contralateral vertebral artery dissection--case report. *J. Neurol. Sci.* 2005, 236, 87-90
14. Wallenberg A.: Acute Bulbäraffection (Embolie der Arteria cerebelli posterior inferior sinistra?). *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, Berlin, 1895, 27, 504-540
15. Wallenberg A.: Anatomischer Befund ein einem als «acute Bulbäraffection (Embolie der Arteria cerebelli posterior inferior sinistra.)» beschriebenen Falle. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, Berlin, 1901, 34, 823
16. Yamaura A., Watanabe Y., Saeki N.: Dissecting aneurysms of the intracranial vertebral artery. *J. Neurosurg.* 1990, 72, 183-8
17. Yoon W., Seo J.J., Kim T.S., Do H.M., Jayaraman M.V., Marks M.P.: Dissection of the V4 segment of the vertebral artery: clinicoradiologic manifestations and endovascular treatment. *Eur. Radiol.* 2007, 17, 983-993

Adres do korespondencji:

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

Zastosowanie abciximabu w leczeniu ostrej zakrzepicy naczyń tętniczych u chorych leczonych metodą embolizacji wewnątrznaczyniowej z powodu tętniaków wewnątrzczaszkowych

Abciximab application in acute cerebral artery thrombosis treatment among patients treated endovascularly due to intracranial aneurysms

Robert Juszkat², Stanisław Nowak¹, Tomasz Majewski¹, Anna Zarzecka²,
Włodzimierz Liebert¹, Jakub Moskal¹

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

² z Zakładu Radiologii Klinicznej
UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. med. Piotr Sosnowski

Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie doświadczenia w zastosowaniu abciximabu w leczeniu ostrej zakrzepicy tętnic mózgowych u 4 chorych po embolizacji wewnątrznaczyniowej niepękniętych tętniaków wewnątrzczaszkowych.

U wszystkich chorych doszło do zakrzepicy w tętnicy dystalnie do embolizowanego tętniaka. U dwóch chorych tętniak zlokalizowany był na tętnicy środkowej mózgu a u pozostałych dwóch - na tętnicy łączącej przedniej. W dwóch pierwszych przypadkach zakrzepica spowodowała zamknięcie dopływu krwi do odcinka M2 tętnicy środkowej mózgu, natomiast w dwóch ostatnich - w odcinku A2 tętnicy przedniej mózgu. U wszystkich chorych wystąpiły ogniskowe objawy neurologiczne w postaci niedowładu połowicznego.

Zastosowano abciximab dotętniczo przez mikrocewnik bezpośrednio do zamkniętego naczynia w dawce od 16 do 20 mg. Wlew leku kontynuowano drogą dożylną w dawce całkowitej 4 do 7 mg podanej w ciągu 12 godzin.

Podanie leku doprowadziło do lizy zakrzepu oraz rekanalizacji naczynia. U trzech chorych objawy neurologiczne ustąpiły całkowicie, natomiast u jednej chorej (z tętniakiem zlokalizowanym na tętnicy łączącej przedniej) zmiany cofnęły się częściowo. Nie stwierdzono powikłań o charakterze krwawienia śródmózgowego.

Najczęstszym powikłaniem zabiegów wewnątrznaczyniowej embolizacji tętniaków naczyń mózgowych są powikłania zakrzepowo-zatorowe. Szybka diagnostyka powikłań zakrzepowo-zatorowych pozwala na natychmiastowe wdrożenie odpowiedniego leczenia. Zastosowanie abciximabu w leczeniu powikłań zakrzepowo-zatorowych pozwala na uzyskanie drożności zamkniętego naczynia i zapobiegnięcie ich konsekwencjom klinicznym.

Summary

The aim of the article is to present the experience of abciximab application in acute cerebral artery thrombosis treatment among four ill, being after endovascular embolization of unruptured intracranial aneurysms.

In all cases of ill came to distal artery thrombosis to embolized aneurysm.

In two cases the aneurysm was located at the middle cerebral artery, in other cases - at the communicating artery. In first two cases the thrombosis causes closing of blood flow to M2 section of the middle cerebral artery, in last two - in A2 section of anterior cerebral artery. In all cases focal neurological symptoms appeared as hemiparesis.

Abciximab was intra-arterial applicated using the microcatheter directly to the closed vessel in a 16-20 mg total dose. Drug infusion was proceeded by intra-arterial way in 4-7 mg total dose during 12 hours.

Drug given to patients causes thrombosis lysis and recanalization of vessel. In three cases neurological symptoms receded and completely disappeared, in one case (the patient with the aneurysm located at the communicating artery) symptoms were removed partially. There was no intracerebral bleeding complications.

The most frequent complication of intravascular embolization of cerebral aneurysms are thrombotic complications. Instant diagnostics of thrombotic complication helps to initiate proper treatment immediately. Application of abciximab in thrombotic complication treatment helps to obtain a permeability of closed vessel and prevents the clinical consequences of its.

Słowa kluczowe: zakrzepica, tętniak mózgu
Key words: thrombosis, cerebral aneurysm

Wstęp

Endowaskularna metoda z zastosowaniem odczepialnych spiral platynowych stała się obecnie metodą szeroko stosowaną w leczeniu tętniaków wewnątrzczaszkowych. The International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) wykazał, że u wybranych chorych z pękniętymi tętniakami naczyń mózgowych terapia wewnątrznacyniowa może przynieść lepsze wyniki w porównaniu z leczeniem operacyjnym (7, 10). Pomimo znacznego postępu zarówno w dostępnych systemach wewnątrznacyniowych do embolizacji jak i umiejętnościach neuroradiologów oraz wieloletniego doświadczenia klinicznego, możliwość wystąpienia powikłań, w tym śmiertelnych, nadal trzeba brać pod uwagę. Do powikłań wewnątrznacyniowego leczenia tętniaków wewnątrzczaszkowych zalicza się incydenty zakrzepowo-zatorowe, śródzabiegowe pęknięcie tętniaka, migrację spiral, uszkodzenie naczynia, zamknięcie naczynia i porażenie nerwów czaszkowych (14, 20). Najczęstszym powikłaniem są zmiany zakrzepowo-zatorowe, do których dochodzi u 2,4% do 5,2% leczonych wewnątrznacyniowo chorych (5,11,15,16). Zastosowanie badania diffusion-weight MRI (DW-MRI) ujawnia nieme klinicznie incydenty aż u 61% leczonych chorych (18). Z uwagi na te niepokojące dane, wysiłek neuroradiologów interwencyjnych skupiony jest na poszukiwaniu rozwiązania problemu powikłań zakrzepowo-zatorowych - ich prewencji oraz doraźnym leczeniu już zaistniałych.

Jak dotąd, brak jest standardów dotyczących prewencji oraz leczenia wyżej wymienionych powikłań. Propozycje oraz sugestie odnoszące się do takiego postępowania pochodzą z nierandomizowanych badań na małych grupach chorych. Dyskusja odnośnie zaleceń i wytycznych w postępowaniu przeciwzakrzepowym w procedurach neuroradiologicznych jest wciąż otwarta.

Dotychczas opisano kilka metod prewencji i leczenia powikłań zakrzepowo-zatorowych: kwas acetylosalicylowy (ASA) (doustnie zarówno przed i po zabiegu, jak i w trakcie drogą dożylną) (17), kłopidogrel doustnie przed i po zabiegu (8), dożylnie stosowanie heparyny, dotętnicza fibrynoliza, dożylnie lub dotętnicze stosowanie inhibitorów receptora GP IIb/IIIa, mechaniczne rozdrabnianie skrzepliny oraz połączenia wymienionych metod (3, 16). Spośród wymienionych leków, obecnie najczęściej stosowanymi są inhibitory receptora GP IIb/IIIa, do których zalicza się abciximab, tirofiban oraz eptifibatyd (16).

Celem pracy jest przedstawienie 4 przypadków zastosowania abciximabu dotętniczo w leczeniu ostrej zakrzepicy w naczyniach mózgowych u chorych leczonych wewnątrznacyniowo z zastosowaniem odczepianych spiral platynowych z powodu tętniaków wewnątrzczaszkowych.

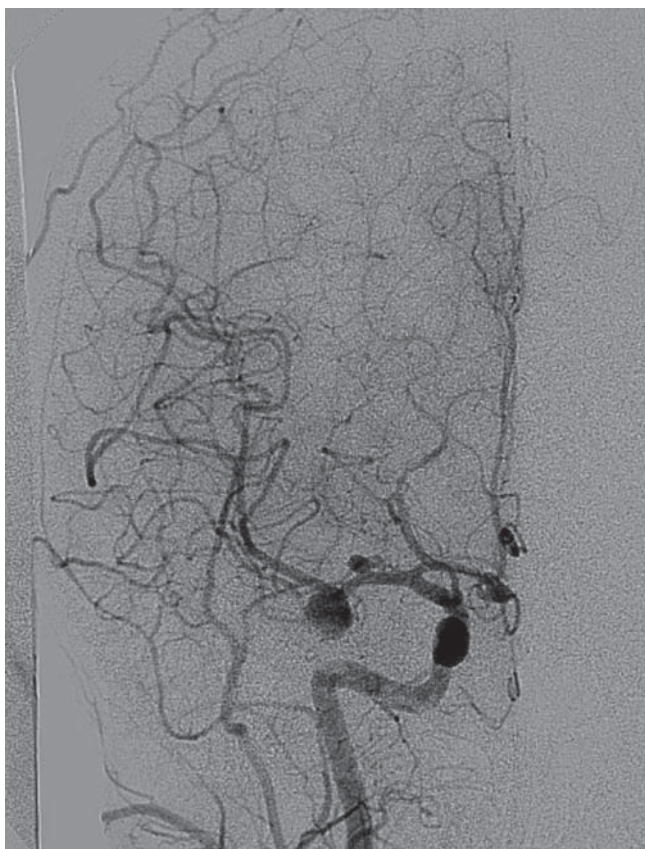
Opisy przypadków

Chora G.L., lat 42

Czterdziestodwuletnia chora z trzema tętniakami (na tętnicy środkowej prawej w odcinku M1/M2, w odcinku M1 po stronie prawej i tętnicy łączącej przedniej) została przyjęta w trybie planowym w celu embolizacji jednego tętniaka – na tętnicy środkowej prawej w odcinku M1/M2, o wymiarze 6,3 x 2,4 mm (ryc. 1). Podczas zabiegu, wykonanego w znieczuleniu ogólnym, użyto 6 spiral platynowych MDS(Balt, Montmorency, Francja). Zabieg przeprowadzono bez powikłań. Po wybudzeniu, u chorej doszło do niedowładu połowiczego. Wykonano badanie KT głowy, na podstawie którego wykluczono krwawienie śródczaszkowe. Następnie u chorej wykonano ponownie angiografię naczyń mózgowych, która wykazała niedrożność odcinka M2 tętnicy środkowej mózgu prawej, a w badaniu neurologicznym stwierdzono niedowład połowiczy lewostronny. Podjęto decyzję o zastosowaniu dotętnicznym abciximabu (ReoPro, Eli Lilly). Lek podano przez mikrocewnik, którego koniec umieszczono w proksymalnym odcinku zamkniętego naczynia, w dawce 16 mg. Około 50 min po podaniu leku uzyskano drożność zamkniętego naczynia, potwierdzoną w badaniu angiograficznym. Po zabiegu u chorej zastosowano intensywną terapię 3H. Uzyskano częściowe ustąpienie niedowładu, pacjentka przytomna, z pełnym, logicznym kontaktem, chodząca samodzielnie. W 7 dobie po zabiegu pacjentka wypisana do oddziału neurologicznego z niewielkim niedowładem kończyn górnej lewej

Chora E.D., lat 51

Pięćdziesięcioletnia chora została przyjęta w trybie planowym w celu embolizacji tętniaka na



Rycina 1A. Cyfrowa angiografia subtrakcyjna DSA przed embolizacją. Tętniak na tętnicy środkowej mózgu prawej.



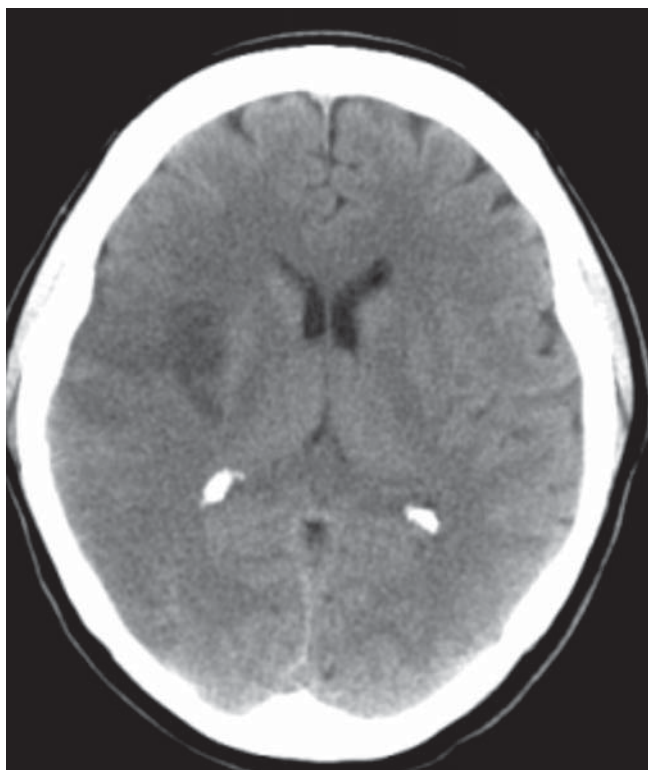
Rycina 1B. DSA po embolizacji.



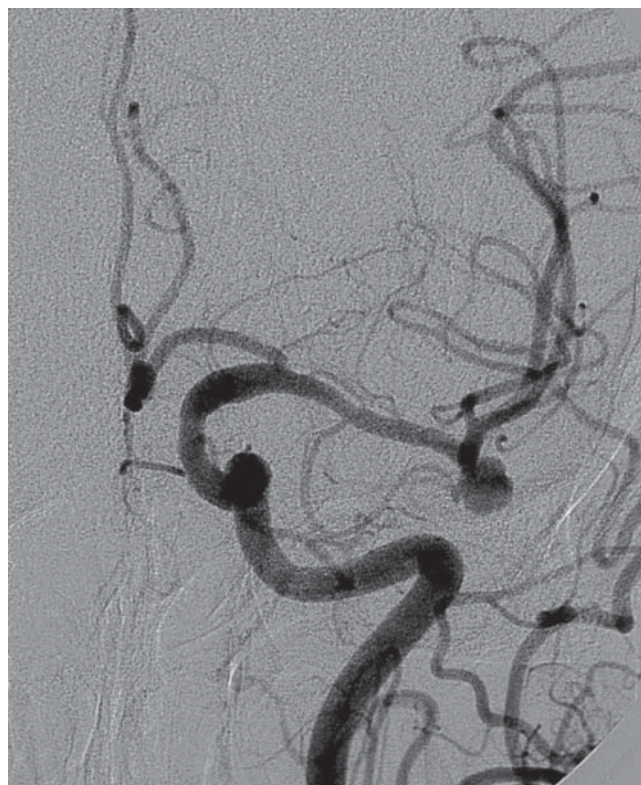
Rycina 1C. DSA po embolizacji. Zakrzepica odcinka M2 tętnicy środkowej mózgu.



Rycina 1D. DSA po podaniu abciximabu.



Rycina 1E. Badanie KT w 4 dobie po zabiegu. Ognisko niedokrwiennie w płacie skroniowym prawym.



Rycina 2A. DSA przed embolizacją. Tętniak na tętnicy mózgu środkowej lewej.

tętnicy środkowej mózgu lewej w odcinku M1/M2 o wymiarach 5,3 x 4,8 mm (ryc. 2). Zabieg embolizacji wewnątrznaczyniowej tętniaka wykonano bez powikłań, jednak po wybudzeniu kontakt logiczny z chora był utrudniony. Ponadto zaobserwowano cechy afazji motorycznej. Wykonano ponownie angiografię naczyń mózgowych, która ujawniła zamknięcie odcinka M2. Przez mikrocewnik podano abciximab w dawce 20 mg. Kontrolna angiografia wykazała przepływ przez wcześniej zamknięte naczynie. Po wybudzeniu chora przytomna, początkowo nielogiczna, jednak w kolejnych dobach nastąpiła radykalna poprawa stanu klinicznego. Pacjentka w 8 dobie bez ubytkowych objawów neurologicznych została wypisana do domu.



Rycina 2B. DSA bezpośrednio po embolizacji.

Chory J.F., lat 62

Chory został przyjęty w trybie planowym w celu embolizacji tętniaka na tętnicy łączącej przedniej. Tętniaka o wymiarach 5,4 x 3,1 mm, wypełniającego się od strony lewej, zembolizowano bez powikłań używając 6 spiral platynowych MDS (Balt, Montmorency, Francja). Po 15 min. od wybudzenia stwierdzono zaburzenia kontaktu z pacjentem oraz niedowład połowiczny prawostronny. Wykonano ponowne badanie angiograficzne, stwierdzając zamknięcie odcinka A2 tętnicy mózgu przedniej. Podano przez mikrocewnik dotętniczo 20 mg abciximabu



Rycina 2C. DSA 30 min po embolizacji. Zakrzepica odcinka M2 tętnicy środkowej mózgu.

uzyskując po 25 min. drożność odcinka A2. Po zabiegu włączono intensywną terapię 3 H, wspomaganie krążenia noradrenaliną oraz kontynuowano leczenie przeciwkrzepliwe oraz włączono leczenie przeciwobrzękowe. Pacjent ekstubowany w 1-szej dobie po embolizacji, przebywał na oddziale intensywnej terapii, gdzie uzyskano całkowitą stabilizację stanu ogólnego i neurologicznego pacjenta. W 8 dobie po embolizacji bez ubytkowych objawów neurologicznych został wypisany do domu.

Chora J.N., lat 37

Chora została przyjęta w trybie planowym w celu embolizacji tętniaka na tętnicy łączącej przedniej. Tętniaka o wymiarach 5,8 x 4,2 mm, wypełniającego się od strony prawej, zembolizowano bez powikłań używając 7 spiral platynowych MDS (Balt, Montmorency, Francja). Po wybudzeniu chorej stwierdzono znaczące zaburzenia świadomości na granicy przytomności. Wykonano ponowne badanie angiograficzne stwierdzając niedrożność obu odcinków A2 tętnicy mózgu przedniej. Podano dotęt-



Rycina 2D. DSA po podaniu abciximabu. Drożność gałęzi tętnicy środkowej mózgu lewej.

niczo 18 mg abciximabu i po 40 min. uzyskano śladowy przepływ w obu odcinkach A2. Chora zaintubowana została przekazana na oddział intensywnej terapii, gdzie była sedowana, wdrożono terapię 3H, wlew ciągły z noradrenaliną utrzymując MAP w granicach 100 mm Hg oraz włączono leczenie przeciwobrzękowe. W 4-tej dobie wykonano KT stwierdzając ogniska hipodensyjne - zawałowe w obu płatach czołowych i w ciemieniowych.

Stan chorej ulegał stopniowej poprawie. W 6-tej dobie pacjentka została rozintubowana, starała się spełniać proste polecenia neurologicznie. Stwierdzono dużego stopnia niedowład lewostronny na granicy porażenia.

Chora w 10-tej dobie w stanie niewielkiej poprawy neurologicznej została przekazana do rejonowego oddziału neurologii.

Omówienie

Wśród potencjalnych źródeł wykrzepiania w naczyniach mózgowych podczas zabiegu embolizacji wymienia się istniejący przed zabiegiem zakrzep w worku tętniaka, który podczas zabiegu może zostać rozfragmentowany i przemieszczony do światła naczynia macierzystego mikrocewnikiem lub uwalnianą spiralą. Ponadto sama powierzchnia konstrukcji utworzonej przez spirale w worku tętniaka, stykająca się ze światłem naczynia może inicjować kaskadę agregacji płytek (3). Okresowe zwężenie naczynia przez protruzję konstrukcji ze spiral może uruchomić proces agregacji płytek w świetle naczynia. Zakrzep może także uformować się na cewnikach oraz mikrocewnikach podczas zabiegu (3). Mechanizm agregacji płytek został opisany w innym artykule (9).

Rozpoznanie czynników ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w zabiegach wewnątrznaczyniowych, w leczeniu tętniaków wewnątrzczaszkowych oraz dobranie właściwych środków zapobiegawczych oraz właściwego leczenia incydentów zakrzepowych, do których doszło mimo profilaktyki, pomoże znacząco w poprawie wyników leczenia wewnątrznaczyniowego chorych.

Pomimo rutynowego stosowania heparyny u wszystkich chorych oraz dodawania jej do płynów używanych do przepłukiwania cewników, nadal nie udaje się zminimalizować ryzyka wystąpienia zakrzepicy.

Korzyści wynikające ze stosowania leków zapobiegających oraz leczących zakrzepicę muszą być wyważone ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia śródczaszkowego, zwłaszcza u chorych z pękniętymi tętniakami. Stąd idealny lek do profilaktyki lub do leczenia zaistniałej zakrzepicy nie powinien wpływać na ryzyko krwawienia śródczaszkowego.

Abciximab (ReoPro, Eli Lilly), inhibitor płytkowego receptora GP IIb/IIIa, ma wysokie powinowactwo do receptora GP IIb/IIIa, blokuje ok. 80% płytek na 48h (6). Dodatkowo, ma zdolność rozpuszczania bogatego w płytki zakrzepu (poprzez zaburzenie połączeń fibrynogenowych i interakcji między płytkami) (4, 19).

Lek stosuje się w dawce 0,25 mg/kg masy ciała, podawanie kontynuuje się dożylnie przez następne 12h w dawce całkowitej 12 mg. Jego dawkowanie przejęto z protokołu kardiologicznego (12, 16).

Choć dotętnnicze podanie warunkuje wyższe stężenie leku w zakrzepie, nie ma to wpływu na skuteczność kliniczną (6). Wykazano bowiem, że droga podania – dotętnnicza lub dożylna – nie ma istotnego wpływu na wynik rekanalizacji. Wydaje się, że wysoka aktywność systemowa leku po podaniu dożylnym może być wystarczająca do osiągnięcia zadowalającego efektu (6). W przedstawianej pracy, u wszystkich chorych lek

podano przez mikrocewnik do zamkniętego naczynia i uzyskano całkowitą rekanalizację.

Jak dotąd, największą grupę chorych leczonych z zastosowaniem abciximabu opisali Gralla i wsp. (6). Spośród 63 chorych, u których doszło do powikłań zakrzepowo-zatorowych a którym podano abciximab, u 41 do powikłań tych doszło w czasie zabiegu embolizacji - ta grupa chorych dostała lek w trakcie zabiegu, oceniono także skuteczność angiograficzną rekanalizacji. Natomiast u 22 do powikłań tych doszło w ciągu 12 godzin od zabiegu- w tej grupie powikłanie diagnozowano na podstawie pojawienia się deficytów neurologicznych oraz wykluczenia krwawienia śródczaszkowego w badaniu tomografii komputerowej (TK). W pierwszej grupie (n=41), w ocenie angiograficznej, do całkowitej rekanalizacji doszło u 28 chorych (68,3%), do subtotalnej - u 8 chorych (19,5%), natomiast u 5 chorych nie udało się uzyskać jakiegokolwiek rekanalizacji (6). W grupie drugiej (n=22) u 15 pacjentów (68%) stan neurologiczny uległ znacznej poprawie, natomiast u 7 pozostałych (32%) pozostał bez zmian.

W badaniu Riesa i wsp., spośród 42 chorych, całkowitą rekanalizację uzyskano u 6 chorych (14,3%), u 25 chorych (59,5%) - rekanalizację częściową, natomiast u pozostałych 11 - nie uzyskano żadnego efektu leczniczego (16). W pracy tej analizowano także niedokrwienie w badaniu TK u chorych leczonych za pomocą abciximabu. U pacjentów z pierwotnie całkowitą lub prawie całkowitą zakrzepicą naczynia, obszar niedokrwienia w mózgu u chorych leczonych abciximabem uwidocznił się u 13 z 42 chorych (31%), natomiast u chorych z częściowym zamknięciem lub prawidłowym przeływem - po podaniu abciximabu nie zaobserwowano niedokrwienia (16).

Podsumowując wszystkie dostępne jak dotąd w literaturze serie przypadków zastosowania abciximabu w leczeniu zakrzepicy chorych poddanych leczeniu wewnątrznaczyniowemu tętniaków wewnątrzczaszkowych wykazano, że średni odsetek całkowitej lub częściowej rekanalizacji wynosi 86,4% (114/132 przypadków) (16).

Krwawienie śródmózgowe jest najcięższym powikłaniem leczenia przeciwzakrzepowego i zawsze jego ryzyko należy brać pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o leczeniu i wyborze jego metody. Wykazano, że ryzyko udaru krwotocznego w grupie chorych leczonych abciximabem podczas interwencji kardiologicznych wynosi 0,15% w porównaniu z 0,1% w grupie placebo (1). Ries i wsp. (n=42) nie zaobserwowali powikłań krwotocznych u chorych z tętniakami wewnątrzczaszkowymi po zastosowaniu abciximabu (16). W dostępnej literaturze częstość powikłań krwotocznych u chorych leczonych z powodu tętniaka wewnątrzczaszkowego

waha się od 0 do 9,4% (13,16). W badaniu Parka i wsp. do powikłań krwotocznych doszło u 3 spośród 31 chorych. U jednego spośród tych 3 chorych doszło do ciężkiej trombocytopenii, u pozostałych dwóch liczba płytek spadła o 25% do wartości wyjściowej po leczeniu abciximabem. Jednak niemożliwe jest jednoznaczne stwierdzenie, czy spadek liczby płytek wywołany został abciximabem, czy heparyną. Stąd, w przytaczanym badaniu, związek abciximabu z powikłaniami krwotocznymi nie jest jasny (13). Danych dotyczących powikłań krwotocznych u chorych z tętniakami wewnątrzczaszkowymi po zastosowaniu innych inhibitorów receptora GP IIb/IIIa jest niewiele. Gupta i wsp. opisał doświadczenie w stosowaniu eptifibatidu u chorych z tętniakami wewnątrzczaszkowymi u 84 chorych, spośród których u 5 (5,9%) doszło do powikłań krwotocznych (21). Odsetek krwawienia w przypadku tirofibanu (w badaniu oceniającym 16 przypadków zastosowania leku) nie odnotowano powikłań krwotocznych (3). W żadnym z przedstawianych w pracy 4 przypadków nie doszło do krwawienia po zastosowaniu abciximabu.

W omawianych przypadkach, zakrzepica dotyczyła kompleksu tętnicy łączącej przedniej oraz tętnicy środkowej mózgu. Tętniaki kompleksu tętnicy łączącej przedniej stanowią większość w przypadkach zakrzepicy po embolizacjach wewnątrznacyniowych (2, 6). Drugą oraz trzecią co do częstości lokalizacją tętniaków, przy których dochodzi do zakrzepicy, jest tętnica środkowa oraz podstawna mózgu (2, 6). Gralla i wsp. przypuszczają, że tak wysoki odsetek kompleksu tętnicy łączącej przedniej oraz podstawnej mózgu w przypadkach powikłań zakrzepowo-zatorowych po zabiegach embolizacji tętniaków może być spowodowany wolnym lub turbulentnym przepływem krwi w tych naczyniach, zaburzonym dodatkowo materiałami embolizacyjnymi (spiralami, stentami, mikrocewnikami etc.) (6).

Wnioski

1. Najczęstszym powikłaniem zabiegów wewnątrznacyniowej embolizacji tętniaków naczyń mózgowych są powikłania zakrzepowo-zatorowe.

2. Wczesna diagnostyka powikłań zakrzepowo-zatorowych pozwala na szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia.

3. Zastosowanie abciximabu w leczeniu powikłań zakrzepowo-zatorowych pozwala na uzyskanie drożności zamkniętego naczynia i zapobiegnięcie ich konsekwencji klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Akkerhuis K.M., Deckers J.W., Lincoff A.M., Tcheng J.E., Boersma E., Anderson K., Balog C., Califf R.M., Topol E.J., Simoons M.L.: Risk of stroke associated with abciximab among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2001, 286, 78-82

2. Aviv R.I., O'Neill R., Patel M.C., Colquhoun I.R.: Abciximab in patients with ruptured intracranial aneurysms. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2005, 26, 1744-1750
3. Bruening R., Mueller-Schunk S., Morhard D., Seelos K.C., Brueckmann H., Schmid-Elsaesser R., Straube A., Mayer T.E.: 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, 1326-31
4. Collet J.P., Montalescot G., Lesty C., Soria J., Mishal Z., Thomas D., Soria C.: Disaggregation of in vitro preformed platelet-rich clots by abciximab increases fibrin exposure and promotes fibrinolysis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001, 21, 142-148
5. Gallas S., Pasco A., Cottier J.P., Gabrillargues J., Drouineau J., Cognard C., Herbreteau D.: A multicenter study of 705 ruptured intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2005, 26, 1723-1731
6. Gralla J., Rennie A.T.M., Corkill R.A., Laloo S.T., Molyneux A., Byrne J.V., Kuker W.: Abciximab for thrombosis during intracranial aneurysm coiling. *Neuroradiology* 2008, 50, 1041-1047
7. ISAT Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *Lancet* 2002, 360, 1267-74
8. Juszkat R., Nowak S., Smół S., Kociemba W., Blok T., Zarzecka A.: Leo stent for endovascular treatment of broad-necked and fusiform intracranial aneurysms. *Interv. Neuroradiol.* 2007, 13, 255-269
9. Juszkat R., Nowak S., Smół S., Zarzecka A.: Abciximab w leczeniu ostrej zakrzepicy w obrębie stentu u chorych z pękniętymi tętniakami naczyń mózgowych. *Neuroskop* 2007, 9, 79-84
10. Molyneux A.J., Kerr R.S., Yu L.M., Clarke M., Sneade M., Yarnold J.A., Sandercock P.: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005, 366, 809-17
11. Murayama Y., Nien Y.L., Duckwiler G., Gobin Y.P., Jahan R., Frazee J., Martin N., Vinuela F.: Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J. Neurosurg.* 2003, 98, 959-966
12. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC investigation. *N. Engl. J. Med.* 1994, 330, 956-961
13. Park J.H., Kim J.E., Sheen S.H., Jung C.K., Kwon B.J., Kwon O.K., Oh C.W., Han M.H., Han D.H.: Intraarterial abciximab for treatment of thromboembolism during coil embolization of intracranial aneurysms: Outcome and fatal hemorrhagic complications. *J. Neurosurg.* 2008, 108, 450-457
14. Park H.K., Horowitz M.B., Jungries C., Genevro J., Koebbe C., Levy E., Kassam A.: Periprocedural morbidity and mortality associated with endovascular treatment of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005, 26, 506-14
15. 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
16. Ries T., Siemonsen S., Grzyska U., Zelmer H., Fiedler J.: Abciximab is a safe rescue therapy in thromboembolic events complicating cerebral aneurysm coil embolization. Single center experience in 42 cases and review of the literature. *Stroke* 2009, 40, 1750-1757
17. Ries T., Buhk J.H., Kucinski T., Goebell E., Grzyska U., Zeumer H., Fiehler J.: Intravenous administration of acetylsalicylic acid during endovascular treatment of cerebral aneurysms reduces the rate of thromboembolic events *Stroke* 2006, 37, 1816-21

-
18. Rordorf G., Bellon R.J., Budzik R.F., Farkas J., Reinking G.F., Pergolizzi R.S., Ezzeddine M., Norbash A.M., Gonzalez R.G., Putman C.M.: Silent thromboembolic events associated with the treatment of unruptured cerebral aneurysms by use of Guglielmi detachable coils: prospective study applying diffusion-weighted imaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2001, 22, 5-10
19. Shlansky-Goldberg S.: 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
20. Vinuela F., Duckwiler G., Mawad M.: Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. *J Neurosurg* 1997, 86, 475-82
21. Yi H.J., Gupta R., Jovin T.G., Tayal A., Genevro J., Gologorsky Y., Horowitz M.: Initial experience with the use of intravenous eptifibatide bolus during endovascular treatment of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006, 27, 1856-60

Adres do korespondencji:

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

Tętniak nawrotowy po dwukrotnym leczeniu neurochirurgicznym skutecznie embolizowany za pomocą odczepianych spiral platynowych

Aneurysm recurrence after neurosurgery efficiently embolized with platinum coils

Robert Juszkat^{1,2}, Stanisław Nowak², Tomasz Majewski², Anna Zarzecka¹, Jakub Moskal²

¹ z Katedry Radiologii
UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. med. Bogdan Pawlak

² z Katedry i Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Nowak

Streszczenie

Odsetek tętniaków nawrotowych w pierwszym roku po leczeniu chirurgicznym wynosi 2,6%, natomiast w kolejnych latach ponownej interwencji nie wymaga żaden tętniak. Przedstawiamy przypadek czterdziestoletniej chorej, u której w 2 i 5 roku po zaklipsowaniu w 2001 r. pękniętego tętniaka na tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej doszło do ponownego krwawienia. Po pierwszym krwawieniu nawrotowym tętniaka ponownie leczono chirurgicznie - obłożono worek tętniaka materiałem hemostatycznym i mięśnieniem. Po trzecim krwawieniu 5 lat po pierwszej operacji, zdecydowano o embolizacji wewnątrznacyniowej z użyciem spiral platynowych. Zabieg odbył się bez powikłań. W kontrolnym badaniu angiograficznym 2 i 3 lata po leczeniu wewnątrznacyniowym nie stwierdzono przepływu krwi w worku tętniaka.

Nawroty tętniaków oraz ponowne krwawienia związane z pęknięciem tętniaka mogą się zdarzać nawet kilka lat po operacyjnym zaklipsowaniu szyjki tętniaka. Leczenie wewnątrznacyniowe jest dobrą i skuteczną alternatywą leczenia tętniaków nawrotowych po ich pierwotnym neurochirurgicznym zaopatrzeniu.

Summary

Annual rate of retreatment for clipping in the first year was 2.6 % and no clipped aneurysm was retreated after the first year. We present the case of a 47-year-old woman who was primarily treated surgically for ruptured intracranial aneurysm in the internal carotid artery and who ex-

perienced recurrent bleeding from the clipped aneurysm 2 and 5 years thereafter. After the first rebleeding aneurysm was treated surgically. After the second one 5 years after the primary surgery, the aneurysm was embolized endovascularly with platinum coils. The procedure was carried out successfully. In the follow-up angiography, 3 years after the endovascular procedure, the aneurysm remained completely occluded.

Recurrent aneurysms and rebleedings due to ruptured aneurysms can occur even few years after clipping. Endovascular method is a viable alternative in the treatment of the recurred aneurysms after clipping.

Słowa kluczowe: częściowe zaklipsowanie tętniaka, leczenie wewnątrznacyniowe

Key words: partial clipping of the aneurysm, endovascular treatment

Wstęp

Po krwawieniu podpajęczynówkowym (subarachnoid haemorrhage- SAH) spowodowanym pęknięciem tętniaka wewnątrzczaszkowego ryzyko ponownego krwawienia jest wysokie, jeśli tętniak nie zostanie leczony neurochirurgicznie lub endowaskularnie. Krwawienie nawrotowe niesie ze sobą znacznie cięższe skutki kliniczne niż pierwotne krwawienie i jest związane z 64,5%-80% śmiertelnością (2, 6).

Do powszechnie znanych metod zaopatrywania tętniaków wewnątrzczaszkowych należą metoda chirurgiczna oraz embolizacja wewnątrznacyniowa. The

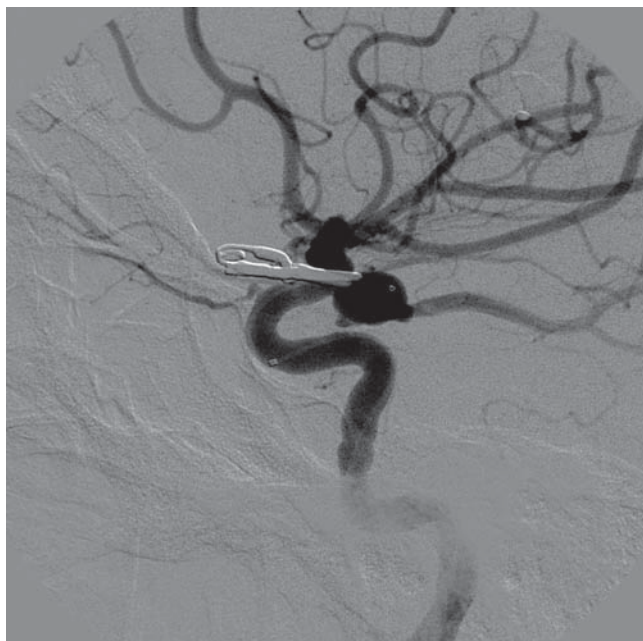
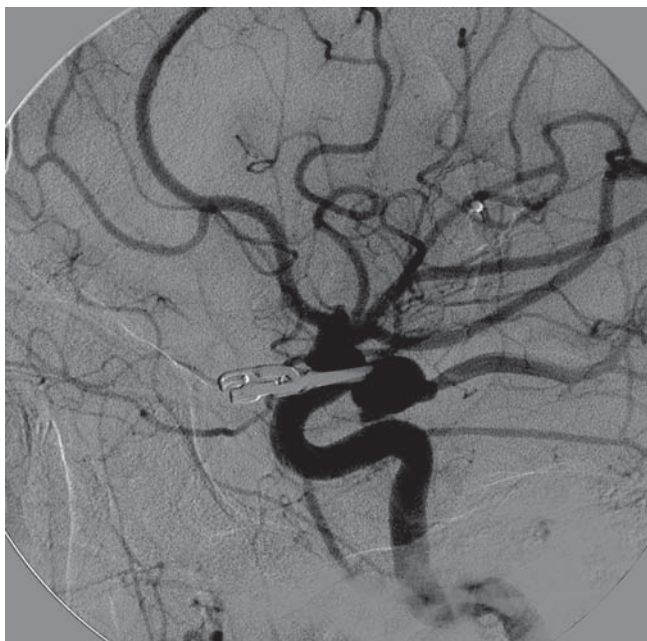
International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) jest randomizowanym badaniem porównującym obydwie techniki stosowane w leczeniu pękniętych tętniaków: śmiertelność lub stan wegetatywny (oceniany w modyfikowanej skali Rankina 3 - 6), krwawienia nawrotowe po leczeniu oraz ryzyko wystąpienia ataków padaczki (7, 9). W kontrolnym badaniu po roku od leczenia, śmiertelność lub niepełnosprawność była niższa w grupie leczonej metodą wewnątrznacyniową. Jednak krwawienia nawrotowe w pierwszym roku po leczeniu zdarzały się w tej grupie częściej niż w grupie leczonej chirurgicznie. Badanie Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) w grupie ocenianych chorych składającej się z 1010 pacjentów leczonych chirurgicznie lub endowaskularnie oceniało odsetek krwawień nawrotowych po obydwóch metodach leczenia (10). W grupie pacjentów leczonych metodą embolizacji wewnątrznacyniowej roczny odsetek reembolizacji z powodu niecałkowitej embolizacji wyniósł 13,3%, 4,5% i 1,1% w odpowiedniej relacji do roku, dwóch lub więcej. Z kolei w grupie chirurgicznej odsetek ponownych zabiegów wyniósł 2,6% w pierwszym roku i 0% w latach kolejnych (10). Krwawienia nawrotowe w obydwu grupach zdarzały się bardzo rzadko: 0,11% w grupie pierwszej oraz 0% w grupie chirurgicznej.

Przedstawiamy przypadek chorej, u której 5 lat po chirurgicznym zaopatrzeniu pękniętego tętniaka na tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej, doszło do ponownego krwawienia. Zdecydowano o leczeniu metodą embolizacji wewnątrznacyniowej.

Opis przypadku

W 2001 roku trzydziestodwuletnia chora była leczona w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM w Poznaniu po krwawieniu podpajęczynówkowym z powodu pękniętego tętniaka zlokalizowanego na tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej. W badaniu angiograficznym stwierdzono, że tętniak był zlokalizowany w odcinku podklinowym przy odejściu tętnicy ocznej. Chorą poddano leczeniu operacyjnemu. W trakcie zabiegu zniesiono wyrostek pochyły przedni celem dojścia do szyjki tętniaka. Szyjka tętniaka została uwidoczniona częściowo i następnie zaklipsowana. Przebieg pooperacyjny był bez powikłań. W 2003 roku wystąpiło ponowne krwawienie podpajęczynówkowe, chora została poddana kolejnej operacji, w trakcie której nie było możliwości uwidocznienia całej szyjki tętniaka celem dołożenia kolejnego klipsa nacyniowego. Postanowiono obłożyć worek tętniaka materiałem hemostatycznym i mięśniem. Przebieg pooperacyjny również bez powikłań. Chora została wypisana w stanie dobrym do domu.

Ponownie w 2006 roku pacjentka doznała kolejnego krwawienia. Stan kliniczny był stabilny, wykonano kontrolne badanie cyfrowej angiografii subtrakcyjnej (DSA), które wykazało przepływ krwi w worku tętniaka. Wobec powyższego zdecydowano o leczeniu endowaskularnym implantując spirale platynowe do worka tętniaka. W dalszym postępowaniu zgodnie z procedurą wykonano u pacjentki kontrolne badanie DSA w lipcu 2008 roku, w którym nie stwierdzono wskazań do reembolizacji.



Rycina 1, 2. Badanie DSA po trzecim krwawieniu podpajęczynówkowym (2006), widoczna częściowo zaklipsowana szyjka tętniaka z nadal widocznym przepływem krwi w jego worku.



Rycina 3. Kontrolne badanie DSA po embolizacji spiralami platynowymi (2006).

Stan kliniczny chorej utrzymywał się stabilnie, nie stwierdzono ubytkowych objawów neurologicznych. Według obowiązującego protokołu postępowania wykonano kontrolne badanie DSA w październiku 2009, w którym nie stwierdzono przepływu krwi w worku tętniaka. Tym samym uznano leczenie pacjentki za zakończone.

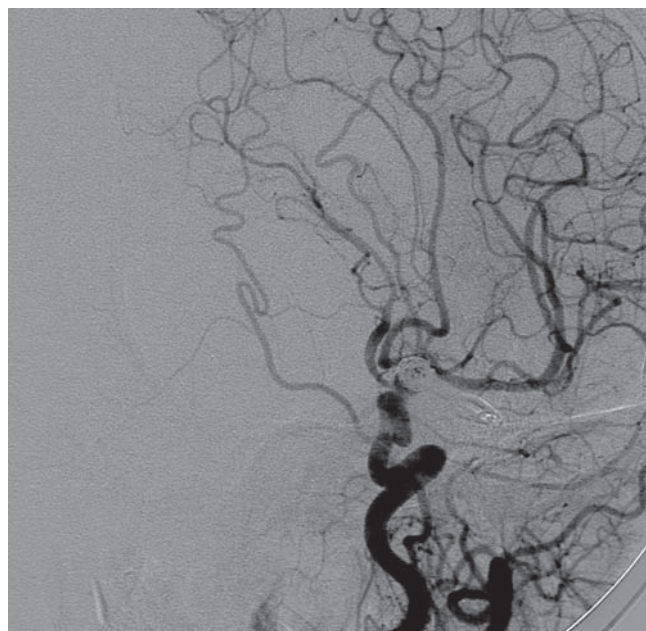
Omówienie

Odsetek tętniaków nawrotowych w pierwszym roku po leczeniu chirurgicznym wynosił 2,6%, natomiast w latach kolejnych ponownej interwencji nie wymagał żaden tętniak (10). Dotychczas uważano, że ryzyko ponownego krwawienia po zaklipsowaniu tętniaka jest bliskie zeru (8). Wykazano jednak, że ryzyko późnego krwawienia nawrotowego z tętniaka u pacjentów pierwotnie poddanych leczeniu chirurgicznemu rośnie 22-krotnie w porównaniu do populacji ogólnej tej samej płci i porównywalnym wieku (8, 11).

W przedstawianym przypadku, po pierwotnym klipsowaniu tętniaka doszło dwukrotnie do ponownego krwawienia z tętniaka. Po pierwszym krwawieniu nawrotowym zdecydowano o ponownej operacji, natomiast po kolejnym krwawieniu - o zabiegu wewnątrznaczyniowym.

Opisano, że nawet w przypadku operacji przeprowadzanych przez bardzo doświadczonych neurochirurgów, szczyte resztkowe mogą dotyczyć nawet 10% operowanych tętniaków (5).

Hassan i wsp. przedstawili przypadek czterdziestoosmioletniej chorej, u której 6 miesięcy po zaklipsowaniu pękniętego tętniaka doszło do jego objawowego po-



Rycina 4. Kontrolne badanie DSA (2009), nie wykazuje przepływu w worku tętniaka.

większenia się. Tętniak o pierwotnym wymiarze 2 mm w kontrolnym badaniu DSA 6 miesięcy po zabiegu miał wymiar 7 mm. Kilka dni później ponowne badanie DSA wykazało spontaniczne wyrzeźwienie w worku tętniaka. Jednak kolejna angiografia uwidoczniała ponownie tętniak i wobec powyższego podjęto decyzję o leczeniu wewnątrznaczyniowym (3).

W badaniu Akyüza i wsp. oceniano długoterminową skuteczność chirurgicznej operacji tętniaków. Spośród 166 operowanych tętniaków było 7 tętniaków niecałkowicie zaklipsowanych. Wykazano w badaniu kontrolnym (od 36 do 85 miesięcy średnio po 46,6 miesiącach), że spośród tych 7 tętniaków w 5 przypadkach nie stwierdzono zmian w badaniu angiograficznym, 1 tętniak wykazywał spontaniczne wyrzeźwienie, natomiast 1 uległ powiększeniu (1).

Przytaczane dane sugerują, że operacja neurochirurgiczna jest uznawana za całkowicie wyłączającą tętniak z krążenia, jednak należy się liczyć z bardzo rzadkimi, lecz jednak zdarzającymi się nawrotami tętniaków i ich klinicznymi konsekwencjami w postaci ponownego krwawienia podopieczynówkowego.

Przedstawiany przypadek oraz przypadki cytowane sugerują, że leczenie wewnątrznaczyniowe tętniaków nawrotowych po operacjach neurochirurgicznych są dobrą alternatywą dla ponownego postępowania terapeutycznego. Leczenie endowaskularne w takich przypadkach jest skuteczne oraz bezpieczne, ponadto nie naraża chorego na ponowne otwieranie jamy czaszki oraz na działania operacyjne w obrębie tkanki mózgowej.

Hoh i wsp. sugerują, że w przypadku tętniaków nawrotowych po operacjach otwartych, właściwa selekcja chorych oraz dobranie metody leczenia: chirurgiczna lub wewnątrznacyniowa może odpowiadać za wysoką skuteczność wyleczonych i potwierdzonych w badaniu angiograficznym leczonych ponownie tętniaków obarczoną niską śmiertelnością (4). Za ważne czynniki brane pod uwagę przy wyborze metody wewnątrznacyniowej uznali lokalizację w krążeniu tylnym, wielkość tętniaka powyżej 10 mm oraz jego kształt wrzecionowaty (4).

Wnioski

1. Nawroty tętniaków oraz ponowne krwawienia związane z pęknięciem tętniaka mogą się zdarzać nawet kilka lat po operacyjnym zaklipsowaniu tętniaka.

2. Leczenie wewnątrznacyniowe jest dobrą alternatywą w leczeniu tętniaków nawrotowych po ich pierwotnym neurochirurgicznym zaopatrzeniu.

Piśmiennictwo

1. Akyüz M., Tuncer R., Yilmaz S., Sindel T.: Angiographic follow-up after surgical treatment of intracranial aneurysms. *Acta Neurochir.* (Wien). 2004, 146, 245-50
2. Fujii Y., Takeuchi S., Sasaki O., Minakawa T., Koike T., Tanaka R.: Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* 1996, 84, 35-42
3. Hassan F., Taschner C.A., Thines L., Lejeune J.P., Pruvo J.P., Lecer X.: Spontaneous thrombosis of a recurrent clipped intracranial aneurysm. *J. Neuroradiol.* 2009, 36, 153-7
4. 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. *Neurosurgery* 2003, 52, 732-8

5. Kivisaari R.P., Porras M., Ohman J., Siironen J., Ishii K., Hernesniemi J.: Routine cerebral angiography after surgery for saccular aneurysms: is it worth it? *Neurosurgery*. 2004, 55, 1015-1024
6. Laidlaw J.D., Siu K.H.: Ultra-early surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: outcomes for a consecutive series of 391 patients not selected by grade or age. *J. Neurosurg.* 2002, 97, 250-258
7. Molyneux A.: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. 2002, 360, 1267-1274
8. Molyneux A.J., Kerr R.S., Birks J., Ramzi N., Yarnold J., Sneade M., Rischmiller J., ISAT Collaborators: Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol.* 2009, 8, 427-33
9. Molyneux A.J., Kerr R.S., 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
10. The CARAT Investigators. Rates of delayed rebleeding from intracranial aneurysms are low after surgical and endovascular treatment. *Stroke* 2006, 37, 1437-1442
11. Wermer M.J., Greebe P., Algra A., Rinkel G.: Incidence of recurrent subarachnoid haemorrhage after clipping for ruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 2005, 36, 2394-2399

Adres do korespondencji:

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

Zastosowanie skal klinimetrycznych w profilaktyce, diagnostyce oraz prognozowaniu przebiegu udaru mózgu

The application of clinical score scales to prevention, diagnostics and prognosis of stroke

Agnieszka Hellmann¹, Radosław Kaźmierski²

¹ z Katedry i Kliniki Neurologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. med. Wojciech Kozubski

² z Kliniki Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: dr hab. med. Radosław Kaźmierski

Streszczenie

Zdolność do szybkiego i precyzyjnego określenia stanu chorego po udarze mózgu ma duże znaczenie praktyczne, gdyż pozwala na wprowadzenie skuteczniejszych metod profilaktyki wtórnej, wspomaganie decyzji terapeutycznych oraz dostarcza nowych danych pozwalających lepiej skonstruować randomizowane badania kliniczne.

Coraz większe zastosowanie we współczesnej medycynie mają w tym zakresie skale klinimetryczne (kliniczne skale punktowe). Pozwalają one obiektywniej ocenić stan kliniczny pacjenta oraz ułatwiają prognozowanie ryzyka zgonu lub inwalidztwa w przyszłości. Wprowadzone ostatnio, skale oceniające ryzyko wystąpienia udaru po przemijającym niedokrwieniu mózgu (TIA) pozwalają identyfikować chorych w największym ryzyku wystąpienia udaru. Wykazano, że szybko wdrożone działania profilaktyczne znacznie zmniejszają ryzyko wystąpienia udaru po TIA.

W pracy przedstawiono szereg skal klinimetrycznych mających zastosowanie u pacjentów z udarem mózgu, a także skale oceny jakości życia po udarze, pozwalające skuteczniej stosować długofalowe działania profilaktyczne i pielęgnacyjne, a także lepiej planować wsparcie socjospołeczne.

Summary

Accurate prediction of current clinical status of stroke patient is important for introducing more effective prevention strategies, supporting treatment decisions and designing randomized clinical trials.

The clinical score scales are gaining increasing importance since they are reliable predictors of in-hospital and delayed mortality as well as long-term survival.

We review a number of clinical score scales used to assess stroke patients.

Recently, clinical prediction scoring systems was developed for patients with transient ischemic attack (TIA) to identify individuals at high risk of stroke. The scoring systems allow to stratify the post-TIA risk of stroke. It was shown that urgent assessment and treatment of risk factors reduced considerably the risk of complete stroke after TIA.

We also discuss scoring scales that are designed for assessment the quality of life of post-stroke patients. Such scales enable optimized planning of secondary stroke prevention, improve nursing management and welfare support.

Słowa kluczowe: udar mózgu, przemijające niedokrwienie mózgu, kliniczne skale punktowe, rokowanie, śmiertelność w udarze

Key words: stroke, transient ischemic attack, clinical score scales, prognosis, stroke mortality

Wstęp

Ocena stanu klinicznego chorego z udarem mózgu (UM) obejmuje wywiad, badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne i badania neuroobrazowe. Ważnym uzupełnieniem badania przedmiotowego jest ocena stanu pacjenta za pomocą skal klinimetrycznych.

Z powodu zmian w organizacji pomocy doraźnej w Polsce, w najbliższych latach coraz większe znaczenie będzie miało postawienie możliwie precyzyjnego rozpoznania oraz ocena stanu klinicznego pacjenta przez ratowników pogotowia ratunkowego jeszcze przed przyjęciem chorego do szpitala.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie skal punktowych stosowanych w diagnostyce UM, szczególnie w udarze niedokrwinnym mózgu (UNM), omówienie ich zastosowania oraz ich zalet i ograniczeń. Część z tych skal z powodzeniem jest stosowana od wielu lat, część wychodzi z użycia, natomiast ciągle powstają nowe. Należy jednak pamiętać, że nie wszystkie z nowych skal zostały dostatecznie zwalidyzowane w warunkach klinicznych.

Warto pamiętać, że UM nie jest jednostką chorobową lecz zespołem chorobowym o różnej etiologii, wyróżnia się udary niedokrwienne, które stanowią 80 - 85% oraz krwotoczne - 15% (w tym samoistny krwotok podpajęczynówkowy stanowiący 5% wszystkich udarów) oraz rzadziej występujące udary żylne (66).

Epidemiologia

Udar mózgu jest jedną z głównych przyczyn chorobowości i umieralności na świecie. W krajach uprzemysłowionych jest to druga lub trzecia co do częstości przyczyna zgonu po chorobach układu sercowo-naczyniowego (22). Szacuje się, że rocznie z powodu UM na świecie umiera 4,5 mln osób, z czego aż 2/3 przypada na kraje nieuprzemysłowione (76). W Europie rocznie objawy UM występują u 1 miliona osób, z których 1/3 umiera, a u 1/3 pozostaje trwałe inwalidztwo (66).

Ponieważ w populacjach krajów rozwiniętych ciągle wzrasta liczba osób powyżej 65 r.ż., to częstość występowania UM, pomimo coraz powszechniejszej profilaktyki, będzie prawdopodobnie rosła. Szacuje się, że wraz ze wzrostem długości życia w najbliższych 20-30 latach szybko może zwiększać się liczba kobiet w wieku powyżej 85 roku życia zapadających na UM (65).

W Europie współczynnik zapadalności na pierwszy w życiu udar wynosi od 110 do 290/100 000 mieszkańców; w Polsce wynosi 177/100 000 wśród mężczyzn i 125/100 000 wśród kobiet i jest porównywalny do innych krajów europejskich. Natomiast współczynniki umieralności są w Polsce bardzo wysokie i wynoszą - 106/100 000 u mężczyzn oraz 71/100 000 u kobiet, a wskaźniki śmiertelności wczesnej należą do najwyższych w Europie (7, 58, 66).

W Polsce na podstawie badań epidemiologicznych z początku lat 90-tych XX wieku stwierdzono, że rocznie objawy UM występują u 60 tys. osób z czego 1/2 umiera w ciągu roku, a u połowy spośród tych, którzy przeżyli występuje trwałe inwalidztwo (15, 66). Badania porównawcze wykazały także, że w Polsce UNM ma cięższy przebieg, więcej powikłań, występuje też więcej naczyniowych czynników ryzyka UM, co przekłada się na gorszą jakość życia pacjentów po UM (59).

Przyczyną UNM może być miażdżycza dużych naczyń domózgowych i śródczaszkowych z następową ich niedrożnością, zatorowość tętniczko-tętnicza (z tętnic

szyjnych, kręgowych, łuku aorty), choroba małych naczyń, zatorowość sercowopochodna oraz inne rzadsze przyczyny jak zapalenie naczyń, zespoły nadkrzepliwości, genetycznie uwarunkowane choroby naczyń mózgowych, skurcz naczyń mózgowych czy też uogólnione zaburzenia perfuzji mózgowej (1).

Skale klinimetryczne

Oceniając stan kliniczny chorego z UM należy wziąć pod uwagę szereg czynników, takich jak: czynniki demograficzne (wiek, płeć, rasa), choroby współistniejące wcześniej znane i stwierdzone podczas przyjęcia do szpitala, wyniki badań laboratoryjnych i neuroradiologicznych oraz punktowe skale klinimetryczne (kliniczne).

Pacjenci z UM wymagają nie tylko oceny stanu klinicznego w ostrym okresie choroby ale również ustalenia rokowania, oceny samodzielnego funkcjonowania w życiu codziennym (uwzględniającej zdolność do samoobsługi), oceny jakości życia - w kontekście zachowania lub utraty funkcji społecznych, zawodowych i rodzinnych. Najbardziej obiektywnymi metodami do takich ocen są udarowe skale punktowe, które można podzielić na następujące grupy:

- skale uszkodzeń;
- skale funkcjonowania;
- skale oceniające jakość życia (16, 32, 37).

Ponadto skale punktowe pod względem zastosowania można podzielić na trzy grupy:

1) obiektywnie oceniające stan kliniczny pacjenta w ostrym okresie UM, 2) skale służące jako narzędzie do prognozowania stopnia inwalidztwa i ryzyka zgonu po przebytym udarze oraz 3) skale pomagające podejmować decyzje w zakresie profilaktyki udaru u chorych najbardziej zagrożonych udarem - szczególnie dotyczy to chorych po przemijającym niedokrwieniu mózgu (transient ischemic attack - TIA) (30, 41, 56, 57).

Dodatkowo różne skale mogą wchodzić w skład złożonych modeli predykcyjnych (33).

Idealna skala powinna być: prosta w wykonaniu, powtarzalna, niezawodna dla wszystkich ocenianych przypadków, czuła, swoista i łatwa w interpretacji przez badaczy z różnych ośrodków oraz szybka w wykonaniu (6, 37, 26, 34).

W praktyce skuteczność skali określa nie tylko jej konstrukcja ale też doświadczenie i różnice interpretacji między badaczami.

Szczególnie istotna jest powtarzalność, co oznacza, że skala powinna umożliwiać oszacowanie zmienności wyników otrzymanych przez jednego badacza podczas dwóch badań tej samej osoby oraz różnic uzyskanych przez dwóch badaczy wykonujących badanie u tej samej osoby (ang. intra- and interobserver variability) (10, 11, 14, 25, 26, 37, 43, 45, 55, 71).

Bardzo ważna jest prostota i przejrzystość skali, co warunkuje jej prawidłowe stosowanie nie tylko przez lekarzy neurologów ale lekarzy innych specjalności, szczególnie pracujących w Izbie Przyjęć i Pogotowiu Ratunkowym oraz przez pielęgniarki. Pod tym kątem tworzone i udoskonalane są skale stosowane obecnie.

Już w 1986 twórcy Kanadyjskiej Skali Udarowej pominieli niektóre elementy skal stosowanych wcześniej, które sprawiały dużo trudności w wykonaniu i interpretacji, także twórcy NIH Stroke Scale wyszli z podobnych założeń (p. niżej) (5, 10, 11).

Równie ważna jak prostota jest szybkość wykonania i interpretacji skali - większość autorów skal zakłada, że wykonanie skali nie będzie zajmowało więcej niż kilka minut (10, 11, 26).

Do skal szeroko stosowanych zalicza się:

I. Skale stosowane w ostrym okresie UM - oceniające stan kliniczny, stopień uszkodzenia układu nerwowego; są one pomocne w prognozowaniu dalszego przebiegu choroby, ryzyka inwalidztwa lub zgonu, należą tutaj:

- Skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia - National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) i jej zmodyfikowana wersja - modified NIHSS (mNIHSS);
- Europejska Skala Udarowa - European Stroke Scale (ESS);
- Skala Oceniająca Udar w Zakresie Tętnicy Śródkowej Mózgu - The Middle Cerebral Artery Neurological Scale (MCANS);
- Skandynawska Skala Udarowa - Scandinavian Stroke Scale (SSS);
- Kanadyjska Skala Udarowa - Canadian Neurological Scale (CNS);
- Skala Udarowa Mathew - Mathew Scale (MS);
- Skala Udarowa Orgogozo;
- Izraelska Kręgowopodstawa Skala Udaru - Israeli Vertebrobasilar Stroke Scale (IVBSS);
- Skala Sześciu Zmiennych Parametrów - Simple Six Variables (SSV).

W intensywnej terapii stosowane są także skale Acute Physiology And Chronic Health Evaluation wersja II i III (APACHE II i III) oraz ich modyfikacje: skale Rapid Acute Physiology Score (REMS) i Rapid Emergency Medical Score (RAPS);

U pacjentów z zaburzeniami świadomości można stosować skalę:

- zaburzeń świadomości - Glasgow Coma Scale (GCS);
- Niedomogi Pnia Mózgu - Brainstem Insufficiency Scale (ITC- Insufficiencia Trunci Cerebri);
- Full Outline of Unresponsiveness (FOUR);

II. Skale oceniające skutki UM, to skale pozwalające możliwie obiektywnie określić funkcjonowanie pacjenta

oraz jakość życia chorego po udarze. Do najważniejszych i najczęściej stosowanych należą:

- zmodyfikowana skala Rankin - modified Rankin Scale (mRS);
- Skala Wyniku Leczenia Glasgow - Glasgow Outcome Scale (GOS);
- wskaźnik Barthel - Barthel Index (BI);

III. Skale Jakości Życia, które obejmują pomiar funkcjonowania pacjenta po UM w kontekście dziedzin: ruchowej, psychospołecznej, emocjonalnej, pracy, odpoczynku, funkcji poznawczych itd.:

- Sickness Impact profile-136 (SIP-136);
- Stroke- Specific Quality of Life (SS-QOL);
- Stroke Impact Scale (SIS);
- Indeks Jakości Życia Ferranc & Powers - Ferrans & Powers Quality of Life Index-Stroke Version (QLI);

IV. W ostatnich latach coraz większe znaczenie zyskują również skale punktowe przydatne na poziomie pomocy przedlekarskiej stosowane w celu szybkiego i dokładnego określenia stanu zdrowia pacjenta i rokowania oraz ewentualnej wstępnej kwalifikacji do leczenia trombolitycznego.

Zaliczamy tutaj:

- Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS);
- Los Angeles Prehospital Stroke Screen (LAPSS);
- Los Angeles Motor Scale (LAMS);

V. Osobną kategorię stanowią skale predykcyjne oceniające ryzyko wystąpienia UM po przebytych TIA, takie jak skal a ABCD, ABCD2 i Skala Kalifornijska.

I. Skale stosowane w ostrym okresie udaru mózgu

Skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia - NIHSS

Pacjent przyjmowany do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego (SOR) z podejrzeniem UM w większości ośrodków oceniany jest za pomocą NIHSS (49, 60, 49, 77) (tab. 1), która pozwala na schematyczną i ilościową ocenę nasilenia deficytu neurologicznego na podstawie badania 15 elementów - są to elementy badania neurologicznego. Istotną zaletą oceny przy pomocy skali NIHSS jest to, że dzięki ocenie ilościowej (punktowej) skala ta pozwala na porównanie zmian stanu pacjenta w czasie. Skala NIHSS jest także przydatna do badań klinicznych wieloośrodkowych - pierwotnie powstała jako narzędzie używane w takich badaniach w ostrym okresie UM (10). Badając pacjenta przy pomocy tej skali ocenia się: stan przytomności (ocena ilościowa, odpowiedź na pytania, wykonywanie poleceń); zaburzenia skojarzonego spojrzenia, pole widzenia, niedowład nerwu twarzowego,

siłę mięśniową kończyn, obecność ataksji, zaburzenia czucia, występowanie afazji, dyzartrii i reakcje na bodźce zewnętrzne (tab. 1A). Jeśli istnieje konieczność standaryzowania wyników uzyskanych przez kilku badaczy w tej skali, to w badaniach klinicznych używa się programu video przedstawiającego pacjentów z UM w różnym stanie klinicznym, po czy każdy z badaczy ocenia jego stan, a uzyskane wyniki są porównywane przy pomocy odpowiednich metod statystycznych (37, 43, 45).

Skala NIHSS pozwala dobrze prognozować również funkcjonowanie pacjenta po UM i z tego powodu jest wykorzystywana jako miernik wyników końcowych w badaniach klinicznych. Może być używana na równi ze skalami funkcjonowania pacjenta po UM (GOS, BI, mRS) (46, 77).

Stwierdzono, że wartości ≥ 16 punktów (pkt) w ostrym okresie UM korelują z wysokim prawdopodobieństwem zgonu lub dużej niesprawności poudarowej, natomiast wynik ≤ 6 pkt koreluje z dobrymi odległymi wynikami leczenia (2, 49). Inne badania potwierdzają podobną zależność - im niższa wartość NIHSS w ostrym okresie UM tym większa szansa niezależności pacjenta po UM ocenianej przy użyciu skali mRankin, Bartel lub GOS (2, 5, 46).

W celu poprawy wiarygodności skali oraz wyeliminowania elementów, których ocena stwarza największą wątpliwość lub jest niepotrzebna dla ilościowej oceny stanu klinicznego stworzono zmodyfikowaną wersję skali NIHSS - mNIHSS. Pierwotnie skala ta powstała przez retrospektywną ocenę danych z badania National Institute of Neurological Disorders and Strokes recombinant tissue Plasminogen Activator Stroke Trial (NINDS rtPA Stroke Trial) (46). Ze względu na niską zgodność wyników uzyskiwanych przez poszczególnych badaczy uczestniczących w tym programie (inter-rater variability) wyłączono z niej ocenę ataksji, niedowładu n. twarzowego i dyzartrii, a ocena połowicznych zaburzeń czucia została uproszczona do dwóch punktów: 0- czucie prawidłowe, 1 - czucie zaburzone (tab. 1B). Dodatkowo, pomimo dobrej zgodności wyników, usunięto ocenę poziomu przytomności - punkt 1A, w pierwotnej skali NIHSS gdyż po analizie statystycznej uznano ten wskaźnik za mniej istotny (44, 46).

Należy jednak zaznaczyć, że pogląd o mniejszym znaczeniu zaburzeń świadomości w prognozowaniu przebiegu udaru jest odosobniony, gdyż wyniki zdecydowanej większości badań nie potwierdzają takiej obserwacji, bowiem zaburzenia świadomości okazują się być kluczowe w predykcji stanu pacjenta po UM (34).

W innym doniesieniu oceniającym ponad 8,5 tysiąca certyfikowanych badań, analiza skali NIHSS wykazała najniższą zgodność w ocenie ataksji, niedowładu nerwu twarzowego, ale też skojarzonego spojrzenia i afazji, na-

tomiast wyższe zgodności miały dyzartria i ocena czucia - zwłaszcza ocena afazji wykazywała różnice w porównaniu z wynikami osiąganymi w innych badaniach (31). Ocena ataksji i porażenia n. twarzowego już w chwili utworzenia certyfikowanego video- treningu sprawiała badaczom największą trudność (43).

W prospektywnym badaniu porównujących skalę NIHSS z mNIHSS stwierdzono, że mNIHSS jest narzędziem bardziej wiarygodnym i dokładnym niż skala oryginalna w ocenie pacjentów w ostrym okresie UM - jest prostsza, łatwiejsza i zawiera 10 na 11 elementów wykazujących wysoką zgodność między badaczami (49), jednak, jak napisano wcześniej, usunięto z niej punkt dotyczący oceny przytomności, która jak wskazują cytowane powyżej prace stanowi istotny czynnik predykcyjny. Mimo prostoty skali mNIHSS nadal większość ośrodków stosuje pełną skalę NIHSS.

Analizując skalę NIHSS pod kątem oceny uszkodzenia lewej lub prawej półkuli stwierdzono że faworyzuje ona lewą - dominującą półkulę mózgu ponieważ 7 na 42 punktów jest związanych z oceną funkcji językowych (stan przytomności - pytania i polecenia, ocena afazji) a tylko 2 punkty przypisane są zaniedbywaniu. Woo i Broderick porównując pacjentów z ogniskiem udarowym lewej lub prawej półkuli mózgu stwierdzili, że aby uzyskać taki sam wynik w skali NIHSS konieczne jest większe uszkodzenie (większa objętość ogniska) prawej półkuli niż lewej, co jest zrozumiałe, jeśli weźmie się pod uwagę, że u 99% praworęcznych i 60% leworęcznych pacjentów uszkodzenie lewej półkuli generuje dysfazję lub afazję. Może mieć to implikacje kliniczne: pacjenci z udarem w prawej - niedominującej półkuli otrzymują niższą wartość punktów w skali NIHSS w porównaniu z pacjentami z udarem w dominującej - lewej półkuli. Przez to grupa z uszkodzeniem niedominującej półkuli może być zdyskwalifikowana do leczenia trombolitycznego UNM w ramach badań klinicznych lub w ośrodkach, które przyjmują kryteria włączenia i wyłączenia tylko na podstawie punktacji NIHSS (75).

Wiele uwagi poświęcono także zależności pomiędzy punktacją uzyskaną w skali NIHSS, a morfologią zmian miażdżycowych tętnic mózgowych w UNM. Badania z zastosowaniem angiografii mózgowej wykazały, że wartość punktowa uzyskana w skali NIHSS koreluje dodatnio z prawdopodobieństwem występowania niedrożności tętnic wewnątrzmożgowych jako przyczyny UM, zarówno w przednim, jak i tylnym kręgu unaczynienia. Znalezione też inną zależność - niższe wartości NIHSS występowały w przypadku bardziej obwodowych okluzji tętnic wewnątrzczaszkowych (23).

Natomiast porównanie pacjentów z UM z zakresu przedniego i tylnego kręgu unaczynienia ujawnia, że skala ta jest zdecydowanie bardziej czuła w stosunku do

Tabela 1. Skala Narodowego Instytutu Zdrowia

A. NIHSS	B. Zmodyfikowany NIHSS
1A - stan przytomności 0 - pełen 1 - senność, łatwo budzi się w odpowiedzi na niewielki bodziec, spełnia polecenia, udziela odpowiedzi 2 - konieczne powtórzenie, wzmocnienie bodźca, wymaga silnych bodźców w tym bólowych by wybudzić chorego 3 - chory nieprzytomny, śpiączka	1B - stan przytomności- pytania (pytamy pacjenta o jego wiek i obecny miesiąc) 0 - obie odpowiedzi prawidłowe 1 - jedna odpowiedź prawidłowa 2 - brak prawidłowej odpowiedzi na oba pytania
1B - stan przytomności- pytania (pytamy pacjenta o jego wiek i obecny miesiąc) 0 - obie odpowiedzi prawidłowe 1 - jedna odpowiedź prawidłowa 2 - brak prawidłowej odpowiedzi na oba pytania	1C - stan przytomności- polecenia (prosimy aby pacjent otworzył oczy i zaciśnął zdrową rękę) 0 - wykonuje oba polecenia 1 - wykonuje jedno z dwóch poleceń 2 - nie wykonuje żadnego z dwóch poleceń
1C - stan przytomności- polecenia (prosimy aby pacjent otworzył oczy i zaciśnął zdrową rękę) 0 - wykonuje oba polecenia 1 - wykonuje jedno z dwóch poleceń 2 - nie wykonuje żadnego z dwóch poleceń	2 - skojarzone spojrzenie 0 - prawidłowe ruchy gałek ocznych w poziomie 1 - częściowe porażenie skojarzonego spojrzenia 2 - całkowite porażenie skojarzonego spojrzenia (oceniamy poziome ruchy gałek ocznych; skojarzone zbaczanie, które może być przewyżnione spontanicznie lub w drodze odruchów - 1pkt)
2 - skojarzone spojrzenie 0 - prawidłowe ruchy gałek ocznych w poziomie 1 - częściowe porażenie skojarzonego spojrzenia 2 - całkowite porażenie skojarzonego spojrzenia (oceniamy poziome ruchy gałek ocznych; skojarzone zbaczanie, które może być przewyżnione spontanicznie lub w drodze odruchów - 1pkt)	3 - pole widzenia 0 - prawidłowe 1 - częściowe niedowidzenie połowicze 2 - całkowite niedowidzenie połowicze 3 - obustronne niedowidzenie połowicze (ślepotą, w tym również korową)
3 - pole widzenia 0 - prawidłowe 1 - częściowe niedowidzenie połowicze 2 - całkowite niedowidzenie połowicze 3 - obustronne niedowidzenie połowicze (ślepotą, w tym również korową)	5A - kończyna górna lewa - siła mięśniowa 5B - kończyna górna prawa - siła mięśniowa 0 - utrzymuje kończynę z zadanej pozycji (uniesienie kończyny do 90° w pozycji siedzącej lub 45° w leżącej) przez 10 sek - brak zbaczania i opadania 1 - utrzymuje kończynę przez 10 sek nad podłożem ale występuje zbaczanie lub opadanie 2 - nie utrzymuje kończyny w zadanym czasie ale zachowany opór przeciw sile grawitacji 3 - kończyna opada natychmiast, brak ruchu przeciw sile grawitacji, obecny choćby niewielki ruch 4 - plegia
4 - porażenie nerwu twarzowego 0 - nie stwierdza się 1 - niewielki niedowład ośrodkowy 2 - dużego stopnia niedowład lub porażenie ośrodkowe 3 - całkowite porażenie (część obwodowa)	6A - kończyna dolna lewa- siłą mięśniowa 6B - kończyna dolna prawa- siłą mięśniowa 0 - utrzymuje kończynę w zadanej pozycji (uniesienie do 30° w poz. leżącej) przez 5 sek - brak zbaczania i opadania 1 - utrzymuje kończynę przez 5 sek nad podłożem ale występuje zbaczanie lub opadanie 2 - nie utrzymuje kończyny w zadanym czasie, lecz zachowany jest opór przeciw sile grawitacji - kończyna opada powoli 3 - kończyna opada natychmiast, brak ruchu przeciw sile grawitacji obecny choćby niewielki ruch 4 - plegia

4 - plegia

6A - kończyna dolna lewa - siłą mięśniową

6B - kończyna dolna prawa - siłą mięśniową

0 - utrzymuje kończynę w zadanej pozycji (uniesienie do 30° w poz. leżącej) przez 5 sek - brak zbaczania i opadania

1 - utrzymuje kończynę przez 5 sek. nad podłożem ale występuje zbaczanie lub opadanie

2 - nie utrzymuje kończyny w zadanym czasie, lecz zachowany jest opór przeciw sile grawitacji- kończyna opada powoli

3 - kończyna opada natychmiast, brak ruchu przeciw sile grawitacji, obecny choćby niewielki ruch

4 - plegia

(9 - amputacja lub blok w stawie, nie włącza się do punktacji)

7 - ataksja kończyn

0 - brak

1 - obecna w jednej kończynie

2 - obecna w dwóch kończynach

8 - czucie

0 - prawidłowe

1 - niewielka lub umiarkowana utrata czucia, pacjent odczuwa ułucia szpilki jako tępe lub nie odczuwa ułkuć jako bodźce bólowe ale jest świadomy tego że jest dotykany

2 - nasilona lub całkowita utrata czucia, pacjent jest nieświadomy że jest dotykany (pacjenci nieprzytomni - 2pkt)

9 - mowa

0 - prawidłowa, bez afazji

1 - niewielka afazja- błędne nazywanie przedmiotów, niezdolność do dobierania właściwych słów, nieduże zaburzenie rozumienia słów

2 - nasilona afazja

3 - całkowita afazja

10 - dyzartria

0 - brak

1 - niewielka lub umiarkowana, chory wymawia niewyraźnie przynajmniej niektóre sylaby ale jest rozumiany z niewielkimi trudnościami

2 - znacznego stopnia, chory nie jest zrozumiany

11- reakcja na bodźce zewnętrzne- (wzrokowe, słuchowe, czuciowe), pomijanie

0 - bez zaburzeń

1 - w odpowiedzi na jeden rodzaj bodźca

2 - w odpowiedzi na więcej niż jeden bodziec

(9- amputacja lub blok w stawie, nie włącza się do punktacji)

8 - czucie

0 - prawidłowe

1 - utrata czucia (w różnym stopniu)

9- mowa

0 - prawidłowa, bez afazji

1 - niewielka afazja- błędne nazywanie przedmiotów, niezdolność do dobierania właściwych słów, nieduże zaburzenie rozumienia słów

2 - nasilona afazja

3 - całkowita afazja

11- reakcja na bodźce zewnętrzne- (wzrokowe, słuchowe, czuciowe), pomijanie

0 - bez zaburzeń

1 - w odpowiedzi na jeden rodzaj bodźca

2 - w odpowiedzi na więcej niż jeden bodziec

* Uwaga – prawidłowe wykonanie badania z zastosowaniem skali wymaga dokładnego zapoznania się z instrukcją przeprowadzenia badania i zaleceniami odnośnie interpretacji wyników.

pacjentów z udarem z zakresu unaczynienia przedniej części koła tętniczego, ponieważ uwzględnia ona zaburzenia wyższych czynności nerwowych i zaburzenia ruchowe, podczas gdy deficyty z zakresu tylnego kręgu, jak uszkodzenia nerwów czaszkowych i ataksja otrzymują mniej punktów.

Dodatkowo ocena ataksji często jest utrudniona w przypadku występowania niedowładów (60). W badaniu TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) punktacja NIHSS była niższa u pacjentów z udarem w zakresie krążenia tylnego niż przedniego kręgu unaczynienia (42).

W związku z powyższym czynione są starania aby stworzyć skalę, które byłyby czulsze w zakresie oceny skutków zaburzeń perfuzji w tylnej części koła tętniczego.

Między innymi w roku 2006 powstała **Izraelska Kręgowopodstawna Skala Udarowa (IVBSS)**. Skala ta nie jest szeroko rozpowszechniona w praktyce klinicznej. Analizując jej konstrukcję można wnioskować, że zawiera ocenę ciężkości i dynamiki UM w tylnym kręgu unaczynienia (tab. 2). Trafność diagnostyczna skali została porównana przez twórców z najbardziej rozpowszechnionymi skalami - NIHSS i mRS uzyskując dużą zgodność w ocenie deficytu neurologicznego i niesprawności poudarowej. Skala wymaga jeszcze potwierdzenia na dużej grupie pacjentów, także z udarem krwotocznym, zarówno w zakresie ciężkości udaru, jak i przewidywania stopnia niesprawności w UM (25). Jednak niektóre elementy tej skali zostały poddane krytyce przez badaczy z powodu niskiej wiarygodności i możliwej dowolności interpretacji.

Tabela 2. Izraelska Kręgowopodstawna Skala Udaru - IVBSS

1. stan przytomności

- 0 - pełen
- 2 - chory podsypiający
- 4 - półśpiączka
- 6 - śpiączka/ nieprzytomny

2. ruchomość gałek ocznych

- 0 - prawidłowa
- 2 - częściowe porażenie
- 4 - całkowite porażenie lub przymusowe ustawienie lub oftalmoplegia

3. pole widzenia

- 0 - bez ubytków
- 2 - częściowe niedowidzenie połowicze
- 4 - całkowite niedowidzenie połowicze
- 6 - obustronne niedowidzenie połowicze (łącznie ze ślepotą korową)

4. dwojenie

- 0 - nieobecne
- 2 - obecne

5. dyzartria lub dysfonia

- 0 - brak
- 2 - łagodna lub umiarkowana
- 4 - ciężka
- 9- niemożliwa do oceny- nie włącza się do punktacji

6. dysfagia

- 0 - brak
- 2 - łagodne zaburzenia połykania
- 4 - ciężka dysfagia wymagająca sondy żołądkowo - jelitowej

7. ruchy kończyny górnej - prawa oraz lewa

- 0-0 - utrzymuje pozycję przez 10 sek, nie opada
- 2-2 - opada przed 10 sek, ale utrzymuje pozycję nad podłożem
- 4-4 - opada na łóżko, ale jest opór przeciwko sile ciężkości
- 6-6 - brak oporu przeciwko sile ciężkości, kończyna opada natychmiast lub brak ruchu
- 9-9 - amputacja lub blok w stawie-nie włącza się do punktacji

8. ruchy kończyny dolnej - prawa, lewa

- 0-0 - utrzymuje pozycję 5 sek, bez opadania
- 2-2 - opada przed 5 sek, ale utrzymuje pozycję nad podłożem
- 4-4 - opada na łóżko, ale jest opór przeciwko sile ciężkości
- 6-6 - brak oporu przeciwko sile ciężkości, kończyna opada natychmiast lub brak ruchu

9. ataksja kończyn - prawa oraz lewa strona

- 0-0 - brak
- 2-2 - obecna w kończynie górnej
- 4-4 - obecna w kończynie dolnej
- 6-6 - obecna w obu kończynach

10. czucie

- 0 - prawidłowe
- 2 - utrata czucia łagodna do umiarkowanej
- 4 - ciężka lub całkowita utrata czucia

11. chód

- 0 - chory idzie 5m bez pomocy lub ataksji
- 2 - chory idzie 5m z pomocą drugiej osoby lub ataksja
- 4 - chory siedzi bez podparcia
- 6 - chory leżący w łóżku lub porusza się na wózku

ZAKRES - 0-44

Przechodząc do omówienia innych skal na wstępie warto zaznaczyć, że konstrukcja skali NIHSS odbiega od budowy innych skal klinimetrycznych. Skale: Kanadyjska, Skandynawska, Europejska oraz Skala Oceniająca Udar z Zakresu Tętnicy Środkowej Mózgu (MCANS) skupiają się na dysfunkcji ruchowej niedowładnych kończyn, kładąc mniejszy nacisk na funkcje językowe, poziom przytomności czy niedowidzenie, co z jednej strony czyni je łatwiejszymi w użyciu w celu przewidywania funkcjonowania pacjenta po ostrym okresie UM, z drugiej strony obniża czułość oceny (50).

Kanadyjska Skala Udarowa (CNS) utworzona została w 1986 r. Autorzy wyszli z założenia, że zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), które skutkują soporem lub śpiączką mogą być prosto i wiarygodnie zmierzone przy użyciu skali zaburzeń świadomości Glasgow. Jeśli jednak uszkodzenie naczyń mózgu nie zaburza w znacznym stopniu świadomości lub pacjent ma afazję wtedy brakuje wiarygodnych narzędzi oceny stanu neurologicznego, dlatego w swojej skali zaproponowali rozdzielną ocenę zaburzeń świadomości oraz motorycznych deficytów neurologicznych, uwzględniono także występowanie afazji (11).

W założeniu autorów skala spełnia następujące kryteria: jest prosta, szybka, skupia się na elementach odnoszących się do UM, możliwa jest do wykonania zarówno przez lekarzy, jak i pielęgniarki w przeciwieństwie do poprzednio proponowanych skal, których użycie było zarezerwowane tylko dla lekarzy.

Skala zbudowana jest z dwóch modułów: w pierwszym oceniamy świadomość: stan przytomności (chory czuwający, senny; jeśli w soporze lub śpiączce - wykonuje się GCS), orientację co do miejsca i czasu oraz zaburzenia mowy (oceniane są funkcje językowe i wymowa). W zależności od tego czy pacjent prezentuje deficyt rozumienia i orientacji wykonywana jest część motoryczna - A1 gdzie ocenia się symetrię twarzy, osobno proksymalne i dystalne części kończyn górnych oraz kończyn dolnych, lub przechodzi się do części A2 gdy pacjent prezentuje zaburzenia rozumienia, ta część obejmuje ocenę symetrii twarzy i tylko globalną ocenę siły kończyn górnych i dolnych (tab. 3). Badacze pominęli w skali ocenę spojrzenia, odruchów ścięgniętych i powierzchniowych oraz deficytów czucia, wychodząc z założenia, że skala ta powinna być łatwa do wykonania przez pielęgniarki, ponadto wyżej wymienione zaburzenia w ich ocenie nie wpływały znacząco na funkcjonowanie pacjenta (11). Skalę oceniono także pod kątem przewidywania codziennego funkcjonowania pacjentów po UM uzyskując zadowalającą zgodność między wyjściowymi wartościami skali a stanem pacjentów po UM (12). Poza tym warto zauważyć, że skala ta nie zawiera elementów oceniających UM z tylnego kręgu unaczynienia mózgu.

Skandynawska Skala Udarowa (SSS) utworzona została do celów wieloośrodkowego badania pacjentów z UNM w Szwecji oceniającego zastosowanie hemodylucji w ostrym okresie udaru niedokrwinnego (61). Skalą tą posługiwano się zarówno w okresie wczesnym UNM - dokonując wstępnej oceny pacjenta (stan przytomności, ruchy gałek ocznych, niedowłady), jak i w celu oceny długoterminowego funkcjonowania pacjenta - w trakcie i po ostrym okresie UNM. Oceniano niedowład nerwu twarzowego, niedowład kończyn, zaburzenia mowy, orientację auto-, allopsychiczną i chód (szczegóły podano w tab. 4). Podobnie jak w CNS ocenie nie podlegają: dyzartria, pole widzenia, czucie, odruchy ścięgnięte i powierzchniowe (61). SSS jest prawdopodobnie jedyną skalą, która oddzielnie ocenia krótko- i długoterminowy stan pacjenta po UM (17).

Wykazano, że skale NIHSS i SSS wykazują dużą zgodność w ocenie stanu neurologicznego pacjenta z UM. Skale te są stosunkowo łatwe do opanowania dla lekarzy niespecjalistów, a nawet studentów starszych lat studiów medycznych. Badania wykonane w naszej katedrze wykazały dużą zgodność wyników uzyskiwanych przez różnych badaczy oraz przez tego samego badacza przy dwóch odrębnych badaniach. W związku z powyższym zarówno skala NIHSS, jak i SSS mogą być z powodzeniem stosowane do oceny stanu klinicznego chorych z UM w badaniach międzyośrodkowych (37). Wyniki te są zgodne z uzyskanymi przez innych autorów.

Warto tu wspomnieć, że porównanie tych dwóch, bardzo popularnych skal, zaowocowało propozycją wzoru przyrównującego wartości liczbowe uzyskane w poszczególnych skalach: $SSS = 50 - 2 \times NIHSS$ (3).

Europejska Skala Udarowa (ESS) powstała na potrzeby klinicznych badań UNM z zakresu tętnicy środkowej mózgu (26). Skala ocenia: stan przytomności, rozumienie poleceń, mowę, pole widzenia, skojarzone spojrzenie; natomiast różni się od innych tym, że kładzie większy nacisk na zaburzenia motoryczne kończyny górnej - segmentalne i globalne, również w stawie nadgarstkowym, stawach palców, zawiera także ocenę chodu, którego zaburzenia są istotnym parametrem inwalidztwa (tab. 5) (55). Czułość i precyzja diagnostyczna tej skali została porównana z innymi skalami stosowanymi w ostrym okresie UM jak: CNS, SSS gdzie uzyskano wysoką zgodność wyników. Porównanie zgodności między badającymi za pomocą skali ESS oraz skali Mathew, SSS, CNS, NIHSS ujawniło, że tylko ESS i SSS mają wskaźnik kappa >0.60 , dla wszystkich składowych skali, wskazujący na dość wysoką zgodność wyników między badaczami. Natomiast wartość prognostyczna skali zestawiona ze skalami Barthel i Rankin w czasie kilku miesięcy po UM była różna (współczynnik regresji liniowej wahał się w przedziale 0.45-0.81) (26).

Tabela 3. Kanadyjska Skala Udarowa

ŚWIADOMOŚĆ		
stan przytomności	- czuwający	-3
	- senny	-1,5
orientacja	- zorientowany	-1
	- zdezorientowany całkowicie/ częściowo	-0
mowa	- prawidłowa	-1
	- zaburzone wypowiedzanie słów	-0,5
	- zaburzone rozumienie mowy	-0

JEŚLI CHORY W SOPORZE LUB ŚPIĄCZCE - część B

**CZĘŚĆ A1- BEZ DEFICYTU
ROZUMIENIA - FUNKCJE RUCHOWE**

twarz	- brak	-0,5
	- obecne	-0
	- brak	-1,5
kończyna górna- cz. proksymalna	- niewielkie	-1,0
	- znaczne	-0,5
	- całkowite	-0
	- brak	-1,5
kończyna górna- cz. dystalna	- niewielkie	-1,0
	- znaczne	-0,5
	- całkowite	-0
	- brak	-1,5
kończyna dolna	- niewielkie	-1,0
	- znaczne	-0,5
	- całkowite	-0

**CZĘŚĆ A2- Z DEFICYTEM ROZUMIENIA-
-FUNKCJE RUCHOWE**

twarz	- symetryczna	-0,5
	- niesymetryczna	-0
	- równo unoszone	-1,5
kończyny górne	- nierówno unoszone	-0
	- równo unoszone	-1,5
kończyny dolne	- nierówno unoszone	-0

CZĘŚĆ B – GLASGOW COMA SCALE

3 do 15

Zaletą **Skali Oceniającej Udar w Zakresie Tętnicy Środkowej Mózgu (MCANS)** jest swoistość dla UM w zakresie unaczynienia tętnicy środkowej mózgu. Uwzględnia ona dość dokładnie zaburzenia ruchowe kończyn - włącznie z niedowładem części dystalnych i zmianami napięcia mięśniowego. Ograniczeniem jest jej zastosowanie tylko dla tej określonej lokalizacji (tab. 6) (55).

Ponieważ Skale Kanadyjska, Skandynawska i MCANS oceniają podobne parametry dlatego zostały zmodyfikowane i połączone w jedną skalę (**Unified Scale**) zaproponowaną przez Orgogozo i wsp. w 1992 r. (53).

Jak wspomniano wcześniej, porównanie skali Kanadyjskiej, MCANS oraz NIHSS w zakresie oceny wartości predykcyjnych tych skal wykazało, że skala NIHSS wykazywała najwyższą czułość i swoistość jeśli chodzi o przewidywanie stanu pacjenta po UM (50).

Skale Mathew i Orgogozo przedstawiono w tab. 7. Mathew jako pierwszy zaproponował skalę udarową ilościowo oceniającą deficyty stanu neurologicznego pacjenta, dodatkowo zawiera także elementy oceniające niepełnosprawność poudarową (48). Autorzy skali Orgogozo ze względu na niską zgodność zrezygnowali z oceny zaburzeń świadomości w pojęciu jakościowym

Tabela 4. Skandynawska Skala Udarowa

	punktacja	prognoza	długoterminowa ocena
stan przytomności		tak	
- pełna przytomność	-6		
- senność, może być wybudzony do pełnego kontaktu	-4		
- reakcja na słowne polecenia zachowana ale nie osiąga pełnej przytomności	-2		
ruchy gałek ocznych		tak	
- brak porażenia spojrzenia	-4		
- obecne porażone spojrzenie	-2		
- zbaczanie skojarzonego spojrzenia	-0		
siła mięśniowa kończyny górnej*		tak	tak
- podnosi ramiona z prawidłową siłą	-6		
- podnosi ramiona ze zmniejszoną siłą	-5		
- podnosi ramiona zgięte w stawie łokciowym	-4		
- może poruszać kończyną, nie przeciwstawia sile grawitacji	-2		
- porażenie	-0		
siła mięśniowa dłoni*			tak
- prawidłowa	-6		
- pełen zakres ruchu, siła słabsza	-4		
- ruch obecny, koniuszki palców nie dosięgają śródreżcza podczas zaciskania pięści	-2		
- porażenie	-0		
siła mięśniowa kończyny dolnej		tak	tak
- prawidłowa	-6		
- podnosi wyprostowaną kończynę ze zmniejszoną siłą	-5		
- podnosi kończynę zgiętą w stawie kolanowym	-4		
- może poruszać kończyną, nie przeciwstawia sile grawitacji	-2		
- porażenie	-0		
orientacja			tak
- prawidłowa co do czasu, miejsca i osoby	-6		
- prawidłowe 2 z w/wym	-4		
- prawidłowe 1 z w/wym	-2		
- zupełnie nieorientowany	-0		
mowa			tak
- brak afazji	-10		
- słownictwo ograniczone i zaburzone dobieranie słów	-6		
- zdania ubogie, jednak wypowiada więcej niż „tak / nie”	-3		
- tylko „tak / nie” lub brak mowy	-0		
niedowład n. twarzowego			tak
- brak / wątpliwy niedowład	-2		
- obecny	-0		

chód			tak
- przechodzi 5 metrów bez pomocy	-12		
- chodzi z pomocą	-9		
- chodzi z pomocą drugiej osoby	-6		
- siedzi bez podtrzymywania	-3		
- leżący w łóżku lub korzysta z wózka inwalidzkiego	-0		
MAKSYMALNA PUNKTACJA		22	48

*funkcja ruchowa oceniana jest tylko po stronie udaru

Tabela 5. Europejska Skala Udarowa

poziom przytomności	- czujny, odpowiedzi adekwatne - 10 punktów - senny, ale łatwo wybudza się przy pomocy niewielkiej stymulacji - 8 - senny, wymaga silnych bodźców lub powtórzenia bodźca - 6 - reakcja ukierunkowana na bodziec bólowy - 4 - reakcja nieprawidłowa- wyprostna na bodziec bólowy - 2 - brak reakcji na bodziec bólowy - 0
zrozumienie poleceń (wyciągnięcie języka, dotknięcie palcem nosa, zamknięcie oczu)	- wykonuje trzy polecenia - 8 - wykonuje jedno lub dwa polecenia - 4 - nie wykonuje żadnego polecenia - 0
mowa	- prawidłowa - 8 - niewielkie trudności w znajdowaniu słów - 6 - poważne trudności w znajdowaniu słów - 4 - odpowiada tylko „tak, nie” - 2 - brak mowy - 0
pole widzenia	- prawidłowe - 8 - z deficytem - 0
skojarzone spojrzenie	- spojrzenie prawidłowe, na wprost - 8 - spojrzenie w jedną stronę niemożliwe - 4 - możliwy powrót gałek ocznych do linii środkowej - 2 - niemożliwy powrót gałek ocznych do linii środkowej - 0
nerw twarzowy	- prawidłowy - 8 - niedowład - 4 - porażenie - 0
siła mięśniowa kończyny górnej - utrzymanie pozycji wyciągniętych rąk	- utrzymuje wyciągniętą kończynę przez 5 sek bez zbaczania i opadania - 4 - utrzymuje wyciągniętą kończynę przez 5 sek ale dotyczy to kończyn w pozycji odwróconej grzbietem do góry (pronatio) - 3 - kończyna opada, zbacza przed upływem 5 sek ale utrzymuje swą niższą pozycję - 2 - kończyna nie może utrzymać pozycji - 1 - opada natychmiast - 0

siła mięśniowa kończyny górnej - podnoszenie	- prawidłowo - 4 - wznosi kończynę wyprostowaną, ale ruch nie jest pełen - 3 - wznoszenie przy zgiętej kończynie - 2 - ślad ruchu - 1 - brak ruchu - 0
wyprost nadgarstka	- prawidłowy - 8 - wykonuje pełen ruch przy zmniejszonej sile - 6 - wykonuje ruch niepełny i o słabszej sile - 4 - ślad ruchu - 2 - brak ruchu - 0
palce	- równa siła - 8 - siła obniżona po stronie udaru - 4 - uścisk dłoni niemożliwy do wykonania - 0
siła mięśniowa kończyny dolnej - utrzymanie pozycji wyciągniętej kończyny	- utrzymanie zadanej pozycji przez 5 sek bez zbaczania i opadania - 4 - kończyna opada, zbacza do niższej pozycji przed upływem 5 sek, utrzymuje niższą pozycję w tym czasie - 2 - opada do podłoża w ciągu 5 sek ale nie natychmiast - 1 - natychmiast opada na podłoże - 0
siła mięśniowa kończyny dolnej - zginanie	- prawidłowe - 4 - wykonuje przeciwko oporowi ale o zmniejszonej sile - 3 - wykonuje przeciwko sile grawitacji - 2 - ślad ruchu - 1 - brak ruchu - 0
zgięcie grzbietowe stopy	- prawidłowe - 8 - wykonuje pełen ruch ale o zmniejszonej sile - 6 - wykonuje ruch niepełny - 4 - ślad ruchu - 2 - brak ruchu - 0
chód	- prawidłowy - 10 - chód samodzielny jednak nieprawidłowy lub z ograniczoną prędkością poruszania się lub skróconym dystansem jaki chory może pokonać - 8 - może chodzić korzystając z pomocy sprzętowych - 6 - może chodzić z pomocą jednej lub więcej osób - 4 - nie jest w stanie chodzić ale stoi podtrzymywany - 2 - nie jest w stanie chodzić i stać - 0

ZAKRES 0-100

(zostawiając ocenę czuwania), pola widzenia oraz zaburzeń czucia (54).

Prosta i bardzo rozpowszechniona Skala Reaktywności Skala Glasgow (GCS), która jest skalą uniwersalną, stosowaną głównie w intensywnej terapii, ale wykazuje też wartość prognostyczną w zakresie oceny ryzyka zgonu pourazowego (72). Jej istotną wadą jest mała przydatność u chorych z afazją, zaintubowanych, głuchych.

W przypadku UM, zaburzenia świadomości okazują się być najistotniejszym czynnikiem prognostycznym (34). Zaburzenia przytomności (ilościowe zaburzenia świadomości) są następstwem patologicznego obniżenia aktywności układu siatkowego i stanowią stan zagrożenia życia (39). Skalami klinimetrycznymi, których można używać u pacjentów z zaburzeniami przytomności i bez kontaktu słownego są, poza wspomnianą

Tabela 6. Skala oceniająca udar w zakresie tętnicy środkowej mózgu - MCANS

poziom przytomności	15 - prawidłowy 10 - senność 5 - sopor 0 - śpiączka	ruchy kończyny górnej	15 - prawidłowe 10 - ruchomość nieznacznie upośledzona, ale kończyny wykonują wprawne ruchy 5 - upośledzone ale ruchy pozostają użyteczne 0 - bezużyteczne
słowne porozumiewanie się, mowa	10 - prawidłowe 5 - utrudnione 0 - bardzo utrudnione lub niemożliwe	napięcie kończyny górnej	5 - prawidłowe (nawet przy żywych odruchach) 0 - nieprawidłowe: spastyczne lub wiotkie
zwrot głowy i gałek ocznych	10 - brak 5 - niewielkie 0 - nasilone	unoszenie kończyny dolnej	15 - prawidłowe 10 - przeciwstawne oporowi 5 - przeciwstawne sile grawitacji 0 - niemożliwe
nerw twarzowy	5 - niewielki niedowład lub brak 0 - znaczny niedowład lub porażenie	zgięcie grzbietowe stopy	10 - prawidłowe lub przeciwstawne oporowi 5 - przeciwstawne sile grawitacji 0 - opadanie stopy
unoszenie kończyny górnej	10 - prawidłowe 5 - niepełne 0 - niewykonalne	napięcie kończyny dolnej	5 - prawidłowe (nawet przy żywych odruchach) 0 - nieprawidłowe- spastyczne lub wiotkie

skalą GCS, także skala Niedomogi Pnia Mózgu - ITC oraz skala FOUR.

Skala FOUR jest nową, skalą skonstruowaną w 2005 r. przez Wijdicks i wsp. (tab. 8) (38, 73).

W przeciwieństwie do skali GCS, która wykazuje ograniczoną użyteczność w przypadku zaintubowanych pacjentów oraz w ocenianiu odruchów pniowych skala ta wydaje się omijać te ograniczenia i w założeniu autorów mogłaby pomóc przewidywać stan kliniczny po przebyciu udaru. Skala ocenia: otwieranie oczu, odpowiedź ruchową, odruchy z pnia mózgu oraz oddychanie, nie ocenia odpowiedzi słownej jak w przypadku GCS, co czyni ją przydatną dla zaintubowanych pacjentów. Skala została zwalidyzowana w warunkach Oddziału Intensywnej Opieki Medycznej oraz SOR u pacjentów z różnymi schorzeniami neurologicznymi. Wykazano, że nowa skala silnie koreluje z ryzykiem zgonu. Ze względu na to, że połowa pacjentów w badaniu oceniającym przydatność skali w SOR była czuwająca (bez istotnych zaburzeń świadomości), wymagane są dalsze badania w tym kierunku (63, 73).

Skala Niedomogi Pnia Mózgu - ITC zaprojektowana została przez Katedrę i Klinikę Neurologii Collegium Medicum w Bydgoszczy - zakłada, że pełna sprawność pnia mózgu odpowiada wartości 63 punktów, im niższa wartość tym bardziej zaburzone są funkcje pnia mózgu (40).

Istnieją jeszcze inne skale oceniające ilościowo zaburzenia przytomności - np. Pittsburska Skala Oce-

ny Pnia Mózgu, Skala Glasgow-Liège, Innsbrucka Skala Śpiączki omówione dokładniej przez Książkiewicz B. i wsp. (39).

Inne skale

Skala Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE – wersja II i III) stosowana jest powszechnie na oddziałach intensywnej opieki medycznej, ocenia się w nich: temperaturę ciała, średnie ciśnienie tętnicze, tętno, utlenowanie i pH krwi tętniczej, stężenia sodu, potasu, kreatyniny w surowicy, hematokryt, liczbę białych krwinek oraz włącza się punktację w skali GSC- nie są więc to skale specyficznie dedykowane dla oceny deficytów neurologicznych pacjenta. Jednak wykazano, że skala APACHE III wykazuje dość wysoką (90%) czułość oraz - co zrozumiale- niższą (73%) specyficzność w zakresie prognozowania ryzyka wczesnego zgonu w UM (8).

Uproszczonymi wersjami skali APACHE są skale RAPS (Rapid Acute Physiology Score) i REMS (Rapid Emergency Medical Score) - oceniające tętno, ciśnienie tętnicze, częstość oddechów oraz punktację w skali GCS oraz w przypadku REMS dodatkowo wiek pacjenta i saturację krwi obwodowej. W dużym badaniu Olssona i wsp. z 2004 roku wykazano, że szczególnie skala REMS wykazywała dobre, porównywalne ze skalą NIHSS, zdolności prognostyczne w zakresie oceny ryzyka wczesnego (do 30 dni) zgonu po UM (34, 52).

Tabela 7. Skale: Orgogozo oraz Mathew

SKALA ORGOGOZO	SKALA MATHEW
przytomność 0 - śpiączka, nieprzytomny 5 - półśpiączka/ sopor 10 - senność 15 - prawidłowa	STAN ŚWIADOMOŚCI poziom przytomności 8 - pełna 6 - śpiący ale zupełnie zorientowany 4 - przymglony 2 - półśpiączka 0 - śpiączka
porozumiewanie się werbalne 0 - niemożliwe 5 - utrudnione 10 - prawidłowe	orientacja (czas, miejsce, własna osoba) 6 - pacjent zorientowany 4 - zorientowany dla 2 ww 2 - zorientowany dla 1 ww 0 - niezorientowany
zwrot gałek ocznych i głowy 0 - utrwalone 5 - zbaczanie spojrzenia 10 - brak	MOWA 0-23 - wg testu Reitana
ruchy twarzy 0 - niedowład 5 - prawidłowe	NERWY CZASZKOWE (dla każdego parametru): niedowidzenie połowicze jednoimiennie skojarzone zbaczanie gałek ocznych osłabienie twarzy (n. twarzowego) 3 - brak 2 - niewielkie 1 - umiarkowane 0 - znacznego stopnia
ruchy kończyny górnej 0 - niemożliwe 5 - niepełne 10 - prawidłowe	SIŁA MIĘŚNIOWA- OSOBNO KOŃCZYNA GÓRNA P, L i DOLNA P, L: 5 - prawidłowa 4 - skurcz przeciw oporowi 3 - kończyna podnosi się przeciwko sile grawitacji 2 - kończyna podnosi się gdy siła grawitacji wyeliminowana 1 - ślad ruchu 0 - brak ruchu
ruchy dłoni 0 - bezużyteczne 5 - użyteczne 10 - sprawne, zręczne 15 - prawidłowe	WYNIK, OCENA INWALIDZTWA 24 - brak 21 - niewielkie upośledzenie 14 - umiarkowane upośledzenie 7 - poważne upośledzenie 0 - zgon
napięcie kończyny górnej 0 - obniżone lub zwiększone 5 - prawidłowe	ODRUCHY 3 - prawidłowe 2 - asymetryczne lub obecność patologicznych 1 - klonusy 0 - nie można wywołać
ruchy kończyny dolnej 0 - niemożliwe 5 - przeciwko sile ciężkości 10 - przeciwko oporowi 15 - prawidłowe	CZUCIE 3 - prawidłowe 2 - zaburzone w niewielkim stopniu 1 - poważne zaburzenie czucia 0 - brak odpowiedzi na ból
zgięcie grzbietowe stopy 0 - stopa opada 5 - pokonuje siłę grawitacji 10 - przeciwko oporowi lub prawidłowe	ZAKRES 0-100
napięcie kończyny dolnej 0 - obniżone lub zwiększone 5 - prawidłowe	ZAKRES 0-100
ZAKRES 0-100	

Tabela 8.

SKALA NIEDOMOZI PNIA MÓZGU**zaburzenia przytomności:**

- 0 - śpiączka
- 10 - sopor
- 20 - senność patologiczna
- 30 - przytomność

motoryka ogólna ciała

- 0 - wiotkość
- 5 - sztywność wyprostna
- 10 - sztywność zgięciowa
- 15 - celowe reakcje spontaniczne lub na bodziec

tętno

- 0 - brak
- 1 - bradykardia < 60
- 2 - tachykardia > 100
- 3 - prawidłowe

ciśnienie tętnicze

- 0 - nieoznaczalne
- 1 - niskie- skurczowe < 60
- 2 - wysokie- skurczowe > 180
- 3 - prawidłowe

oddech

- 0 - brak
- 1 - rybi
- 2 - inne zaburzenia oddychania
- 3 - prawidłowy

temperatura

- 0 - obniżona < 35 st C
- 1 - hipertermia > 40 st C
- 2 - podwyższona - 37,5 - 40 st C
- 3 - prawidłowa

motoryka gałek ocznych

- 0 - zniesiona, patrzy w dal
- 1 - porażenie- gałki oczne zwrócone ku dołowi, objaw zachodzącego słońca, obustronny zez zbieżny
- 2 - podrażnienie (gałki ku górze, obustronny zez rozbieżny, niedowład spojrzenia do boku, pływanie gałek, objaw oczu lalki)
- 3 - prawidłowa

motoryka źrenic

- 0 - zniesiona; sztywne, szerokie źrenice
- 1 - źrenice szerokie, słaba reakcja na światło
- 2 - wąskie, szpilkowe
- 3 - prawidłowa

SKALA FOUR**otwieranie oczu:**

- 4 - oczy otwarte, wodzenie i mruganie na polecenie
- 3 - oczy otwarte, brak wodzenia na polecenie
- 2 - oczy zamknięte, otwarcie na bodziec głosowy
- 1 - otwarcie oczu na bodziec bólowy
- 0 - brak reakcji na bodziec bólowy

odpowiedź ruchowa:

- 4 - spełnienie poleceń- test pozycji ręki (uniesienie kciuka, zaciśnięcie w pięść, znak pokoju)
- 3 - lokalizacja bólu
- 2 - odpowiedź zgięciowa na bodziec bólowy
- 1 - odpowiedź wyprostna na bodziec bólowy
- 0 - brak reakcji na ból, uogólniony stan miokloniczny

odruchy z pnia mózgu:

- 4 - obecne odruchy źreniczne i rogówkowe
- 3 - jedna źrenica szeroka i nieruchoma
- 2 - nieobecny odruch źreniczny i rogówkowy
- 0 - nieobecny odruch źreniczny, rogówkowy oraz kaszlowy

oddychanie:

- 4 - regularny rytm oddechowy, pacjent niezaintubowany
 - 3 - oddech Cheyne- Stokesa, pacjent niezaintubowany
 - 2 - oddech nieregularny, pacjent niezaintubowany
 - 1 - oddech wspomagany z respiratora
 - 0 - oddech zastępczy z respiratora
-

II. Skale funkcjonowania pacjenta po ostrym okresie udaru

Tak jak w ostrym okresie UM większe znaczenie ma ocena deficytu neurologicznego, tak po tym okresie ważniejsza staje się ocena upośledzenia wykonywania codziennych czynności (tab. 9, 10, 11). Pomiary funkcjonowania po UM obejmują różne aspekty, jak: zakres codziennych czynności - np. wskaźnik Barthel; stopień niepełnosprawności - np. skale mRankin, GOS; zdolność do przemieszczania się (ang. mobility) - np. Rivermead Mobility Index; jakość życia, stan emocjonalny, funkcjonowanie psychospołeczne - oceniane m. in. za pomocą Skali Jakości Życia (p. dalej).

Wskaźnik Barthel (BI) pozwala na ilościową ocenę funkcjonowania pacjenta w zakresie codziennych czynności (ang. activities in daily living- ADL), oceniane są moduły dotyczące samoobsługi oraz mobilności pacjenta: niezależność w zakresie spożywania posiłków, przemieszczanie się z łóżka na krzesło i z powrotem, korzystanie z toalety, codzienna higiena osobista, zdolność do samodzielnej kąpieli, chodzenia po płaskiej powierzchni, po schodach, ubierania się, kontrolowania oddawania

moczu i stolca. Skala nie uwzględnia zaburzeń mowy i innych zaburzeń wyższych czynności. Pierwotnie powstała w celu oceny samodzielnego funkcjonowania pacjentów z chorobami nerwowo - mięśniowymi i mięśniowo - kostnymi (47). Punktacja 100 oznacza niezależność chorego w 10 wyżej wymienionych czynnościach - może jednak nie oznaczać pełnej niezależności (68) natomiast wartości bliskie 0 pkt - oznaczają skrajną zależność od osób trzecich. Co istotne skala ta pozwala także na ocenę zmiany stanu klinicznego pacjenta w dłuższym czasie, np. pogorszenia lub usprawnienia funkcji ruchowych w wyniku rehabilitacji pomimo obecności deficytu neurologicznego.

Zmodyfikowana skala Rankin (mRS) oraz Glasgow Outcome Scale (GOS) oceniają globalnie niesprawność lub niezależność jako następstwo UM. Są to bardzo proste, kilkupunktowe skale. Skali Rankin używa się obecnie w jej zmodyfikowanej wersji (mRankin) dokonanej przez Warlowa i wsp. dla badania UK-TIA Aspirin Trial (67) (tab. 12). Pacjenci z punktacją 0 do 2 w skali mRankin są definiowani jako niezależni. Skala mRankin odnosi się nie tylko do stanu po UM ale także do wcześniejszej aktyw-

Tabela 9. Skala codziennego funkcjonowania - Barthel Index

1. spożywanie posiłków

0 - nie jest w stanie samodzielnie jeść;
5 - potrzebna pomoc w krojeniu, smarowaniu masłem itd.;
10 - samodzielny.

2. przemieszczanie się (z łóżka na krzesło i powrót oraz siadanie)

0 - nie jest w stanie, nie utrzymuje równowagi przy siadaniu;
5 - większa pomoc (fizyczna jednej, dwóch osób), może siedzieć;
10 - mniejsza pomoc (słowna lub fizyczna);
15 - samodzielny.

3. utrzymanie higieny osobistej

0 - potrzebna pomoc przy czynnościach dotyczących higieny osobistej;
5 - niezależny - mycie twarzy, czesanie się, mycie zębów, golenie (z zapewnionymi pomocami).

4. korzystanie z toalety

0 - zależny;
5 - niezależny w dotarciu do WC i samoobsłudze w toalecie.

5. mycie, kąpiel całego ciała

0 - zależny;
5 - samodzielny.

6. poruszanie się (po płaskich powierzchniach)

0 - nie porusza się samodzielnie lub zależny na wózku;
5 - do 50m za pomocą sprzętu wspomagającego lub niezależny na wózku;
10 - spacer z pomocą jednej osoby ponad 50m;
15 - niezależny, także z użyciem sprzętu wspomagającego powyżej 50m.

7. wchodzenie i schodzenie po schodach

0 - nie jest samodzielny;
5 - potrzebuje pomocy fizycznej i asekuracji.

8. ubieranie i rozbieranie się

0 - zależny;
5 - potrzebna częściowa pomoc;
10 - niezależny - również w zapinaniu guzików, zamka, wiązaniu sznurowadeł itp.

9. kontrolowanie stolca / zwieracza odbytu

0 - nie panuje lub konieczność spowodowania oddawania stolca;
5 - sporadyczne bezwiedne oddawanie stolca;
10 - kontroluje.

10. kontrolowanie moczu/ zwieracza pęcherza mocz.

0 - nie panuje lub jest cewnikowany;
5 - sporadyczne bezwiedne oddawanie moczu;
10 - kontroluje.

Tabela 10. Skala niepełnosprawności - mRankin

- 0 - pacjent sprawny, bez objawów;
1 - objawy nie wymagające zmiany stylu życia, pacjent w pełni samodzielny;
2 - niesprawność niewielkiego stopnia, nie jest w stanie wykonywać wszystkich zadań jakie wykonywał w przeszłości, ale w pełni samodzielny w zakresie codziennych obowiązków;
3 - umiarkowana niesprawność, pacjent chodzi bez pomocy, wymaga niewielkiej pomocy w czynnościach dnia codziennego;
4 - wyraźna niesprawność, wymaga wiele pomocy w czynnościach dnia codziennego, chodzi z pomocą;
5 - całkowita niesprawność, wymaga stałej opieki dzień i noc;
6 - zgon.

Tabela 11. Skala GOS (Glasgow Outcome Scale)

PUNKTY	WYNIK LECZENIA	STAN CHOREGO
5	dobry;	prowodzi normalne życie bez / z niewielkim deficytem;
4	umiarkowana niesprawność;	deficyt neurologiczny, chory samodzielny;
3	poważna niesprawność;	przytomny, w pełni zależny od osób z otoczenia
2	stan wegetatywny;	utrzymany cykl sen/ minimalna reaktywność.
1	zgon.	

Tabela 12. Skala Sześciu Zmiennych Parametrów - SSV

1. wiek chorego - w latach;	- w latach
2. mieszkał sam przed UM?	- tak-1/ nie-2
3. samodzielny przed udarem (wg mRankin $\leq$ 2)?	- tak-1/ nie-2
4. skala Glasgow- odpowiedź słowna;	- wg skali GCS
5. podnosi obie kończyny górne do pozycji horyzontalnej (wg Medical Research Council $\geq$ 3 dla obu kończyn)?	- tak-1/ nie-2
6. chodzi bez pomocy drugiej osoby?- dopuszczalne kula, laska.	- tak-1/ nie-2

ności. Badanie zgodności między badaczami wykazało satysfakcjonujące wartości (wskaźnik kappa 0.50- 0.91), najczęściej rozbieżności uzyskiwano przy ocenie mRankin 2-4 pkt, co badacze tłumaczyli m. in. tym, że zdolność do samodzielnego chodzenia najmniej przystawała do skali, która ocenia niezależność w czynnościach dnia codziennego (71).

Tak więc przy kwalifikowaniu pacjentów wg skali mRs trzeba zwracać uwagę na zdolność do chodzenia, który to punkt okazuje się bardzo ważny i prowadzi do błędów. W dużym wieloośrodkowym badaniu efektów podawania lubeluzolu w ostrym UM, wielu pacjentów przekwalifikowywano z poszczególnych grup mRankin do innych m. in. ze względu na zdolność do samodzielnego poruszania się (68).

Glasgow Outcome Scale (GOS) jest skalą 5-punktową, pierwotnie skonstruowaną dla urazów czaszkowo-mózgowych, choć mogącą mieć zastosowanie także do UM

i często używaną obok NIHSS, BI, mRankin do oceny pacjentów po UM w różnych badaniach klinicznych - np. RANTTAS, NINDS, TOAST (64).

Ponieważ najczęściej używanymi skalami oceniającymi pacjentów po UM są wskaźnik Barthel i zmodyfikowana skala Rankin (64, 68), dokonywano porównania obu skal. W kontekście kompleksowej oceny wyniku UM (wynik korzystny lub niepowodzenie po UM) skala mRankin jest skalą oceniającą globalną niesprawność po UM - w kontekście zmian w aktywności i stylu życia, Bartel Index ocenia tylko podstawowe czynności dnia codziennego. Utrzymując czułość i swoistość na poziomie ok. 90%. Uyttenboogaart i wsp. zaproponowali, że: BI 100 - 95 odpowiada mRankin 1, BI 94 - 90 równe jest w mRankin - 2, BI 89 - 75 to 3 w mRankin (69).

Sulter i wsp. oceniali wynik UM za pomocą tych skal porównując ponad 9 tys. pacjentów z 15 badań klinicznych i stwierdzili różnorodność definicji korzystnego wy-

niku pacjentów po UM (stosowano różne punkty odcięcia dla BI przyjmowano zakres 50 - 95 pkt, dla mRankin tylko 1 - 2 pkt). Autorzy ci stwierdzili, że łatwiej niż określać korzystny przebieg, utworzyć definicję niekorzystnego przebiegu UM definiowanego jako zgon lub przebywanie w szpitalu czy też w domu opieki z powodu UM. Za punkty odcięcia dla niekorzystnego przebiegu UM przyjęto w skali mRankin > 3 lub w BI < 60 (64). Duncan i wsp. na podstawie analizy 51 badań klinicznych doszli do podobnych wniosków, że ze względu na różnorodność stosowanych kryteriów dla punktów końcowych w badaniach klinicznych oceniających wynik UM trudno porównywać wyniki tych badań (20).

Skala która może okazać się pomocna w przewidywaniu niezależności ruchowej pacjenta po UNM jest **Skala Sześciu Zmiennych Parametrów (SSV)**. Obejmuje ona ocenę: wieku pacjenta, określenie czy pacjent mieszkał sam czy z rodziną przed udarem, czy był niezależny w zakresie codziennych czynności życiowych przed UNM, część słowną skali GCS, czy jest zdolny do samodzielnego uniesienia kończyn górnych i czy jest w stanie sam chodzić (dopuszczalne pomoce: laska, kule). Skala ta była walidyzowana w kilku badaniach w różnych populacjach. Counsell i wsp. wykazali, że skala może być przydatna w prognozowaniu ryzyka zgonu lub inwalidztwa po UM w badaniach epidemiologicznych, jednak jej przydatność w ocenie pojedynczego pacjenta nie została jeszcze określona (13, 14).

III. Skala jakości życia

Skale oceniające wynik UM skupiają się na fizycznym aspekcie niepełnosprawności poudarowej. Tymczasem okazuje się, że nawet pomimo całkowitego lub prawie całkowitego wycofywania się deficytu neurologicznego, u wielu chorych po UM obserwuje się zaburzenia zachowania i nieadekwatną do stanu neurologicznego reakcję na chorobę. Jakość życia po UM obniża się zarówno w porównaniu do czasu przed zachorowaniem, jak i z osobami zdrowymi. Dlatego badanie jakości życia w kontekście globalnym, jak i poszczególnych jego dziedzin jest także bardzo ważne i do tego celu stworzono narzędzia jakimi są Skala Jakości Życia (SJŻ) (27). Obejmują one ocenę funkcjonowania pacjenta po UM w wymiarze dobrostanu psychicznego i funkcjonowania (ang. Health Related Quality Of Life- HRQOL), które to części obejmują liczne aspekty życia: funkcjonowanie ruchowe, psychospołeczne, emocjonalne, pracę, odpoczynek, funkcje poznawcze. Za główne czynniki obniżające jakość życia po UM uważa się zmniejszenie sprawności fizycznej, depresję, brak wsparcia społecznego, co zostało potwierdzone również w badaniach z naszej katedry z 2001 r. (27, 28).

Narzędziami używanymi do oceny jakości życia są m.in.: Sickness Impact Profile-136 (SIP-136), istnieje polska wersja skali (SIP-PL); Stroke-Specific Quality of Life Scale (SS-QOL); Stroke Impact Scale(SIS); Indeks Jakości Życia (IJŻ) Ferranc & Powers.

Sickness Impact Profile-136 (SIP-136) składa się z 136 pozycji uszeregowanych w 12 kategoriach: 3 z nich tworzą Dziedzinę Fizyczną, 4 - Dziedzinę Psychospołeczną, 5 - dziedziny niezależne: Sen i Wypoczynek, Jedzenie, Praca, Prowadzenie Gospodarstwa Domowego, Rekreacja i Czas Wolny. Zakres punktacji 0-100, przy czym im wyższe wartości tym jakość życia gorsza. Van Straten i wsp. przystosowali tę skalę do UM wyodrębniając 8 kategorii z 30 pozycjami - SA-SIP30 - uzyskując jej krótszą i prostszą modyfikację (70).

W badaniach wykonanych w naszej katedrze (27, 28) porównujących pacjentów po UM z grupą kontrolną za pomocą skali SIP-136 wykazano gorszą jakość życia badanych 6 miesięcy po incydencie naczyniowym we wszystkich analizowanych kategoriach, co pokrywa się z badaniami wykonywanymi przez innych badaczy (17) natomiast w grupie badanej pomiędzy 3 a 6 miesiącem po UM jakość życia pacjentów uległa niewielkiej ale istotnej poprawie w ocenie całkowitej. Wraz z upływem czasu zmiana ulegał również wkład czynników predykcyjnych- stwierdzono obniżenie znaczenia niesprawności fizycznej na „korzyść” depresji - co można m. in. tłumaczyć tym, że we wczesnym okresie poudarowym pacjenci nie zdają sobie jeszcze sprawy ze społecznych konsekwencji choroby a są skoncentrowani na odzyskaniu sprawności (28).

Indeks Jakości Życia wg Ferrans i Powers został zaadaptowany i zwalidyzowany przez Krystynę Jaracz i wsp. do polskich badań (29). Skala podzielona jest na 2 części: część pierwsza ocenia satysfakcję z różnych dziedzin życia (pytania: na ile jesteś zadowolony z...?), druga ocenia ważność tych dziedzin w życiu (pytania jak ważne jest dla Ciebie...?). IJŻ ocenia jakość życia globalnie oraz w zakresie czterech podskal: zdrowia i funkcjonowania, socjoekonomicznej, rodzinnej i psychologiczno-duchowej.

Skala Stroke-Specific Quality of Life Scale (SS-QOL) podobnie jak inne SJŻ jest odpowiedzią na skalę oceniającą jedynie aspekt deficytu neurologicznego. Celem autorów było stworzenie skali oceniającej szeroko pojęte funkcjonowanie po UM (ang. HRQOL) w sferze psychicznej, fizycznej i społecznej. Skala zawiera 12 modułów tworzących 78 pytań dotyczących: energii, roli w rodzinie, trudności językowych, mobilności, nastroju, osobowości, samoobsługi w codziennych czynnościach, funkcji społecznych, myślenia, funkcji kończyny górnej, wzroku, pracy; odpowiedzi na pytania są stopniowane od 1 - najsłabsze do 5 - najlepsze funkcjonowanie. To jak

tradycyjne skale skupiające się na ocenie deficytu neurologicznego ewentualnie na wykonywaniu codziennych czynności, nie stanowią jednak kompleksowej oceny pacjenta po UM, dobrze oddaje przykład porównywania skali SS-QOL z NIHSS oraz BI. Autorzy zauważyli, że choć 11% pacjentów w skali NIHSS otrzymało >1 pkt dla oceny siły kończyny górnej, to aż 62% relacjonowało dysfunkcję tej kończyny w SJŻ (74). Podobne porównania były przeprowadzane przy konstrukcji skali SIS.

Stroke Impact Scale (SIS) przedstawiona przez Duncana i wsp. składa się z 8 modułów z czego 4 nawiązują do aspektu fizycznego: siła mięśniowa, używanie dłoni, mobilność, zakres codziennych czynności; pozostałe dotyczą funkcji poznawczych, emocji, komunikacji, społecznych (uczestnictwo w życiu zawodowym i społecznym) (21). Skala jest kierowana do pacjentów po lekkim i średnim UM (podobnie jak SS-QOL) (21,32).

Czynniki demograficzne: wiek, płeć, stan cywilny, status społeczno-ekonomiczny oraz czynniki kliniczne: funkcjonowanie, lokalizacja ogniska udarowego, wielkość uszkodzenia mózgowia, choroby towarzyszące także były przedmiotem badań jakości życia - uzyskiwano niejednoznaczne lub różne wyniki, jednak na podstawie przeglądu badań empirycznych Jaracz K. i Kozubski W. wyciągnęli ogólny wniosek, że największe znaczenie mają czynniki emocjonalne i społeczne, w dalszej kolejności czynniki funkcjonalne i kliniczne, najmniejsze - czynniki demograficzne (27). Potrzeba więc dalszych dużych badań epidemiologicznych w tym zakresie.

IV. Skale przedszpitalne

Choć osiągalne jest już efektywne leczenie przy pomocy rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA) w ostrym okresie UNM to nadal ponad 95% pacjentów z zawałem mózgu nie otrzymuje tej terapii (18, 35). Wynika to nie tylko z istnienia 3-godzinnego „okna terapeutycznego” ale też z potrzeby szybkiej oceny i wstępnego zakwalifikowania pacjenta do takiego leczenia. Przedszpitalne służby ratownicze mają wyjątkowe zadanie prawidłowej identyfikacji pacjenta mogącego odnieść korzyści z leczenia rt-PA i szybkiego transportu do oddziału udarowego dysponującego odpowiednim sprzętem i możliwościami leczenia. Decyzje ratowników mogą znacznie przyspieszyć ale i opóźnić dostarczenie chorego do oddziału. Dotychczasowe badania wskazywały, że pracownicy służb paramedycznych popełniają błąd pierwszego rodzaju czyli „prze diagnozowują” pacjentów z podejrzeniem UM. Dość często rozpoznają objawy nie będące objawami ostrego uszkodzenia naczyniowego jako udarowe np. zatrucie alkoholem lub lekami, poudarowy niedowład, hipoglikemia (35). Ta sytuacja stwarza potrzebę skonstruowania kwestionariusza, który pomagałby nie tylko

w identyfikacji objawów UM ale również w wykluczaniu objawów go naśladujących.

Takim narzędziem jest skala **Los Angeles Prehospital Stroke Screen (LAPSS)**, która jako pierwsza została przetestowana w prospektywnym badaniu w latach 1997- 1998 wykazując wysoką czułość i swoistość (odpowiednio 91 i 99%) (35). Kwestionariusz (tab. 13) składa się z dwóch części: pierwsza obejmuje kryteria przesiewowe, po wypełnieniu których przechodzi się do drugiej części czyli badania przedmiotowego oceniając asymetrię lub osłabienie w zakresie uśmiechu lub grymasu twarzy, uścisku dłoni, siły kończyn górnych (unoszenie, opadanie kończyny) - zwraca się uwagę na jednostronność objawów. Kryteria przesiewowe służą wykluczeniu objawów naśladujących UM oraz identyfikacji pacjentów, którzy nie kwalifikują się do intensywnych form leczenia (objawy trwają ponad 24 godz., pacjent niepełnosprawny przed udarem). Kwestionariusz wyklucza pacjentów po urazie i ze znacznymi zaburzeniami przytomności, którzy automatycznie są transportowani do oddziałów ratunkowych, gdyż stwierdzono, że rzadko przyczyną wyżej wymienionych zaburzeń jest UM. Autorzy skali zauważyli, że pacjenci z izolowaną afazją, izolowanym niedowładem kończyny dolnej, z udarem w zakresie pnia mózgu i mózdzku nie będą traktowani jako chorzy z podejrzeniem UM, stosując kryteria skali LAPSS. Rozszerzenie skali o te kryteria prawdopodobnie pozwoliłoby wykryć dodatkowe, rzadkie przypadki UM i zakwalifikować je w późniejszym etapie do intensywnych metod leczenia, co jednak zwiększyłoby złożoność skali (35).

Kolejnym narzędziem jest **The Los Angeles Motor Scale (LAMS)** wywodząca się z części ruchowej skali LAPSS. Jest ona prosta i szybka w wykonaniu, zbudowana z trzech elementów z zakresem punktacji od 0 do 5 punktów (tab. 14). Wykazano dobrą zgodność wyników punktacji przy pomocy tej skali pomiędzy badaczami a dodatkową jej zaletą jest to, że wykazuje silną korelację ze skalą NIH i ma podobną wartość prognostyczną odnośnie funkcjonowania pacjentów po UM jak NIHSS (51).

Skala Cincinnati - Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS) to również bardzo prosta i krótka skala dla służb paramedycznych oceniająca symetrię twarzy, siłę mięśniową kończyn górnych, dodatkowym elementem jest szybka ocena mowy (tab. 15).

Skale CPSS i LAPSS są szeroko stosowane przez służby paramedyczne w USA (9). Niedawno wykazano, że stosowanie zintegrowanych metod oceny przedszpitalnej z wykorzystaniem skali CPSS w ośmiu szpitalach okręgu Phoenix umożliwiło dobrą wstępną diagnostykę osób z podejrzeniem UNM. Efektem poprawy wczesnej diagnostyki oraz wprowadzenia nowych procedur leczenia ostrej fazy udaru było zwiększenie odsetka cho-

Tabela 13. Los Angeles Prehospital Stroke Screen - LAPSS

1. Imię i nazwisko
2. Informacja uzyskana od: a. pacjenta..... b. rodziny..... c. inne.....
(imię i nazwisko.....)
3. Ostatni obserwowany czas kiedy pacjent był bez objawów udarowych
.....

KRYTERIA PRZESIEWOWE:

- | | |
|---|----------------------------|
| 4. wiek > 45 lat, | 4. tak - brak danych - nie |
| 5. wywiad dotyczący napadu padaczkowego - ujemny , | 5. tak - brak danych - nie |
| 6. czas trwania objawów - mniej niż 24 godziny, | 6. tak - brak danych - nie |
| 7. przed incydem pacjent nie poruszał się
na wózku inwalidzkim ani nie był leżący; | 7. tak - brak danych - nie |
| 8. glikemia we krwi 60-400 mg/dl, | 8. tak - nie |

9. BADANIE PRZEDMIOTOWE: ocena asymetrii:

	prawidłowe	prawa	lewa
uśmiech/ grymas twarzy		- opada	- opada
uścisk dłoni		- słaby	- słaby
		- brak	- brak
siła kk górnych		- opada	- opada
		powoli	powoli
		- opada	- opada
		natychmiast	natychmiast

PACJENT PREZENTUJE TYLKO JEDNOSTRONNE OBJAWY

tak - nie

10. PUNKTY OD 4 DO 9 jeśli TAK lub BRAK DANYCH

10. tak – nie

KRYTERIA LAPSS SPEŁNIONE**(zaleca się kontakt ze szpitalem - kod - Udar)**

Tabela 14. The Los Angeles motor scale - LAMS

1. asymetria twarzy:	2. opadanie kończyn górnych:	3. siła uścisku ręki:
brak - 0 obecna - 1	brak - 0 powoli - 1 natychmiast - 2	brak - 0 osłabiona - 1 prawidłowa - 2

Tabela 15. Cincinnati Prehospital Stroke Scale - CPSS

TWARZ

prawidłowa - obie strony twarzy poruszają się symetrycznie;
nieprawidłowa - jedna strona nie porusza się.

RAMIONA - opadanie

prawidłowe - obie kończyny górne poruszają się porównywalnie;
nieprawidłowe - jedna kończyna górna opada w porównaniu z drugą.

MOWA

prawidłowa - pacjent używa poprawnie słów, mówi wyraźnie;
nieprawidłowa - niewyraźna lub niewłaściwe słowa lub brak mowy.

rych z UNM leczonych trombolitycznie z 0,1% w roku 1998 do 18% w latach 2004-2005 (18).

Powyżej omówione skale skupiają się na ubytku funkcji ruchowych, dzieje się tak z różnych powodów: osłabienie siły mięśniowej determinuje w dużym stopniu niepełnosprawność po udarze, 80- 90% pacjentów z UM prezentuje osłabienie kończyn, wreszcie niedowład może być szybko i pewnie oceniony przez ratowników.

V. Skale ryzyka UM po przemijającym niedokrwieniu mózgu (TIA)

Na końcu warto omówić skalę ABCD; jest to skrót od angielskich nazw: A - Age - wiek, B - Blood pressure - ciśnienie tętnicze krwi, C - Clinical features - cechy kliniczne udaru, D - Duration of TIA - czas trwania objawów TIA (tab. 16). Jest to przydatne i wiarygodne narzędzie służące do oceny ryzyka wystąpienia UM u pacjenta po przeżytym incydencie TIA. Skale te pomagają podejmować decyzje w zakresie profilaktyki udaru. Ustalono, że pacjenci, którzy uzyskali poniżej 5 pkt w skali ABCD wykazują ryzyko wystąpienia UNM do 7 dni po TIA na poziomie 0,4%, pacjenci z 5 pkt mają już istotnie podwyższone ryzyko udaru do 12,1%, a chorzy z 6 punktami wykazują aż 31,4% ryzyko wystąpienia UNM w tym okresie (57).

Istnieje zmodyfikowana wersja tej skali - ABCD 2, która zawiera dodatkową informację czy pacjent choruje na cukrzycę, co pozwala dokładniej ocenić ryzyko wystąpienia UM (30). The National Institute for Clinical Excellence (NICE) rekomendowało natychmiastowe przyjęcie do szpitala, jeśli pacjent w skali ABCD2 osiągnie 4 i więcej pkt. Jednak należy pamiętać, że 20% pacjentów z punktacją poniżej 4 pkt miało bardzo wysokie ryzyko UM wymagające natychmiastowych działań terapeutycz-

nych. Wobec czego w naszym ośrodku (Klinika Neurologii i Chorób Naczyniowych UN) zalecamy przyjmowanie wszystkich chorych z TIA w celu dokładnej diagnostyki oraz włączenia działań profilaktycznych. Obecnie uważa się, że czułość prognostyczną skali ABCD2 można poprawić wykonując dodatkowo badania Holter EKG oraz USG-Duplex tętnic domózgowych tak, by u każdego pacjenta z migotaniem przedsionków (napadowym lub utrwalonym) lub stenozą tętnic szyjnych można podjąć optymalne leczenie – stosując w przypadku utrwalonego lub napadowego migotania przedsionków - doustne leki antykoagulacyjne lub przy zwężeniu tętnic szyjnych wewnętrznych > 70% ich chirurgiczne udrożnienie lub w uzasadnionych przypadkach angioplastykę ze stentowaniem (4, 56).

W badaniu Early Use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) wykazano, że wprowadzenie szybkiej diagnostyki przy pomocy skali ABCD oraz podjęcie działań profilaktycznych u pacjentów z TIA pozwoliło zmniejszyć ryzyko wystąpienia UNM do 90 dni po epizodzie TIA z 6% do 1,2% (56). Obecnie nie ma już wątpliwości, że skala ta może być bardzo pomocna w identyfikacji chorych wymagających szybkiej diagnostyki i wdrożenia odpowiedniego leczenia. Ponadto skala ABCD2 pozwala również na odróżnienie TIA od incydentów nienaczyniowych, co w praktyce nie zawsze jest oczywiste (62).

Inną skalą stosowaną w ocenie ryzyka udaru u chorych po TIA jest Skala Kalifornijska, którą stworzono w celu oceny ryzyka UM w okresie do 90 dni od wystąpienia objawów. Składa się ona z pięciu elementów (każdemu z nich przypisano jeden punkt) takich jak: wiek > 60 lat, niedowład połowiczny, zaburzenia mowy, czas trwania objawów > 10 minut i występowanie cukrzycy. Niedawno

Tabela 16. Skala ABCD i ABCD2

Czynnik ryzyka	kategoria	punktacja
A - wiek pacjenta	≥ 60 lat	1
	< 60 lat	0
B - ciśnienie tętnicze krwi	skurczowe > 140 mmHg i/lub rozkurczowe ≥ 90 mmHg	
	inne	0
C - cechy kliniczne udaru	niedowład połowiczny	2
	zaburzenia mowy (bez niedowładu)	1
	inne	0
D - czas trwania objawów TIA	≥ 60 minut	2
	10 - 59 minut	1
	< 10 minut	0
dodatkowo w skali ABCD2: cukrzyca	leki doustne lub insulina	1

wykazano istotną przewagę skali ABCD nad Skalą Kalifornijską w zakresie wartości prognostycznych odnośnie ryzyka wystąpienia wczesnego UNM po TIA, wobec czego obecnie zaleca się szersze stosowanie skali ABCD lub jej modyfikacji w praktyce klinicznej (30).

Podsumowanie

Istnieje zgodność co do tego, że punktowe skale udarowe pozwalają ocenić nasilenie wybranych objawów UM i w kolejnych badaniach monitorować zachodzące zmiany. Przedstawiony podział zastosowania skal jest do pewnego stopnia umowny ponieważ poszczególne skale mogą być wykorzystywane zarówno do oceny pacjenta w ostrej fazie UM, jak i w późniejszym okresie, kiedy to w sposób wiarygodny pozwalają ocenić funkcjonowanie pacjenta w życiu codziennym.

Obecnie najlepiej spełnia te zadania skala NIHSS, która w porównaniu z innymi skalami (np. ESS, SSS, CNS, MCANS) a także ze skalami funkcjonowania pacjenta po UM: mRS, BI okazuje się lepszą skalą predykcyjną ze względu na to, że pozwala na ocenę ataksji, zaburzeń widzenia i czucia, podczas gdy pozostałe skale skupiają się na zaburzeniach funkcji ruchowych kładąc proporcjonalnie mniejszy nacisk na inne aspekty, jak funkcje językowe, niedowidzenie, stan przytomności (5, 11, 26, 55, 61, 77).

Jak wspomniano, bardzo ważna jest zgodność oceny stanu klinicznego między badającymi (inter-observer variability). Okazuje się, że niższe zgodności mają takie elementy badania neurologicznego, używane do konstrukcji skal, jak: ataksja i niedowład nerwu twarzowego. Gorzej w niektórych badaniach wypada ocena dyzartrii, skojarzonych ruchów gałek ocznych, zaburzeń czucia, ocena zaburzeń funkcji poznawczych (19, 24, 31, 43, 44, 45, 46).

Podsumowując: jakościowe badanie kliniczne oraz badania neuroobrazowe są podstawą rozpoznawania UM, natomiast omówione skale umożliwiają ilościowe monitorowanie wybranych objawów oraz statystyczną analizę zjawisk klinicznych u pacjentów z UM.

Mogą być one pomocne we wstępnej diagnostyce przedszpitalnej, w prognozowaniu rozwoju choroby, a także szacowaniu korzyści wynikających z wprowadzania nowych metod leczenia UM.

Skale stosowane w TIA mogą także istotnie zmniejszyć ryzyko wystąpienia UNM – pomagając zidentyfikować grupy chorych, którzy mogą odnieść szczególne korzyści z działań profilaktycznych.

Różnorodność skal z jednej strony pozwala na dopasowanie najlepszego narzędzia do danej grupy pacjentów, z drugiej strony stanowi poważne utrudnienie w porównywaniu poszczególnych badań klinicznych. Do tej pory nie dysponujemy jednym uniwersalnym narzędziem,

które spełniałoby warunki skali idealnej: prostej, łatwej, szybkiej, powtarzalnej i przydatnej dla oceny wszystkich chorych z UM.

Piśmiennictwo

1. Adams H.P. Jr, Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B. et al.: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993, 24, 35-41
2. Adams H.P., Davis P.H., Leira E.C., Chang K.C. et al.: Baseline NIH Stroke Scale strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999, 53, 126-131
3. Ali K., Cheek E., Sills S., Crome P., Roffe C.: Development of a conversion factor to facilitate comparison of National Institute of Health Stroke Scale scores with Scandinavian Stroke Scale scores. *Cerebrovasc. Dis.* 2007, 24, 509- 515
4. Amarenco P., Labreuche J., Lavallée P.C., Meseguer E. et al.: Does ABCD2 score below 4 allow more time to evaluate patients with a transient ischemic attack? *Stroke* 2009, 40, 3091-3095
5. Appelros P., Terént A.: Characteristics of the National Institute of Health Stroke Scale: results from a population - based stroke cohort at baseline and after one year. *Cerebrovasc. Dis.* 2004, 17, 21-7
6. Asplund K.: Clinimetrics in stroke research. *Stroke* 1987, 18, 528-530
7. Asplund K., Bonita R., Kuulasamaa K. et al: Multinational comparisons of stroke epidemiology. Evaluation of case Ascertainment in the WHO MONICA Stroke Study. *Stroke* 1995, 26, 355-360
8. Bhalla A., Gupta O.P., Gupta S.B.: Predicting mortality in stroke. *Neurol. India* 2002, 50, 279-281
9. Bobrow B.J., Demaerschalk B.M., Wood J.P., Montgomery C., Clark L.: Assessment of emergency medical technicians serving the Phoenix Metropolitan Matrix of Primary Stroke Centers. *Stroke* 2007, 38, e25
10. Brott T., Adams H.P. Jr, Olinger C.P., Marler J.R., Barsan W.G., Biller J., Spilker J., Holleran R., Eberle R., Hertzberg V.: Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989, 20, 864-870
11. Côté R., Hachinski V.C., Shurvell B.L., Norris J.W., Wolfson C.: The Canadian Neurological Scale: a preliminary study in acute stroke. *Stroke* 1986, 17, 731-737
12. Côté R., Battista R.N., Wolfson C., Boucher J., Adam J., Hachinski V.: The Canadian Neurological Scale: Validation and reliability assessment. *Neurology*, 1989, 39, 638-643
13. Counsell C., Dennis M.S., McDowall M., Warlow C.: Predicting outcome after acute and subacute stroke. Development and validation of new prognostic models. *Stroke* 2002, 33, 1041-1047
14. Counsell C., Dennis M.S., McDowall M.: Predicting functional outcome in acute stroke: comparison of a simple six variable model with other predictive systems and informal clinical prediction. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75, 401-405
15. Członkowska A., Ryglewicz D., Weissbein T., Barańska-Gieruszczak M., Hier D.B.: A prospective community- based study of stroke in Warsaw, Poland. *Stroke* 1994, 25, 547-551
16. De Haan R., Horn J., Limburg M., Van Der Meulen J., Bossuyt P.: A comparison of five stroke scales with measures of disability, handicap, and quality of life. *Stroke* 1993, 24, 1178-1181
17. De Haan R.J., Limburg M., Van der Meulen J.H.P., Jacobs H.M., Aaronson N.K.: Quality of life after stroke. Impact of stroke type and lesion location. *Stroke* 1995, 26, 402-408

18. Demaerschalk B.M., Bobrow B.J., Paulsen M.: Development of a Metropolitan Matrix of Primary Stroke Centers: The Phoenix experience. *Stroke* 2008, 39, 1246-1253
19. Dewey H.M., Donnan G., Freeman E.J., Sharples C.M., Macdonell R.A.L., McNeil J.J., Thrift A.G.: Interrater reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale: Rating by neurologists and nurses in a Community-Based Stroke Incidence Study. *Cerebrovasc. Dis.* 1999, 9, 323-327
20. Duncan P.W., Jorgensen H.S., Wade D.T.: Outcome measures in acute stroke trials. A systematic review and some recommendations to improve practice. *Stroke* 2000, 31, 1429-1438
21. Duncan P.W., Wallace D., Lai S.M., Johnson D., Embreston S., Laster L.J.: The Stroke Impact Scale version 2.0. Evaluation of reliability, validity, and sensitivity to change. *Stroke* 1999, 30, 2131-2140
22. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-Update 2003, *Cerebrovasc. Dis.* 2003, 16, 311-327
23. Fisher U., Arnold M., Nedelthve K., Brekenfeld C. et al: NIHSS Score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005, 36, 2121-2125
24. Goldstein L.B., Bertels C., Davis J.N.: Interrater reliability of the NIH Stroke Scale. *Arch. Neurol.* 1989, 46, 660-662
25. Gur A.Y., Lampl Y., Gross B., Royter V., Shopin L., Bornstein N.M.: A new scale for assessing patients with vertebrobasilar stroke- the Israeli Vertebrobasilar Stroke Scale (IVBSS): inter-rater reliability and concurrent validity. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2007, 109, 317-322
26. Hantson L., De Weerd W., De Keyser J., Diener H.C., Franke C. et al: The European Stroke Scale. *Stroke* 1994, 25, 2215-2219
27. Jaracz K., Kozubski W.: Jakość życia chorych po udarze mózgu w świetle badań empirycznych. *Aktualności Neurologiczne* 2002, vol 2, nr 1, 35-45
28. Jaracz K., Kozubski W.: Jakość życia po udarze mózgu. Część I - badanie prospektywne. *Udar Mózgu* 2001, 3, 55-62
29. Jaracz K., Wołowicka L., Bączek G.: Analiza walidacyjna polskiej wersji Indeksu Jakości Życia Ferrans i Powers, *Post Rehabil* 2001, XV, 4, 67-73
30. Johnston S.C., Rothwell P.M., Nguyen-Huynh M.N., Giles M.F., Elkins J.S., Bernstein A.L., Sidney S.: Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007, 369, 283-292
31. Josephson S.A., Hills N.K., Johnston S.C.: NIH Stroke Scale reliability in ratings from a large sample of clinicians. *Cerebrovasc. Dis.* 2006, 22, 389-395
32. Kasner S.E.: Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol.* 2006, 5, 603-612
33. Kaźmierski R., Hellmann A., Adamczewska-Kocialkowska D., Wencel-Warot A., Kmiecowski M., Kozubski W.: Komputerowy system wspomagania decyzji terapeutycznych w ostrym okresie udaru niedokrwiennego mózgu, integrujący wyniki badań klinicznych, laboratoryjnych i neuroobrazowych. *Udar Mózgu* 2007, 9 (2), 58-66
34. Kaźmierski R.: Predictors of early mortality in patients with ischemic stroke. *Exp. Rev. Neurotherapeutics* 2006, 6 (9), 1349-1362
35. Kidwell C.S., Starkman S., Eckstein M., Weems K., Saver J.L.: Identifying stroke in the field. Prospective validation of The Los Angeles Prehospital Stroke Screen (LAPSS). *Stroke* 2000, 31, 71-76
36. King R.B.: Quality of life after stroke. *Stroke* 1996, 27, 1467-1472
37. Kowalska J., Wolińska A., Moskal J., Kaźmierski R.: Ocena stanu klinicznego pacjentów po przebytym udarze mózgu według skal NIHSS i Skandynawskiej z wykorzystaniem technik video. *Now. Lek.* 2001, 7 (supl. I), 160-167
38. Książkiewicz B., Nowaczewska M., Wicherska B., Rajewski P., Princ R., Puchowska-Florek M., Pałka T.: Kliniczne monitorowanie udaru mózgu. *Udar Mózgu*, 2007, 9, 2, 89-96
39. Książkiewicz B., Nyka W.M., Kukulska-Pawluczuk B.: Kliniczne aspekty zaburzeń przytomności u chorych z udarem mózgu. *Udar Mózgu* 2006, 8, 2, 67-75
40. Książkiewicz B., Sobczak-Kamińska G.: Prognostic value of brain stem insufficiency in patients with stroke. *Med. Sci. Monit.* 1998, 4(1), 138-141
41. Lavallée P.C., Meseguer E., Abboud H., Cabrejo L., Olivot J.M. et al.: A transient ischaemic attack with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol.* 2007, 6, 953-960
42. Libman R.B., Kwiatkowski T.G., Hansen M.D., Clarke W.R., Woolson R.F., Adams H.P.: Differences between anterior and posterior circulation stroke in TOAST. *Cerebrovasc. Dis.* 2001, 11, 311-316
43. Lyden P., Brott T., Tilley B., Welch K.M.A., Mascha E.J., Levine S., Haley E.C., Grotta J., Marler J. and NINDS TPA Study Group: Improved Reliability of the NIH Stroke Scale using video training. *Stroke* 1994, 25, 2220-2226
44. Lyden P., Lu M. et al.: Underlying structure of National Institutes of Health Stroke Scale: Results of a Factor Analysis. *Stroke* 1999, 30, 2347-2354
45. Lyden P., Raman R., Liu L., Grotta J., Broderick J., Olson S., Shaw S., Spilker J., Meyer B., Emr M., Warren M., Marler J.: NIHSS training and certification using a new digital video disc is reliable. *Stroke* 2005, 36, 2446-49
46. Lyden P.D., Lu M., Levine S.R., Brott T.G., Broderick J., Côté R.: A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity editorial comment: The NIH Stroke Scale: is simpler better? *Stroke* 2001, 32, 1310-1317
47. Mahoney F.I., Barthel D.W.: Functional evaluation: Barthel Index, *Md State Med. J.* 1965, 14, 61-65
48. Mathew N.T., Meyer J.S., Rivera V.M., Charney J.Z., Hartmann A.: Double-blind evaluation of glycerol therapy in acute cerebral infarctions. *Lancet* 1972, 2, 1327-29
49. Meyer B.C., Hemmen T.M., Jackson C.M., Lyden P.D.: Modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: prospective reliability and validity. *Stroke* 2002, 33, 1261-1266
50. Muir K.W., Weir C.J., Murray G.D., Povey C., Lees K.R.: Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke* 1996, 27, 1817-1820
51. Nazliel B., Starkman S., Liebeskind D.S., Ovbiagele B., Kim D. et al.: A brief prehospital stroke severity scale identifies ischemic stroke patients harboring persisting large arterial occlusions. *Stroke* 2008, 39, 2264-2267
52. Olsson T., Terent A., Lind L.: Rapid Emergency Medicine score: a new prognostic tool for in-hospital mortality in nonsurgical emergency department patients. *J. Intern. Med.* 2004, 255, 579-587
53. Orgogozo J.M., Asplund K., Boysen G.: A unified form for neurological scoring of hemispheric stroke with motor impairment. *Stroke* 1992, 23, 1678-1679
54. Orgogozo J.M., Capildeo R., Anagnostou C.N., Juge O. et al: Development of a neurological score for clinical evaluation of infarctions in the Sylvian territory. *Presse Med.* 1983, 12 (48), 3039-3044
55. Orgogozo J.M.: Advantages and disadvantages of neurological scales. *Cerebrovasc. Dis.* 1998, 8 (suppl. 2), 2-7
56. Rothwell P.M., Giles M.T., Chandratheva A.: on behalf of the early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007, 370, 1432-1442.

57. Rothwell P.M., Giles M.F., Flossmann E., Lovelock C.E., Redgrave J.N.E., Warlow C.P., Mehta Z.: A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 2005, 366, 29-36
58. Ryglewicz D., Barańska-Gieruszczak M., Lechowicz W., Hier D.B.: High case fatality rates in the Warsaw. Stroke Registry. *J Stroke Cerebrovasc. Dis.* 1997, 6 (6), 421-25
59. Ryglewicz D., Hier D.B., Wiszniewska M., Cichy S., Lechowicz W., Członkowska A.: Ischemic strokes are more severe in Poland than in the United States. *Neurology* 2000, 54, 513-515.
60. Sato S., Toyoda K., Uehara T., Toratani N., Yokota C., Moriwaki H., Naritomi H., Minematsu K.: Baseline NIH Stroke Scale Score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. *Neurology* 2008, 70, 2371-2377
61. Scandinavian Stroke study Group: Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke-background and study protocol. *Stroke* 1985, 16, 885-890
62. Sheehan O.C., Merwick A., Kelly L.A., Hannon N. et al.: Diagnostic usefulness of the ABCD2 Score to distinguish transient ischemic attack and minor ischemic stroke from noncerebrovascular events. *Stroke* 2009, 40, 3449-3454
63. Stead L.G., Wijdevicks E.F.M., Bhagra A., Kashyap R et al: Validation of a new coma scale, the FOUR Score in the Emergency Department. *Neurocrit. Care* 2009, 10, 50-54
64. Sulter G., Steen C., De Keyser J.: Use of the Barthel Index and modified Rankin Scale in acute stroke trials. *Stroke* 1999, 30, 1538-1541
65. Touze E., Rothwell P.M.: Heritability of ischemic stroke in women compared with men: a genetic epidemiological study. *Lancet Neurol.* 2008, 7, 915-26
66. Udar mózgu p. red. A. Szczudlika, A. Członkowskiej, H. Kwieciński, A. Słowik, Wyd. Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2007
67. UK-TIA Study Group, The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: Interim results. *BMJ.* 1988, 296, 316-320
68. Uyttenboogaart M., Luijckx G.J., Vroomen P.C.A.J., Stewart R.E., De Keyser J.: Measuring disability in stroke: relationship between the modified Rankin scale and the Barthel index. *J. Neurol.* 2007, 254, 1113-117
69. Uyttenboogaart M., Stewart R.E., Vroomen P.C.A.J., De Keyser J., Luijckx G.J.: Optimizing cutoff scores for the Barthel index and the modified Rankin scale for defining outcome in acute stroke trials. *Stroke* 2005, 36, 1984-1987
70. Van Straten A., de Haan R.J., Limburg M., Schuling J., Bossyut P.M., van den Bos G.A.M.: A stroke- adapted 30-item version of the Sickness Impact Profile to assess quality of life (SA- SIP30). *Stroke* 1997, 28, 2155-2161
71. Van Swieten J.C., Koudstaal P.J., Visser M.C., Schouten H.J.A., van Gijn J.: Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988, 19, 604-607
72. Weir N.U., Counsell C.E., McDowall M., Gunkel A., Dennis M.S.: Reliability of the variables in a new set of models that predict outcome after stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003, 74, 447-451
73. Wijdevicks E.F.M., Bamlet W.R., Maramottom B.V., Manno E.M., McClelland R.L.: Validation of a new coma scale: the FOUR score, *Ann. Neurol.* 2005, 58, 585-93
74. Williams L.S., Weinberger M., Harris L.E., Clark D.O., Biller J.: Development of a Stroke- Specific Quality of Life Scale. *Stroke* 1999, 30, 1362-1369
75. Woo D., Broderick J.P., Kothari R.U., Lu M., et al for the NINDS t-PA Stroke Study Group: Does the National Institutes of Health Stroke Scale favor left hemisphere strokes? *Stroke* 1999, 30, 2355-2359
76. Wolfe C.D.: The impact of stroke. *British Med. Bulletin* 2000, 56, 275-286
77. Young F.B., Weir C.J., Lees K.R.: Comparison of the National Institutes of Health Stroke Scale with disability outcome measures in acute stroke trials. *Stroke* 2005, 36, 2187-2192

Adres do korespondencji:

Klinika Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu
Nerwowego UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ZOZ MSWiA im. prof. L. Bierkowskiego
ul. Dojazd 34, 60-631 Poznań

Ocena wpływu destabilizacji ciśnienia atmosferycznego na występowanie krwawienia podpajęczynówkowego z tętniaków o różnej wielkości

Influence of atmospheric pressure changes on aneurysmal SAH

Magdalena Anna Błaszak^{1,3}, Robert Juszkat^{2,3}, Stanisław Nowak³, Włodzimierz Paprzycki²

¹ z Zakładu Fizyki Medycznej
Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
kierownik: prof. UAM Ryszard Krzymieniewski

² z Katedry Radiologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. med. Bogdan Pawlak

³ z Katedry i Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Nowak

Streszczenie

Celem pracy było określenie wpływu długo i krótko-terminowej destabilizacji ciśnienia atmosferycznego na występowanie krwawienia podpajęczynówkowego (SAH) w odniesieniu do wielkości tętniaka.

Wykazano, że wystąpienie krwawienia z najmniejszych tętniaków (<5 mm) wymaga największej długo-terminowej destabilizacji ciśnienia atmosferycznego (>72 hPa). Tętniaki o większych rozmiarach, których ściana jest cieńsza, mogą łatwiej ulegać ciśnieniu, któremu są poddawane, i krwawienie występuje nawet przy mniejszych wartościach wariacji ciśnienia zewnętrznego (58-62 hPa). Wpływ bezwzględnej wartości ciśnienia atmosferycznego oraz jego krótkoterminowej destabilizacji na pęknięcie tętniaków mózgu okazał się być nieistotny.

Summary

The study was initiated to determine whether the destabilization of meteorological parameters, expressed by statistical dispersion of barometric pressure is related to the occurrence of subarachnoid haemorrhage. The aneurysms with the smallest dimensions (<5 mm) were found to rupture after the higher, long-lasting barometric pressure fluctuations (>72 hPa). In case of large aneurysms, with the thinner the wall and the lower the resistance, the bleeding occurs after lower values of barometric pressure variations

(58-62 hPa). The influence of absolute value of barometric pressure and short-lived fluctuations on the occurrence of subarachnoid haemorrhage were not significant.

Słowa kluczowe: krwawienie podpajęczynówkowe, ciśnienie atmosferyczne, tętniak

Key words: aneurysmal subarachnoid hemorrhage, barometric pressure.

Wstęp

Przeszło połowa chorych po krwawieniu podpajęczynówkowym umiera z powodu pierwotnego krwawienia lub jego następstw, głównie skurczu naczyniowego i udarów niedokrwienych (8, 14, 16).

Poza głównymi czynnikami ryzyka wystąpienia krwawienia oponowo-mózgowego takimi jak: palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, alkohol i kokaina (1, 3, 6, 7), w literaturze pojawiło się kilka prac dowodzących, że należą do nich także zewnętrzne czynniki takie jak wysokie ciśnienie atmosferyczne lub niska temperatura (2, 5, 11, 13). Dotychczas nie wykazano jednak istotnej zależności pomiędzy wielkością pękniętego tętniaka a zewnętrznymi warunkami atmosferycznymi.

Potwierdzono, że ryzyko pęknięcia tętniaka zwiększa się wraz z jego wielkością, i w przypadku tętniaków o wymiarach do 10 mm szacuje się je na około 4% rocznie (4).

Ostatnie doniesienia sugerują, że tętniaki o wymiarach do 10 mm mają większy odsetek pęknięć niż pierwotnie przypuszczano (12, 17). Doprowadziło to do zmiany podejścia do leczenia niepękniętych tętniaków wewnątrzczaszkowych. Obecnie panuje pogląd, iż leczenie wdrażane być powinno nie tylko w przypadku tętniaków niepękniętych o wymiarach większych niż 10 mm, ale także w przypadku chorych młodych i w średnim wieku, oraz gdy średnica tętniaka zawiera się w wymiarach 7-9 mm (4).

W niniejszej pracy dokonano analizy wpływu bezwzględnych wartości ciśnienia atmosferycznego oraz jego długoterminowej wariacji na występowanie krwawienia oponowo-mózgowego w zależności od wielkości tętniaka.

Materiał i metoda

W latach 2004-2008 w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM w Poznaniu leczono 504 chorych z rejonu Wielkopolski z pękniętymi tętniakami naczyń mózgowych, w tym 303 kobiety (60,1%) oraz 201 mężczyzn (39,9%) w wieku od 17 do 87 lat, ($\pm 50,6$).

Rozległość krwawienia w skali Fisher'a u badanej grupy oceniono na: I - 31 (6,2%), II - 121 (24,2%), III - 112 (22,1%) i IV - 240 (47,5%). Stan kliniczny w skali Hunta-Hess'a przedstawiał się następująco: I - 65 (12,9%), II - 156 (30,9%), III - 140 (27,8%), IV - 78 (15,5%), V - 65 (12,9%). U 263 (52,2%) pacjentów wymiar tętniaków nie

przekraczał 5 mm, u 175 (34,7%) mieścił się między 6 a 10 mm, natomiast 66 tętniaków (13,1%) było większych niż 10 mm.

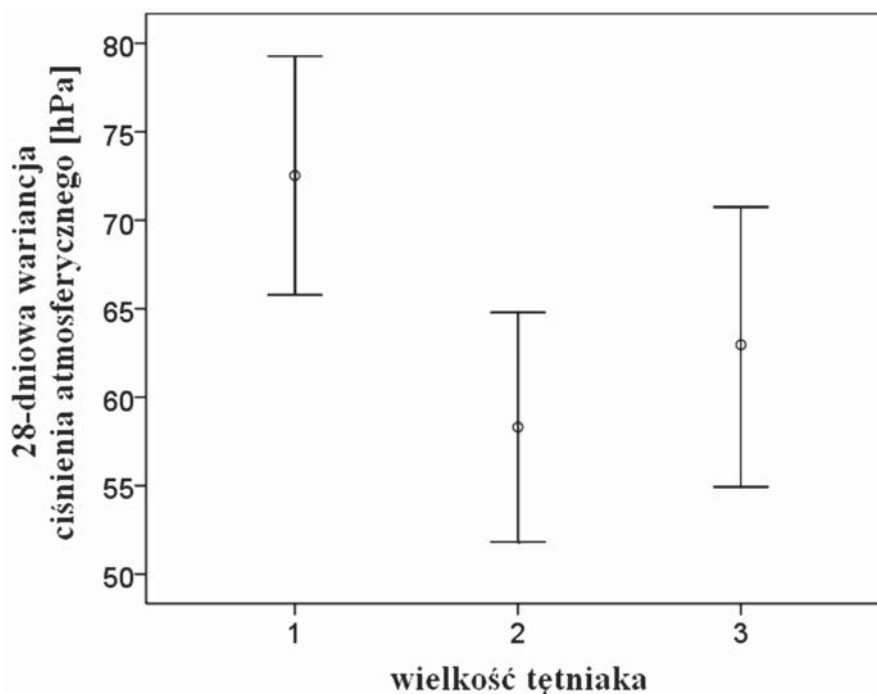
Za pomocą analizy wariacji (ANOVA) zbadano wpływy bezwzględnej wartości oraz długoterminowej wariacji ciśnienia atmosferycznego na występowanie krwawienia podpajęczynówkowego w podziale na wielkość tętniaka. Dane meteorologiczne dla regionu Wielkopolski uzyskano z bazy NESDIS (National Environmental Satellite, Data and Information Service). 28-dniową destabilizację ciśnienia poprzedzającą pęknięcie tętniaka wyznaczono z następującego wzoru (1):

$$f = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2, \quad (1)$$

gdzie: $N = 28$, χ_i - ciśnienie atmosferyczne i-tego dnia poprzedzającego wystąpienie krwawienia podpajęczynówkowego, $\bar{x}$ - średnia wartość ciśnienia atmosferycznego w analizowanym okresie.

Wyniki

Na ryc. 1 przedstawiono średnie wartości długoterminowej destabilizacji ciśnienia atmosferycznego (DDCA) poprzedzające dzień wystąpienia krwawienia podpajęczynówkowego z tętniaków różnej wielkości. Uzyskano istotne różnice statystyczne wpływu DDCA na pękanie tętniaków o różnych wielkościach (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).



Rycina 1. Średnia wartość długoterminowej wariacji ciśnienia atmosferycznego poprzedzająca dzień wystąpienia krwawienia podpajęczynówkowego z tętniaków różnej wielkości (1: <5 mm, 2: 5-10 mm, 3: >10 mm).

Największą średnią wartość długoterminowej wariacji ciśnienia atmosferycznego równą 72 hPa uzyskano w przypadku krwawienia z tętniaków o rozmiarach najmniejszych (<5 mm). Oznacza to, że destabilizacja ciśnienia atmosferycznego miała najmniejszy wpływ na pęknięcie tętniaków o tych rozmiarach. Test F wykazał, iż wartość dla tej grupy była istotnie większa od dwóch pozostałych ($F[2,501] = 4,3$; $p < 0,05$). Dla tętniaków o wymiarach średnich i dużych destabilizacja ciśnienia poprzedzająca pęknięcie tętniaka była mniejsza i wyniosła odpowiednio 58 i 62 hPa, lecz różnica pomiędzy tymi dwoma grupami była nieistotna statystycznie ($F[1,236] = 0,8$; $p > 0,05$).

Średnia bezwzględna wartość ciśnienia atmosferycznego w dniu wystąpienia krwawienia wyniosła 1002 hPa i nie uzyskano istotnych różnic w jej wpływie na pęknięcie tętniaków o różnych wymiarach ($F[2,501] = 0,08$; $p > 0,05$).

Dyskusja i wnioski

Tętniaki workowate mogą pozostać nieme przez całe życie, jednakże niebezpieczeństwo wiążące się z ich istnieniem polega na tym, że z upływem czasu powiększają one swoją objętość (4). Ściany tętniaka stają się coraz cieńsze, co grozi ich ciągłości, a w konsekwencji krwotokiem podpajęczynówkowym. Budowa ściany tętniaka workowatego jest różna od budowy ściany tętnic mózgowych, gdyż już w okolicy jego szczytu brakuje błony mięśniowej oraz wewnętrznej warstwy błony sprężystej (9). Pozostała część worka tętniaka utworzona jest z poszerzonej, zeszkliwiającej błony wewnętrznej. Od zewnątrz tętniak pokryty jest przydanką stanowiącą ciągłość z błoną zewnętrzną tętnicy, na której jest on osadzony. Ściana tętniaka workowatego jest zatem typowo cienka i przezierna (9). Ponadto, zgodnie z prawem Laplace'a, napięcie ściany naczynia równe jest iloczynowi ciśnienia w nim panującego oraz długości jego promienia. Dlatego uważa się, że im większa średnica tętniaka, tym większe ryzyko jego pęknięcia (16). A zatem, żeby osiągnąć krytyczne ciśnienie wywierane na ścianę tętniaka prowadzące do jego pęknięcia, małe tętniaki muszą zostać poddane większemu ciśnieniu tętniczemu w porównaniu do tętniaków o większej średnicy. Taka budowa ściany tętniaka, złożonej z włókien kolagenowych, musi przeciwstawić się ciśnieniu tętniczemu krwi.

Zależność KO-M od wysokiej bezwzględnej wartości ciśnienia atmosferycznego w dniu jego wystąpienia potwierdziło kilka grup badawczych (15). W pracach tych nie analizowano jednak wpływu BWCA na pęknięcie tętniaków mózgu o różnych wymiarach. Autorzy niniejszej pracy wykazali, że zależność ta jest nieistotna ($p > 0,05$), a średnia wartość ciśnienia atmosferycznego w dniu wystąpienia krwawienia wyniosła 1002 hPa. Wiadomo

jednak, że tętniaki duże w zależności od lokalizacji mogą częściej dawać objawy kliniczne a ryzyko krwawienia wzrasta z ich wielkością (15). Według literatury, ryzyko pęknięcia tętniaka o wymiarze do 10 mm szacuje się na 4% rocznie, natomiast jest ono większe w przypadku tętniaków przekraczających ten rozmiar (4). Nie bez znaczenia pozostaje również nadciśnienie tętnicze, które uważane jest za jeden z głównych czynników ryzyka wystąpienia krwawienia podpajęczynówkowego (7). Należy zwrócić uwagę na fakt, iż zewnętrzne ciśnienie atmosferyczne wpływa na ciśnienie tętnicze, które z kolei pozostaje w związku z wielkością pękniętego tętniaka (15). Autorom pracy słuszne wydało się zatem postawienie dodatkowej hipotezy o istnieniu zależności pomiędzy wielkością pękniętego tętniaka, a czasową wariacją ciśnienia atmosferycznego, poprzedzającego jego pęknięcie. W literaturze nie rozważano dotychczas wpływu destabilizacji zewnętrznego ciśnienia atmosferycznego na pęknięcie tętniaków o różnych rozmiarach.

Analizy przeprowadzone w ramach niniejszej pracy wykazały jednoznacznie, że tętniaki o większych rozmiarach (>5 mm), których ściana jest bardziej cienka mogą łatwiej ulegać ciśnieniu, któremu są poddawane i krwawienie występuje nawet przy mniejszych wartościach wariacji ciśnienia zewnętrznego (58-62 hPa). W przypadku bardzo zmiennego w czasie zewnętrznego ciśnienia atmosferycznego, tętniak poddawany jest sile ściskającej skierowanej na przemian dodatnio i ujemnie. Wytrzymałość ściany związana jest zarówno z siłą tych włókien jak i ich orientacją (10). Gdy tętniak powiększa się, zarówno ilość jak i organizacja włókien kolagenowych zmienia się, co potencjalnie zwiększa ryzyko wystąpienia krwawienia, szczególnie przy wysokim ciśnieniu tętniczym lub zmiennym zewnętrznym ciśnieniu atmosferycznym (11).

Autorzy pracy wykazali, że:

- bezwzględna wartość ciśnienia atmosferycznego nie ma wpływu na pęknięcie tętniaków o różnych wymiarach.
- wystąpienie krwawienia podpajęczynówkowego z tętniaków o wymiarach <5 mm wymaga największej długoterminowej destabilizacji ciśnienia atmosferycznego równej 72 hPa,
- pęknięcie tętniaka o większych wymiarach indukowane jest przez mniejszą wariację ciśnienia atmosferycznego (58-62 hPa).

Piśmiennictwo

1. Anderson C.S., Feigin V., Bennett D., Lin R.B., Hankey G., Jamrozik K.: Active and passive smoking and the risk of subarachnoid hemorrhage: An international population-based case-control study. *Stroke* 2004, 35, 633-763
2. Beseoglu K., Hänggi D., Stummer W., Steiger H.J.: Dependence of subarachnoid hemorrhage on climate conditions: a systemic meteorological analysis from the Dusseldorf metropolitan area. *Neurosurg.* 2008, 62, 1033-1038

3. *Bokanjic R., Zec N.*: Strokes and the weather. A quantitative statistical study. *J Neurol. Sci.* 1968, 6, 483-491
4. *Greenberg M.S.*: Handbook of Neurosurgery. Greenberg Graphics, Inc. 1997
5. *Inagawa T.*: Seasonal variation in the incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in hospital- and community-based studies. *J Neurosurg.* 2002, 96, 497-509
6. *Isaksen J., Egge A., Waterloo K., Romner B., Ingebrigtsen T.*: Risk factors for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: The Tromso study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002, 73, 185-187
7. *Juvela S.*: Prehemorrhage risk factors for fatal intracranial aneurysm rupture. *Stroke* 2003, 34, 1852-1857
8. *Kassell N.F., Drake C.G.*: Review of the management of saccular aneurysms. *Neurol. Clin.* 1983, 1, 73-86
9. *Liberski P.P., Papierz W.*: Neuropatologia Mossakowskiego. Czelej, Lublin 2005
10. *Łukaszewicz A., Drewa T., Molski S.*: Postępy w inżynierii naczyń krwionośnych. *Pol. Merk. Lek.* 2007, XXIII, 138- 439
11. *MacDonald D.J., Finlay H.M., Canham P.B.*: Directional wall strength in saccular brain aneurysms from polarized light microscopy. *Ann. Biomed. Eng.* 2000, 28, 533-542
12. *Nahed B.V., DiLuna M.L., Morgan T. et al.*: Hypertension, age and location predict rupture of small intracranial aneurysms. *Neurosurg.* 2005, 57, 676-683
13. *Oyoshi T., Nakayama M., Kuratsu J.*: Relationship between aneurysmal subarachnoid hemorrhage and climatic conditions in the subtropical region, Amami-Oshima, in Japan. *Neurol. Med. Chir.* 1999, 39, 585-590
14. *Schievink W.I.*: Intracranial aneurysms. *N. Engl. J. Med.* 1997, 336, 28-40
15. *Setzer M., Beck J., Hermann E., Raabe A., Seifert V., Vatter H., Marquardt G.*: The influence of barometric pressure changes and standard meteorological variables on the occurrence and clinical features of subarachnoid hemorrhage. *Surg. Neurol.* 2007, 67, 264-272
16. *Vanninen R., Koivisto T., Saari T. et al.*: Ruptured intracranial aneurysms: acute endovascular treatment with electrolytically detachable coils – a prospective randomized study. *Radiology* 1999, 211, 325-336
17. *Wiebers D.O., Whisnant J.P., Huston J. et al.*: Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome and risk of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003, 362, 103-110

Adres do korespondencji:

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

Analiza danych literaturowych dotyczących rehabilitacji chorych w stanie wegetatywnym

The analysis of publications on rehabilitation of patients with vegetative state

Sławomir Michalak^{1,2}, Wojciech Solski³

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
kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Losy

³ Wydział Nauk o Zdrowiu
kierunek: Fizjoterapia
kierownik: Prof. dr hab. Michał Musielak

Streszczenie

Przetrwali stan wegetatywny stanowi problem kliniczny, etyczny i społeczny. Jak dotąd nie opracowano zasad postępowania farmakologicznego ani rehabilitacyjnego. Celem niniejszej pracy było dokonanie przeglądu i analizy współczesnej literatury w zakresie metod rehabilitacji stosowanych u chorych w stanie wegetatywnym. Najczęściej opisywaną formą rehabilitacji okazało się być zastosowanie wieloczynnikowej stymulacji. Prowadzona jest ona w oparciu o dwa protokoły postępowania: Coma Recovery Program lub Coma Arousal Therapy. Przeprowadzona w niniejszej pracy analiza liczby publikacji poświęconych rehabilitacji chorych w stanie wegetatywnym wykazała, że tej grupie chorych poświęca się najwięcej uwagi w porównaniu do pozostałych przyczyn przewlekłych zaburzeń świadomości.

Summary

Persistent vegetative state is an important clinical, ethic and social problem. Until now there are now clear recommendations for neither pharmacological treatment or rehabilitation. The aim of this study was to evaluate publications on rehabilitation of patients with vegetative state. Multisensory stimulation was found as most frequently described method of rehabilitation. It follows two protocols: Coma Recovery Program or Coma Arousal Therapy.

Among papers dedicated to rehabilitation of patients with consciousness disturbances the vegetative state remains most common entity.

Słowa kluczowe: stan wegetatywny, stan minimalnej świadomości, zespół zamknięcia, mutyzm akinezy, rehabilitacja

Key words: vegetative state, minimal consciousness state, locked-in syndrome, akinetic mutism, rehabilitation

Wstęp

Patologia ośrodkowego układu nerwowego powstająca w wyniku urazu czaszkowo – mózgowego lub globalnego niedotlenienia prowadzić może do przewlekłych zaburzeń świadomości. Stanowią one ważny problem kliniczny, społeczny i etyczny. Badania epidemiologiczne przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazały, że częstotliwość występowania przewlekłych zaburzeń świadomości u osób po urazie czaszkowo – mózgowym wynosi 56 do 170 przypadków na milion mieszkańców w ciągu roku (Giacino i wsp., 1995; Tresch i wsp., 1991). Szacunkowe całkowite koszty opieki nad chorymi z przewlekłymi zaburzeniami świadomości po urazach czaszkowo – mózgowych wynoszą w Stanach Zjednoczonych od 600 000 do 1 875 000 dolarów (NIH Consensus 1999). Natomiast badanie epidemiologiczne przeprowadzone w Wiedniu (Stepan i wsp., 2004) na podstawie analizy

rozpoznań obejmującej lata 1996 do 2000 wykazało, że częstość występowania przetrwałego stanu wegetatywnego wynosi 1,9 / 100 000 mieszkańców.

Kliniczne zespoły objawów stwierdzane u chorych z przewlekłymi zaburzeniami świadomości przyjmują postać:

- stanu minimalnej świadomości (ang. *minimally conscious state*);
- przewlekłego stanu wegetatywnego (ang. *persistent vegetative state*);
- mutyzmu akinetycznego (ang. *akinetic mutism*) lub
- zespołu zamknięcia (ang. *locked-in syndrome*).

Pojęcie **stanu minimalnej świadomości** wprowadzono (Giacino i wsp., 2002) na podstawie klinicznych obserwacji chorych, którzy nie spełniali kryteriów rozpoznania stanu wegetatywnego. Odnotowano w tych przypadkach niestale, jednak zauważalne wykładniki zachowanej świadomości. Zachowanie chorych w stanie minimalnej świadomości różniło się istotnie od obrazu klinicznego obserwowanego w śpiączce lub stanie wegetatywnym (Giacino i wsp., 2002). Obserwowano również chorych, których stan kliniczny przechodził ze śpiączki lub stanu wegetatywnego w stan minimalnej świadomości. Przyczyny prowadzące do stanu minimalnej świadomości obejmują poza wspomnianymi powyżej również choroby zwyrodnieniowe lub wady wrodzone układu nerwowego (Giacino i wsp., 2002).

Chorzy w stanie minimalnej świadomości:

- mają zachowany rytm snu i czuwania;
- w sferze ruchowej – lokalizują bodźce bólowe, wykonują czynności zmierzające do dotknięcia przedmiotów, dotykają lub trzymają przedmioty w sposób właściwy dla ich kształtu i rozmiarów, wykonują ruchy automatyczne (np. drapanie);
- w zakresie zmysłu słuchu – lokalizują dźwięki, a niekiedy spełniają proste polecenia;
- wodzą wzrokiem za obiektami;
- niekiedy wykonują gesty lub wypowiadają pojedyncze słowa („tak”/„nie”);
- reagują emocjonalnie w sposób adekwatny do bodźca (Giacino i wsp., 2002).

Wymienione powyżej elementy zachowania chorych włączono do kryteriów rozpoznania stanu minimalnej świadomości (Giacino i wsp., 2002).

Przetrwały stan wegetatywny rozpoznaje się (Jennet i Plum, 1972) u chorych, którzy nie mają zachowanej świadomości, ale dzięki utrzymanym odruchom z pnia mózgu są zdolni do wykonywania prostych reakcji. W stanie czuwania mogą otwierać oczy, spontanicznie wykonywać skojarzone ruchy gałkami ocznym, fiksować wzrok, zamykać oczy w odpowiedzi na bodziec (np. świetlny). Chorzy w przetrwałym stanie wegetatywnym nie spełniają poleceń, chociaż niekiedy obserwuje się

u nich bezcelowe ruchy kończyn, głowy lub tułowia. Mogą oni również spontanicznie lub w odpowiedzi na bodźce stymulujące skórę twarzy w okolicy ust ziewać, wydawać dźwięki, reagować odruchem ssania lub ruchami języka. Niekiedy podejmują czynność połykania, ale zwykle jest ona nieefektywna utrudniając podawanie posiłków i sprawowanie opieki nad chorym.

Przetrwały stan wegetatywny charakteryzuje się utrzymaniem cyklu snu i czuwania. W fazie czuwania chorzy sprawiają wrażenie obudzonych, ich oczy otwierają się i niekiedy pojawia się wodzenie wzrokiem. Mogą oni wykonywać opisane powyżej ruchy spontaniczne – zgrzytanie zębami, połykanie, pochwytывanie, chrząkanie lub pojękiwanie. Pojawić się może także płacz lub uśmiech, ale czynności te mają charakter odruchowy i nie są efektem działań celowych. Zazwyczaj nie są one też w stanie zatrzymać wzroku przez dłuższy czas, chociaż w rzadkich przypadkach mogą wodzić chwilowo oczami za poruszającym się obiektem lub zwrócić głowę w stronę, z której dobiega dźwięk.

Z kolei w fazie snu chorzy w przetrwałym stanie wegetatywnym mają zamknięte oczy, a ich oddech staje się regularny.

U osób w stanie wegetatywnym występują także zaburzenia wegetatywne. Nadmierna potliwość, częstoskurcz, hiperwentylacja, nie trzymanie moczu i/lub stolca mogą utrudniać rehabilitację i opiekę nad chorymi. W stanie wegetatywnym zachowany jest oddech własny, a krążenie jest wydolne. Ważnym problemem praktycznym związanym z rehabilitacją chorych w przetrwałym stanie wegetatywnym jest występujące u nich ułożenie kończyn w pozycji odmóżdzeniowej lub odkorowania. Sprzyja ono rozwojowi przykurczów w stawach i odleżyn, choć niekiedy mogą pojawiać się bezcelowe ruchy kończyn, głowy, czy tułowia.

Stan wegetatywny się w następstwie rozlanego uszkodzenia kory mózgowej, struktur podkorowych i/lub międzymózgowia (wzgórza). Może on być następstwem urazu czaszkowo – mózgowego lub długotrwałego niedotlenienia mózgu na przykład na skutek asfiksji lub nagłego zatrzymania krążenia. Zaawansowane postacie chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego mogą również doprowadzić do rozwoju przetrwałego stanu wegetatywnego.

Stany zaburzeń świadomości mogą przechodzić w siebie wzajemnie w zależności od pierwotnej patologii leżącej u ich podstaw. I tak chorzy po urazach czaszkowo – mózgowych lub globalnym niedotlenieniu początkowo mogą być w stanie śpiączki, a następnie przetrwałym stanie wegetatywnym, by w wyniku podejmowanego leczenia i rehabilitacji rozwinąć stan minimalnej świadomości. Jeśli przyczyną jest postępująca patologia (na przykład neurodegeneracja) kierunek rozwoju zaburzeń

świadomości będzie przeciwny do opisanego powyżej. Stan wegetatywny może zakończyć się również śmiercią chorego. Natomiast, jeżeli przetrwał on w stanie wegetatywnym kilka miesięcy to jego szanse na przeżycie w tym stanie się zwiększają, chociaż wzrasta również ryzyko powikłań związanych z przewlekłym unieruchomieniem, a powrót czynności jest bardzo niepewny. Chory taki jest całkowicie zależny od osób opiekujących się nim i wymaga stałej specjalistycznej opieki oraz pielęgnacji, prawidłowego odżywiania, i rehabilitacji. Stworzenie właściwego systemu opieki zwiększa szanse chorego na przeżycie.

Utrzymywanie się stanu wegetatywnego przez ponad 1 miesiąc po urazie, czy też nieurazowym uszkodzeniu mózgu lub, przez co najmniej 1 miesiąc w przebiegu chorób zwyrodnieniowych, metabolicznych lub wad wrodzonych uprawnia do nazwania go przetrwałym (Multi-Society Task Force on PVS, 1994).

Natomiast utwalony stan wegetatywny rozpoznaje się wówczas, gdy przy użyciu wysoce pewnych metod klinicznych szanse chorego na powrót świadomości określić można za niezwykle małe. U tych chorych nie stwierdza się objawów wskazujących na świadomość własnej osoby lub otoczenia, a ponadto znana jest etiologia uszkodzenia mózgu, która nie ma odwracalnego charakteru, a od czasu wystąpienia objawów choroby minął jeden rok (Wade, 2001). W Wielkiej Brytanii stan wegetatywny uznawany jest za przewlekły w przypadku trwania powyżej sześciu miesięcy, pod warunkiem, że stan ten nie był stanem pourazowym (Wade, 2001).

Stan wegetatywny może mieć niekiedy odwracalny charakter. Do czynników, które sprzyjają powrotowi funkcjonowania chorego należą:

- dobry stan ogólny po urazie czaszkowo – mózgowym;
- krótki czas trwania stanu wegetatywnego;
- młody wiek (Hoffmann i wsp., 2002).

Potencjalna odwracalność stanu wegetatywnego uzasadnia konieczność szybkiego podejmowania intensywnych działań farmakologicznych i rehabilitacji. Jednakże problem stanu wegetatywnego pojmowany jest przez środowisko medyczne w sposób pełen sprzeczności i niekonsekwencji. Przeprowadzone badanie (Payne i wsp., 1996) oceniające sądy lekarzy na temat stanu wegetatywnego wykazało, że 13% z nich uważa, iż chorzy w stanie wegetatywnym są świadomi, odczuwają pragnienie i głód, a 30%, że odczuwają ból. Jednocześnie 89% lekarzy dopuszcza odstawienie żywienia i nawadniania przyjmując to postępowanie za etyczne. Kwalifikacja chorych w stanie wegetatywnym do przeszczepów uznana była jako etyczne postępowanie przez 2/3 badanych lekarzy.

Z drugiej strony znane są przypadki powrotu świadomości i funkcji u chorych w utwalonym stanie wegetatywnym.

Przetrwały stan wegetatywny oraz stan minimalnej świadomości wymagają różnicowania z pozostałymi przewlekłymi zaburzeniami świadomości, wśród których znajduje się zespół zamknięcia i mutyzm akinetyczny.

Mutyzm akinetyczny się u czuwających chorych, którzy nie wykazują odpowiedzi słownej (mutyzm), ani ruchów spontanicznych (akinetyczny). Powstaje on na skutek uszkodzenia obustronnie w korze czołowej, zakręcie obręczy lub na poziomie komory III. Chorzy pozostają stale z otwartymi oczami, nie wykonują żadnych ruchów mogą fiksować wzrok, ale nie nawiązują kontaktów z otoczeniem. Nie stwierdza się żadnych reakcji somatycznych na bodźce zewnętrzne, można jedynie zaobserwować reakcje takie jak zmiana rytmu oddechowego. Stan mutyzmu akinetycznego może się utrzymywać przez długi czas.

Chorzy z zespołem zamknięcia mają zachowaną świadomość, (co wyróżnia ich od osób z mutyzmem akinetycznym), ale nie są zdolni do wykonywania ruchów spontanicznych poza ruchami powiek i gałek ocznych. Zachowanie tych ruchów i świadomości pozwala na porozumiewanie się z nimi. Podczas przeprowadzania czynności pielęgnacyjnych lub rehabilitacji ruchowej mogą wyzwać się u tych chorych ruchy wyprostne kończyn górnych i dolnych. Przyczyną zespołu zamknięcia jest uszkodzenie drogi piramidowej na poziomie powyżej poziomu jąder nerwów czaszkowych, a patologie prowadzące do jego rozwoju obejmują zakrzep tętnicy podstawnej, uraz czaszkowo-mózgowy, krwawienie lub zapalenie pnia mózgu.

Od połowy lat dziewięćdziesiątych XX wieku wzrasta przekonanie o niewystarczającej rehabilitacji, opiece oraz możliwościach precyzyjnej oceny klinicznej większości chorych z poważnym uszkodzeniem mózgu. Potwierdzeniem powyższego były badania, w których analizowano postępowanie z chorymi z poważnym uszkodzeniem mózgu (wśród nich także w stanie wegetatywnym). Stwierdzono zaskakująco dużą ilość błędnych rozpoznań, które dotyczyły właśnie stanu wegetatywnego (Andrews i wsp., 1996; Childs i wsp., 1993). Przyczyną był ograniczony dostęp specjalistów, którzy właściwie mogliby zinterpretować występujące u chorych reakcje i odruchy. Opisano kilkanaście przypadków spraw sądowych dotyczących dopuszczalności zaniechania procedur podtrzymujących życie osób w stanie wegetatywnym pomimo wątpliwości dotyczących stanu ich świadomości (Airedale NHS Trust vs. Bland, 1993; Cruzan vs. Director, Missouri Department of Health 1990; w sprawie F. Quinlan, 1976)

Przerwanie rehabilitacji oraz podtrzymywania podstawowych funkcji życiowych w obu przypadkach stało się głównym powodem powstania organizacji „Prawo do śmierci” w Stanach Zjednoczonych oraz w wielu innych krajach. W ostatnim czasie dyskusje na ten temat podjęte

zostały ponownie w związku ze sprawą z 2004 roku dotyczącą chorej w stanie wegetatywnym - Terri Schiavo.

Przetrwali stan wegetatywny pozostaje nie rozwiązany problem kliniczny, etyczny i społeczny. Ponieważ jak dotąd nie opracowano zasad postępowania farmakologicznego ani rehabilitacyjnego w tej grupie chorych źródłem informacji w tym zakresie mogą być jedynie dane literaturowe. Z tego powodu podjęto w niniejszej pracy próbę analizy dostępnych pozycji literatury, ze szczególnym uwzględnieniem postępowania rehabilitacyjnego w celu ustalenia liczebności danych oraz najczęściej opisywanych metod rehabilitacji stosowanych u chorych w przetrwiałym stanie wegetatywnym.

Materiał i metody

Poddano analizie prace opublikowane w okresie styczeń 2002 do maj 2008 korzystając z następujących baz danych:

PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>

HighWire: <http://highwire.stanford.edu/>

COCHRANE Library: www.aotm.gov.pl/cochrane.

W poszukiwaniach opublikowanego materiału zastosowano następujące kombinacje słów kluczowych:

1a/ „persistent vegetative state”, „rehabilitation”

2a/ „minimally conscious state”, „rehabilitation”

3a/ „locked – in syndrome”, „rehabilitation”

4a/ „akinetic mutism”, „rehabilitation”

1b/ „persistent vegetative state”, „recovery”

2b/ „minimally conscious state”, „recovery”

3b/ „locked – in syndrome”, „recovery”

4b/ „akinetic mutism”, „recovery”

1c/ „persistent vegetative state”, „outcome”

2c/ „minimally conscious state”, „outcome”

3c/ „locked – in syndrome”, „outcome”

4c/ „akinetic mutism”, „outcome”

Ponadto zastosowano słowa kluczowe „persistent vegetative state”, „minimally conscious state”, „locked – in syndrome”, „akinetic mutism” i „sensory stimulation” dla oceny częstości opisywania tej metody rehabilitacji.

Wszystkie rekordy uzyskane na podstawie powyższych słów kluczowych przed podjęciem analizy weryfikowano pod względem ich zgodności z analizowanym tematem.

Ponadto przeprowadzono analizę rocznej liczby publikacji w analizowanym okresie w celu określenia aktywności publikacyjnej dotyczącej badanego zagadnienia.

Wyniki poddano analizie statystycznej przy pomocy dokładnego testu Fishera wykorzystując w tym celu oprogramowanie STATISTICA 5.5.

Wyniki

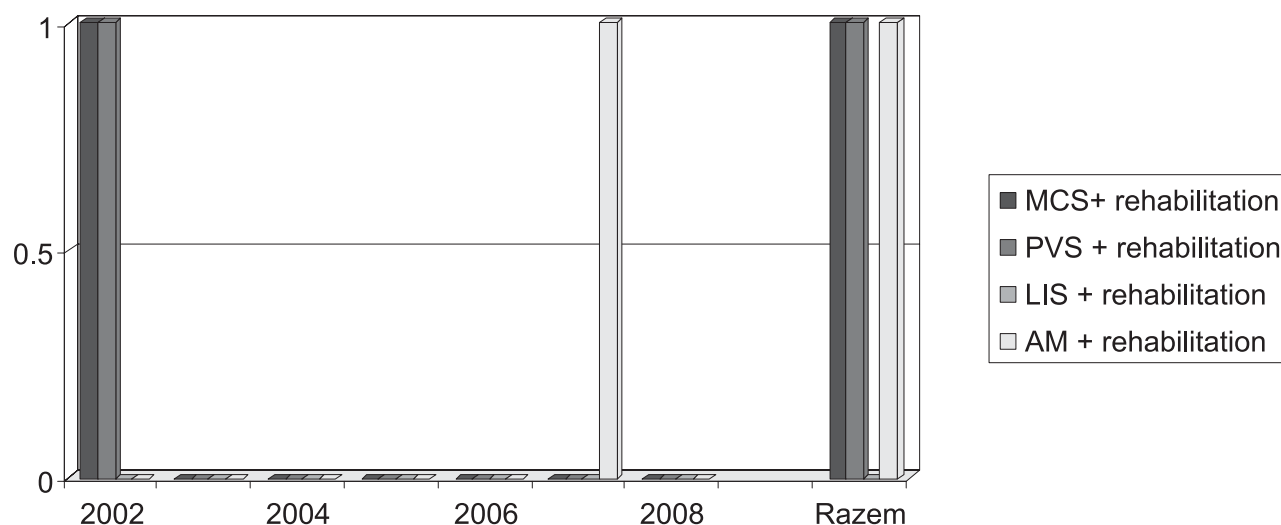
1. Analiza liczby publikacji w oparciu o bazy danych bibliograficznych

1.1. Baza Cochrane

W bazie Cochrane odnaleziono pojedyncze publikacje pochodzące z analizowanego okresu (ryc. 1, 2, 3). Ze względu na pojedyncze pozycje literaturowe nie było możliwe przeprowadzenie porównawczej analizy statystycznej w tej grupie.

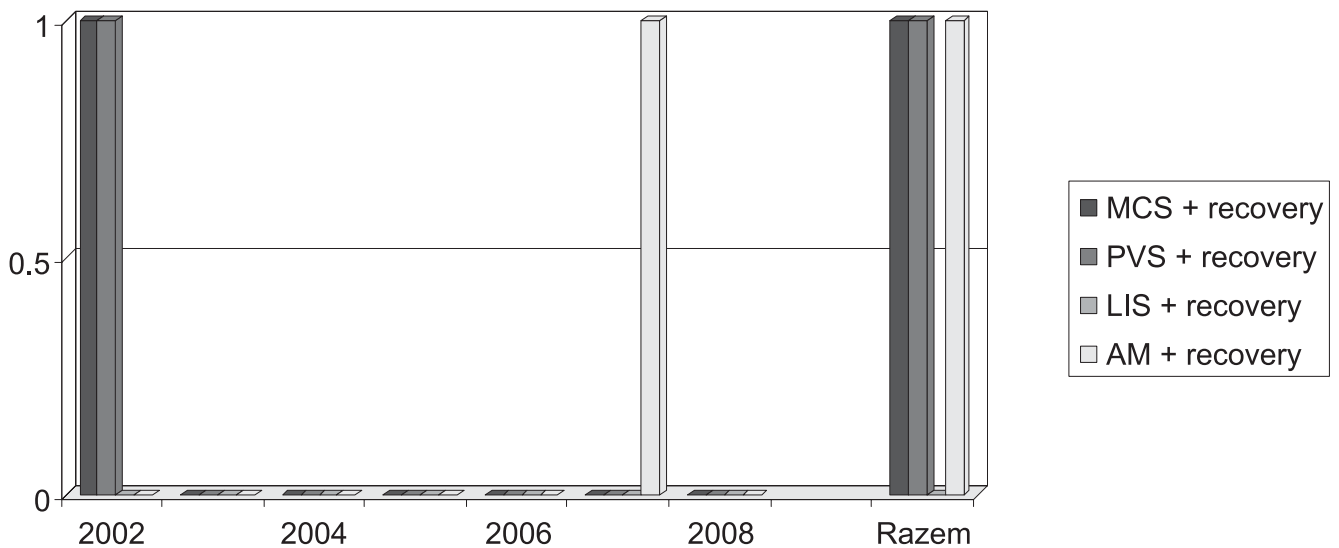
Zastosowane słowa kluczowe „minimally conscious state (MCS)” i „rehabilitation”; „persistent vegetative state” (PVS) i „rehabilitation”; „locked-in syndrome” (LIS) i „rehabilitation” oraz „akinetic mutism” (AM) i „rehabilitation”.

Liczba publikacji pozyskanych z bazy COCHRANE



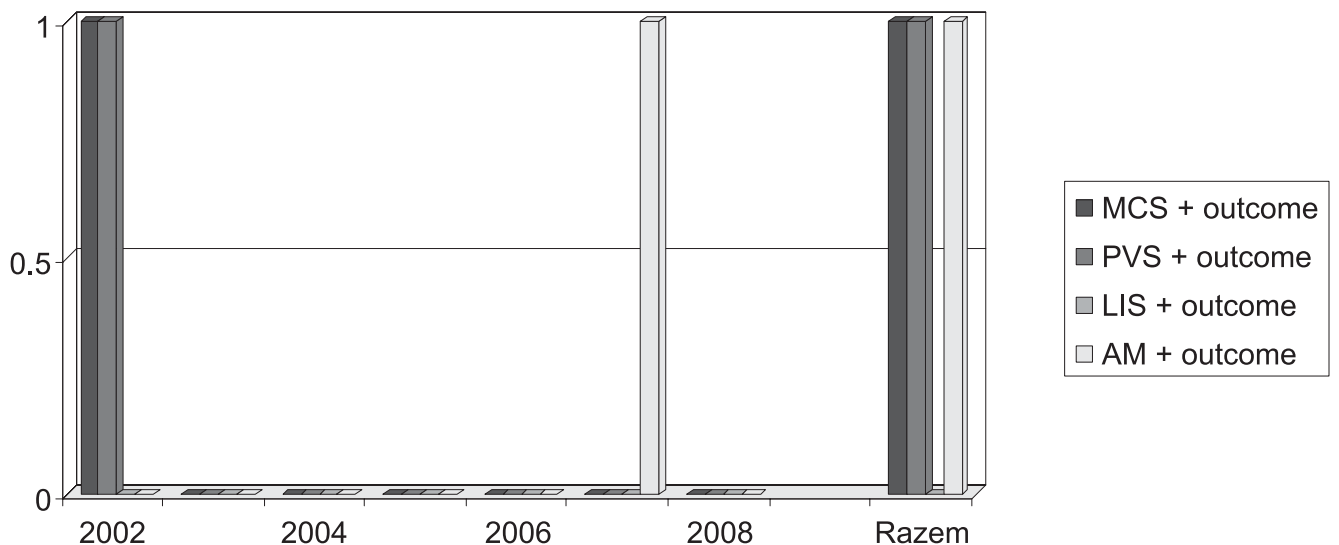
Rycina 1. Liczba publikacji pochodzących z bazy Cochrane w okresie styczeń 2002 do maj 2008.

Liczba publikacji pozyskanych z bazy COCHRANE



Rycina 2. Liczba publikacji pochodzących z bazy Cochrane w okresie styczeń 2002 do maj 2008.

Liczba publikacji pozyskanych z bazy COCHRANE



Rycina 3. Liczba publikacji pochodzących z bazy Cochrane w okresie styczeń 2002 do maj 2008.

Zastosowane słowa kluczowe „minimally conscious state (MCS)” i „recovery”; „persistent vegetative state” (PVS) i „recovery”; „locked-in syndrome” (LIS) i „recovery” oraz „akinetik mutism” (AM) i „recovery”.

Zastosowane słowa kluczowe „minimally conscious state (MCS)” i „outcome”; „persistent vegetative state” (PVS) i „outcome”; „locked-in syndrome” (LIS) i „outcome” oraz „akinetik mutism” (AM) i „outcome”.

1.2. Baza HighWire

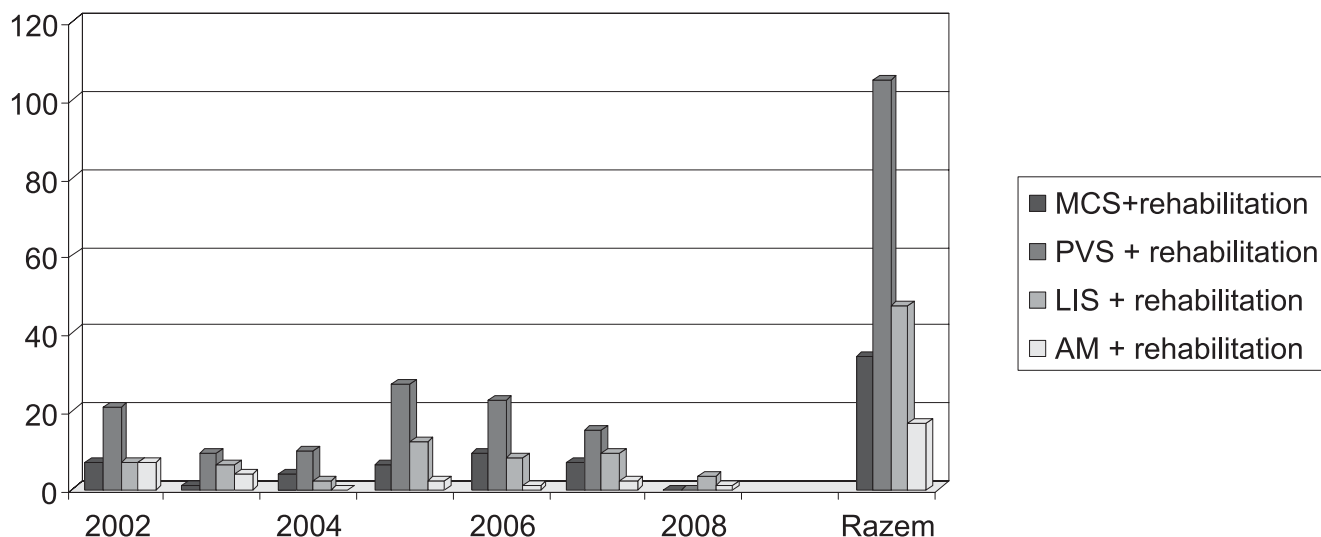
Większą liczbę publikacji pozyskano w wyniku prze-

szukiwania bazy HighWire utrzymywanej przez Stanford University w Stanach Zjednoczonych (ryc. 4, 5, 6).

Zastosowane słowa kluczowe „minimally conscious state (MCS)” i „rehabilitation”; „persistent vegetative state” (PVS) i „rehabilitation”; „locked-in syndrome” (LIS) i „rehabilitation” oraz „akinetik mutism” (AM) i „rehabilitation”.

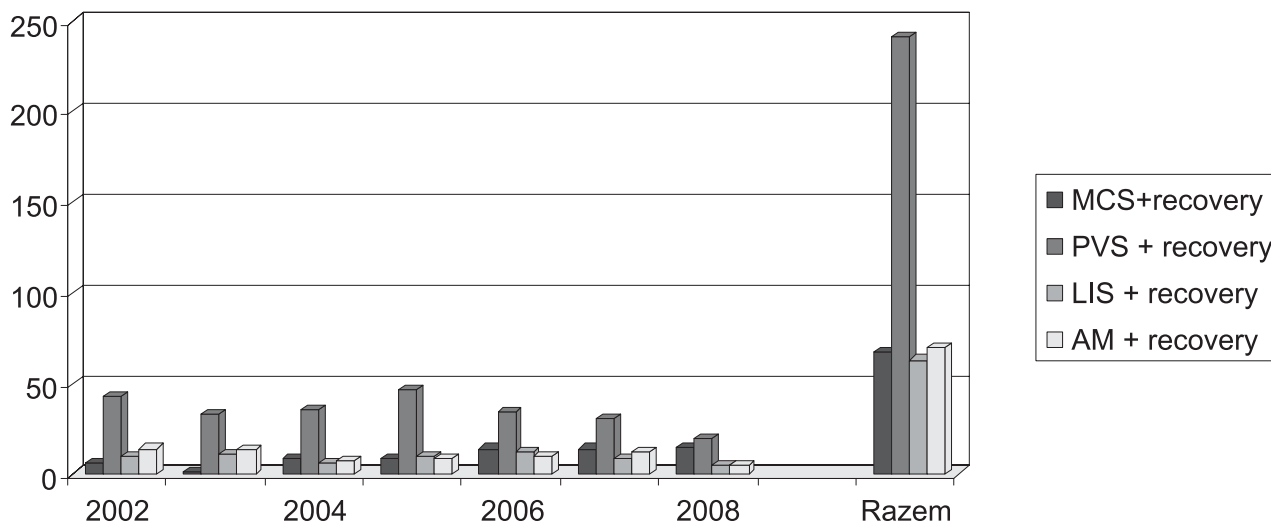
Zastosowane słowa kluczowe „minimally conscious state (MCS)” i „recovery”; „persistent vegetative state” (PVS) i „recovery”; „locked-in syndrome” (LIS) i „recovery” oraz „akinetik mutism” (AM) i „recovery”.

Liczba publikacji pozyskana z bazy HighWire



Rycina 4. Liczba publikacji pochodzących z bazy HighWire w okresie styczeń 2002 do maj 2008.

Liczba publikacji pozyskanych z bazy HighWire



Rycina 5. Liczba publikacji pochodzących z bazy HighWire w okresie styczeń 2002 do maj 2008.

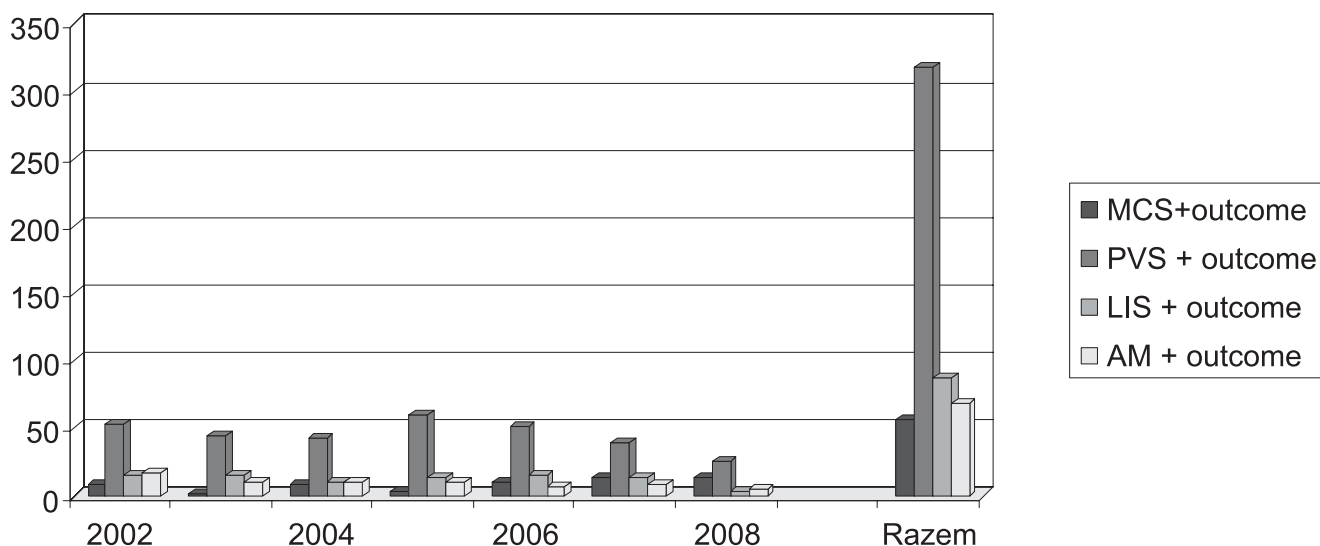
Zastosowane słowa kluczowe „minimally conscious state (MCS)” i „outcome”; „persistent vegetative state” (PVS) i „outcome”; „locked-in syndrome” (LIS) i „outcome” oraz „akinetic mutism” (AM) i „outcome”.

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej przy pomocy dokładnego testu Fishera wykazano, że liczba publikacji wyszukanych za pomocą słów kluczowych „persistent vegetative state” (PVS) i „rehabilitation” oraz „recovery” różni się istotnie ($p = 0,0053$) od publikacji znalezionych po zastosowaniu słów kluczowych „minimally conscious state (MCS)” i „rehabilitation” oraz „recovery”. Natomiast artykuły odnalezione po

zastosowaniu słów kluczowych „persistent vegetative state” (PVS) i „rehabilitation” oraz „recovery” wykazują istotną statystycznie ($p = 0,0113$) przewagę liczebną nad pozyskanymi na podstawie „locked-in syndrome” (LIS) i „rehabilitation” oraz „recovery”. Również artykuły wyszukane dzięki zastosowaniu słów kluczowych „persistent vegetative state” (PVS) i „rehabilitation” oraz „recovery” były istotnie ($p = 0,0377$) liczniejsze niż pozyskane w wyniku użycia: „akinetic mutism” (AM) i „rehabilitation” oraz „recovery”.

Następnie porównano liczbę publikacji pozyskanych po zastosowaniu słów kluczowych „persistent vegetative

Liczba publikacji pozyskanych z bazy HighWire



Rycina 6. Liczba publikacji pochodzących z bazy HighWire w okresie styczeń 2002 do maj 2008.

state” (PVS) i „rehabilitation” oraz „outcome”. Przewyższała ona liczbę artykułów odnalezionych za pomocą słów kluczowych „minimally conscious state (MCS)” i „rehabilitation” i „outcome” ($p = 0,0146$), jak i „locked-in syndrome” (LIS) i „rehabilitation” oraz „outcome” ($p = 0,0203$). Natomiast nie różniła się istotnie od liczby publikacji znalezionych na podstawie „akinetie mutism” (AM) i „rehabilitation” oraz „outcome” ($p > 0,05$).

1.3. Baza PubMed

W ostatnim etapie przeglądu literatury skorzystano z bazy PubMed, której przeszukanie pozwoliło znaleźć największą liczbę publikacji z badanego zakresu tematycznego (ryc. 7, 8, 9).

Zastosowane słowa kluczowe „minimally conscious state (MCS)” i „rehabilitation”; „persistent vegetative state” (PVS) i „rehabilitation”; „locked-in syndrome” (LIS) i „rehabilitation” oraz „akinetie mutism” (AM) i „rehabilitation”.

Zastosowane słowa kluczowe „minimally conscious state (MCS)” i „recovery”; „persistent vegetative state” (PVS) i „recovery”; „locked-in syndrome” (LIS) i „recovery” oraz „akinetie mutism” (AM) i „recovery”.

Zastosowane słowa kluczowe „minimally conscious state (MCS)” i „outcome”; „persistent vegetative state” (PVS) i „outcome”; „locked-in syndrome” (LIS) i „outcome” oraz „akinetie mutism” (AM) i „outcome”.

W wyniku przeprowadzonej analizy statystycznej liczebności pozycji literaturowych odnalezionych na podstawie słów kluczowych „persistent vegetative state” (PVS) i „rehabilitation” oraz „recovery” stwierdzono, że przewyższa ona istotnie ($p = 0,045$) liczbę publikacji zna-

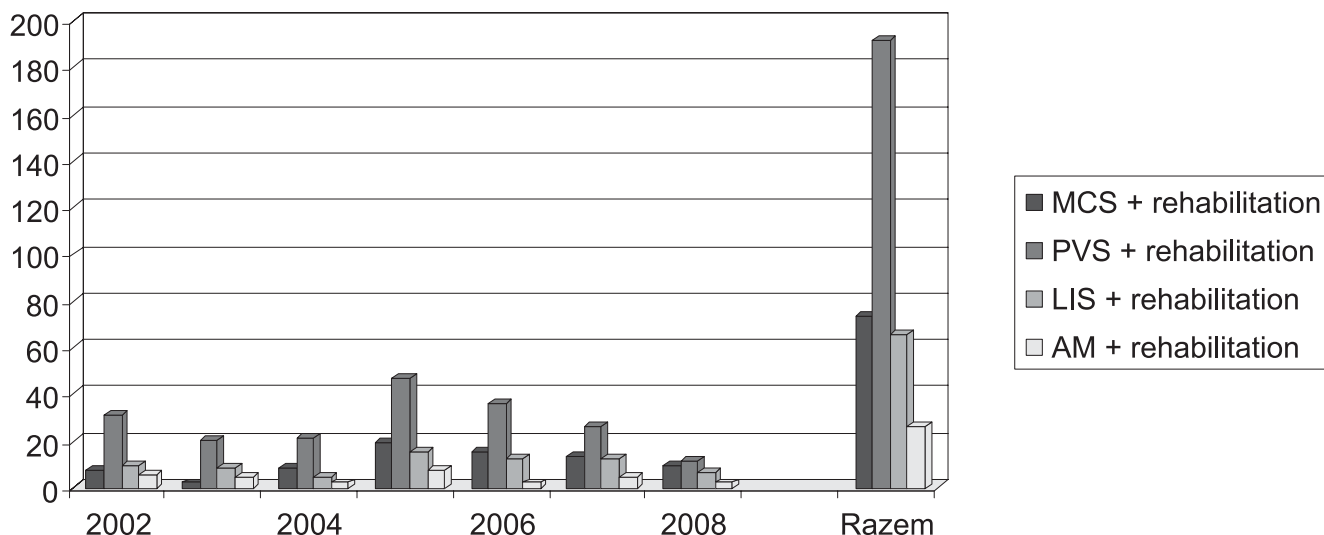
leżonych po zastosowaniu słów kluczowych „minimally conscious state (MCS)” i „rehabilitation” oraz „recovery”. Natomiast artykuły pozyskane po użyciu słów kluczowych „persistent vegetative state” (PVS) i „rehabilitation” oraz „recovery” wykazują istotną statystycznie ($p = 0,0185$) przewagę liczebną nad odnalezionymi na podstawie „locked-in syndrome” (LIS) i „rehabilitation” oraz „recovery”. Podobnie prace wyszukane dzięki zastosowaniu słów kluczowych „persistent vegetative state” (PVS) i „rehabilitation” oraz „recovery” były istotnie ($p = 0,0299$) liczniejsze niż pozyskane w wyniku użycia: „akinetie mutism” (AM) i „rehabilitation” oraz „recovery”.

Porównanie liczby publikacji pozyskanych po zastosowaniu słów kluczowych „persistent vegetative state” (PVS) i „rehabilitation” oraz „outcome” wykazało, że przewyższała ona liczbę artykułów odnalezionych za pomocą słów kluczowych „minimally conscious state (MCS)” i „rehabilitation” i „outcome” ($p = 0,00001$), jak i „locked-in syndrome” (LIS) i „rehabilitation” oraz „outcome” ($p = 0,0165$). Natomiast nie różniła się istotnie od liczby publikacji znalezionych na podstawie „akinetie mutism” (AM) i „rehabilitation” oraz „outcome” ($p > 0,05$).

2. Metody rehabilitacji przetrwałego stanu wegetatywnego opisywane w literaturze

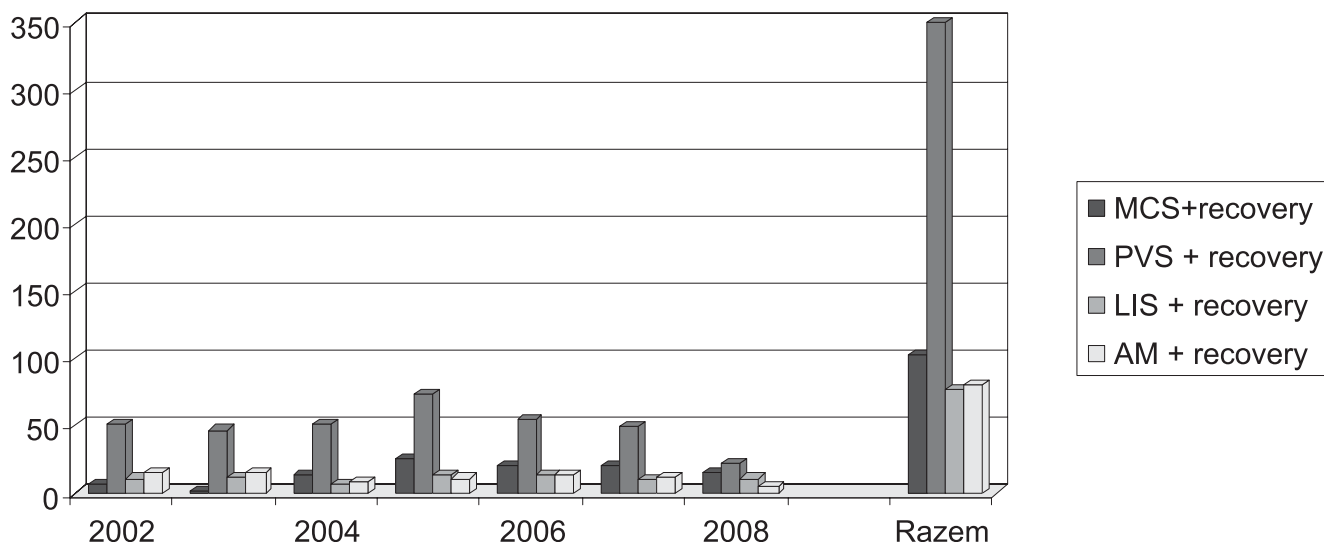
Prace wyszukane na podstawie opisanych powyżej zasad w większości przypadków podają ogólne określenia dotyczące zasad rehabilitacji chorych w przetrwałym stanie wegetatywnym. Podkreśla się w nich znaczenie wczesnego podjęcia rehabilitacji, choć jednocześnie w wyniku 5 – letniej analizy przebiegu postępowania z chorymi w przetrwałym stanie wegetatywnym po urazie

Liczba publikacji pozyskanych z bazy PubMed



Rycina 7. Liczba publikacji pochodzących z bazy PubMed w okresie styczeń 2002 do maj 2008.

Liczba publikacji pozyskanych z bazy PubMed



Rycina 8. Liczba publikacji pochodzących z bazy PubMed w okresie styczeń 2002 do maj 2008.

czaszkowo – mózgowym 58% zapewniono możliwość korzystania z rehabilitacji ambulatoryjnej, a jedynie 7% - z rehabilitacji neuropsychologicznej (Hoffmann i wsp., 2002). Utrudniony dostęp do bardziej zaawansowanych technik rehabilitacji chorych w przetrwałym stanie wegetatywnym wynika według autorów z ograniczeń wprowadzanych przez systemy ubezpieczeniowe.

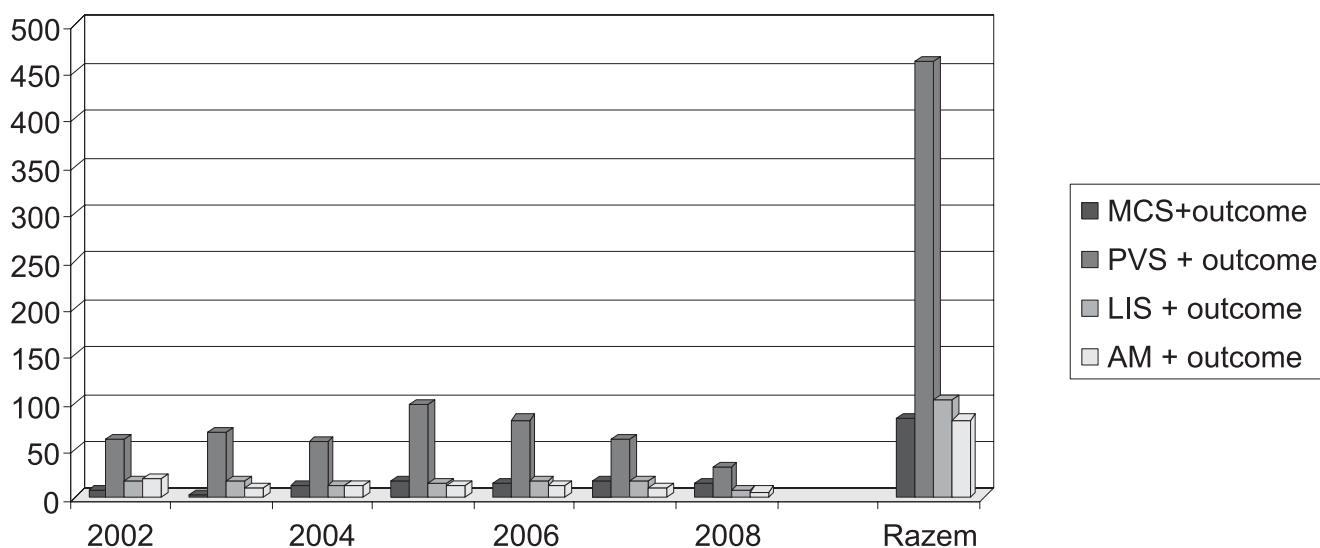
Najczęściej opisywaną formą rehabilitacji jest zastosowanie wieloczynnikowej stymulacji. Prowadzona jest ona w oparciu o dwa protokoły postępowania: Coma Recovery Program lub Coma Arousal Therapy. Podstawą wdrożenia wieloczynnikowej stymulacji do metod rehabilitacji

chorych w przetrwałym stanie wegetatywnym było przekonanie o korzystnym wpływie pobudzania receptorów wszystkich narządów zmysłów na proces reinerwacji oraz aktywacji układu siatkowego (Tolle i wsp., 2003).

Analiza statystyczna testem Fishera wykazała, że technikę wieloczynnikowej stymulacji najczęściej stosowano u chorych w przetrwałym stanie wegetatywnym i stanie minimalnej świadomości (tab. 1).

Metody stymulacji chorych w przetrwałym stanie wegetatywnym obejmują również technikę DBS (ang. Deep Brain Stimulation) ukierunkowaną na aktywację układu siatkowego (Yamamoto i wsp., 2002).

Liczba publikacji pozyskanych z bazy PubMed



Rycina 9. Liczba publikacji pochodzących z bazy PubMed w okresie styczeń 2002 do maj 2008.

Tabela 1. Liczba prac opisujących zastosowanie wieloczynnikowej stymulacji w przetrwałym stanie wegetatywnym (PSV), stanie minimalnej świadomości (MCS), zespole zamknięcia (LIS) i mutyzmie akinetycznym (AM)

	PSV	MCS	LIS	AM
COCHRANE	0	0	0	0
HighWire	14*	11*	2	3
PubMed	20*	16*	2	3

*- $p < 0,05$ – zmiany istotne statystycznie w porównaniu grup PSV i MSC z LIS i AM.

Wśród metod rehabilitacji stosowanych u chorych w przetrwałym stanie wegetatywnym ocenie poddano terapię muzykokinetyczną polegającą na zastosowaniu przez okres 3 miesiące ćwiczeń na trampolinie przy akompaniamencie muzyki granej na żywo (Noda i wsp., 2004). Z grupy chorych poddanych badaniu u 66,7% zaobserwowano poprawę niewielkiego stopnia, natomiast u 33,3% - stan poprawił się bardzo istotnie. Ważnym wnioskiem wynikającym z tego badania było stwierdzenie, że okno czasowe dla podjęcia terapii muzykokinetycznej jest dłuższe niż dotychczas sądzono i przekracza 6 miesięcy.

Nowoczesną techniką wprowadzoną do rehabilitacji i sugerowaną jako przydatną w postępowaniu z chorymi w przetrwałym stanie wegetatywnym jest złącze mózg – komputer (ang. Brain-Computer Interface) (Dobkin, 2007). Zapewnienie interakcji pomiędzy chorym a systemem komputerowym opierające się na układzie sprzężeń zwrotnych stwarza bardzo dobre warunki do rozwoju plastyczności mózgu, a następnie usprawniania chorego.

Zaawansowaną formą złącza mózg-komputer jest opracowana w Niemczech metoda „malowania mózgiem” (ang. Brain Painting) (Kübler, 2008). Wprawdzie dotychczas zastosowano ją jedynie u chorych z zespołem zamknięcia osiągając skuteczną współpracę pomiędzy chorym a systemem komputerowym. Metoda ta umożliwiła dwojgu artystom malarzom, którzy rozwinęli zespół zamknięcia w przebiegu stwardnienia zanikowego bocznego, podjęcie czynności związanych z tworzeniem obrazów.

Kierunek rozwoju technik rehabilitacji opartych o złącze mózg – komputer stwarza niewątpliwie nowe możliwości postępowania z chorymi w przetrwałym stanie wegetatywnym.

Omówienie

Omówienie znaczenia rehabilitacji chorych w przetrwałym stanie wegetatywnym nie może być przeprowadzone w oderwaniu od czynników rokowniczych i aspektów etycznych tego zagadnienia. W ostatnich latach opinia pub-

liczna poruszona była problemami prawnymi, etycznymi i medycznymi, które pojawiły się w związku z przypadkiem Terri Schiavo. Szeroką dyskusję dotyczącą dalszych losów chorej prowadzono w środowiskach prawniczych, Kongresie Stanów Zjednoczonych i w Białym Domu. Zasadniczym problemem był w tym przypadku konflikt pomiędzy społeczeństwem reprezentowanym przez władzę sądowniczą wspierającą wolę męża chorej, który domagał się wycofania utrzymywanego przez 15 lat żywienia a żądaniami jej rodziców domagających się podtrzymywania dotychczasowego postępowania. Swoje stanowisko mąż chorej uzasadniał wcześniejszą deklaracją Terri Schiavo, która nie zgadzała się na podtrzymywanie funkcji życiowych w przypadku wystąpienia choroby o nieodwracalnych objawach.

Z tego powodu bardzo istotnym jest określenie rokowania u chorych w przetrwałym stanie wegetatywnym. Opublikowane wyniki sekcji mózgu Terri Schiavo wskazują znaczne zmniejszenie jego masy (615 g), zaniki kory mózgowej, zanik neuronów i ciężkie anoksemiczne uszkodzenie mózgu (Charatan, 2005). Dane te potwierdzają słuszność podjętych decyzji, które z medycznego punktu widzenia, czy też zgodnie z wymaganiami medycyny opartej na faktach mogłyby być uzasadnione. W przypadkach chorych w przetrwałym stanie wegetatywnym decyzje dotyczące ich dalszego losu zapadają nierzadko przed wyczerpaniem dostępnych, a nie zawsze kosztownych, metod leczenia lub rehabilitacji. Oczywiście niezbędne jest w każdym z takich przypadków uwzględnienie precyzyjnie określonego stanu neurologicznego. Powołani w 2002 roku lekarze specjaliści dokonali wprawdzie takiej oceny, jednakże ich opinie różniły się. Dwóch neurologów powołanych przez męża Terri Schiavo oraz jeden niezależny neurolog powołany przez sąd ocenili stan chorej jako nieodwracalny i nie rokujący szans na powrót funkcji. Z drugiej jednak strony, neurolog i radiolog powołani przez rodziców i rodzeństwo chorej byli odmiennego zdania. Ich opinie nie były jednak należyście uzasadniane, co powodowało, że rozbieżności w ocenie stały się z kolei źródłem kolejnych sporów (Quill, 2005).

Podkreślić w tym miejscu należy konieczność zastosowania jednoznacznych, obiektywnych kryteriów i standardów oceny oraz algorytmów postępowania, które zapewnią rzetelne i niezależne od czynników zewnętrznych decyzje wobec chorych.

Prospektywne badanie przeprowadzone wśród 240 chorych w przetrwałym stanie wegetatywnym określiło przebieg oraz rokowanie. W 51 przypadkach, po wdrożeniu wczesnej rehabilitacji, zaobserwowano poprawę stanu chorych określoną na podstawie skali GOS (ang. Glasgow Outcome Scale) na 4 lub 5 punktów. Odsetek chorych, którzy osiągnęli 4 punkty wynosił 27%, a chorzy ocenieni na 5 punktów stanowili 32% badanych. Niekorzystny przebieg stwierdzono u 21% (GOS 3), 5% (GOS 2) oraz 15% (GOS 1) chorych (Hoffmann i wsp., 2002). Dane pochodzące

z bazy Traumatic Coma Data Bank wskazują, że 52% chorych w stanie wegetatywnym po urazie czaszkowo – mózgowym odzyskuje przytomność w ciągu jednego roku po urazie, a u 40% stwierdza się poprawę punktacji w Glasgow Outcome Scale w ciągu 6 miesięcy (The Multi-Society Task Force on PVS, 1994). Natomiast rokowanie w przypadkach stanu wegetatywnego nie spowodowanego urazem czaszkowo – mózgowym jest gorsze. Powrót świadomości obserwowano w ciągu 5 miesięcy u 20% chorych, natomiast po 6 miesiącach 31% chorych zmarło, a 49% pozostało w utrwalonym stanie wegetatywnym (Sazbon i wsp., 1993).

Kazuistyczne opisy podawane przez literaturę wskazują na możliwość powrotu funkcji u osób w przetrwałym stanie wegetatywnym nawet po 17 – 20 miesiącach od urazu (Childs i wsp., 1996; Faran i wsp., 2006). Powrót świadomości poprzedzony był w tych przypadkach stopniową poprawą odpowiedzi w badaniu potencjałów wywołanych bodźcami czuciowymi. U chorych w przetrwałym stanie wegetatywnym wykazano również, że pomimo uogólnionego zmniejszenia metabolizmu w mózgu stwierdzanego w badaniu pozytonowej emisyjnej tomografii (PET), pierwotna kora słuchowa ulega aktywacji pod wpływem bodźców zewnętrznych (Laureys i wsp., 1999, Laureys i wsp. 2000, Laureys i wsp., 2002, Laureys i wsp., 2004). Stwierdzano także u części chorych aktywność kory czuciowej (Schiff i wsp., 2005). Powyższe dane dają kliniczne podstawy podejmowania intensywnej rehabilitacji nie tylko w sferze ruchowej, ale wieloczynnikowej i poznawczej.

Intensywna wieloczynnikowa stymulacja została zdefiniowana przez Domana i wsp. (1993), jako cykle bodźców trwających 15 do 20 minut i powtarzanych co jedną godzinę przez 12 do 14 godzin dziennie, 6 dni w tygodniu.

Pierwsze randomizowane badanie, w którym poddano ocenie skuteczność wieloczynnikowej stymulacji u chorych w stanie wegetatywnym było przeprowadzone przez Johnsona i wsp. (1993). Włączono do niego 14 chorych po urazach czaszkowo – mózgowych w następstwie wypadków komunikacyjnych. Chorzy w sposób randomizowany przydzielani byli do grupy, w której stosowano wieloczynnikową stymulację (oddziaływanie na zmysł węchu, wzroku, słuchu, smaku i dotyku) codziennie przez 20 minut. Grupę kontrolną stanowili chorzy, u których stosowano standardowe postępowanie bez intensywnego bodźcowania. W obu grupach dokonywano pomiarów przewodności skóry, tętna i analiz biochemicznych (stężenie katecholamin, 3-metoksy 4-hydroksyfenyloglykołu w surowicy) 20 minut przed i po zastosowaniu bodźcowania. Niestety w badaniu nie opublikowano wyników oceny w Glasgow Coma Scale, a jedynie podano wpływ zastosowanego postępowania na badane parametry biochemiczne i fizjologiczne.

Dwa kolejne badania oceniające wpływ stymulacji wieloczynnikowej nie były randomizowane. Do pierwszego z nich (Kater i wsp., 1989) włączono 30 chorych po urazie

czaszkowo – mózgowym. Zastosowano u nich trwającą 45 minut i powtarzaną dwa razy dziennie przez 6 dni w tygodniu stymulację wzrokową, słuchową, węchową, skórą, ruchową oraz oralną. Najdłuższy czas stosowania tej metody wynosił 3 miesiące. Oceny stanu chorych dokonywano po 2 tygodniach oraz 6 miesiącach od urazu. Opisany korzystny wpływ zastosowanego postępowania na poziom świadomości chorych nie może być jednak zaakceptowany przede wszystkim z powodu niewłaściwych metod analizy statystycznej. Autorzy użyli metod analizy zmiennych ciągłych do stosowanej przez nich oceny jakościowej.

Drugie z nierandomizowanych badań (Mitchell i wsp., 1990) obejmowało ocenę wieloczynnikowej stymulacji u 12 chorych po urazie czaszkowo – mózgowym. Polegała ona na stosowaniu cyklicznych bodźców słuchowych, dotykowych, węchowych, smakowych, wzrokowych, ruchowych przez 60 minut, jeden lub dwa razy dziennie, 6 dni w tygodniu przez 4 tygodnie. Ocena stanu chorych opierała się na skali GCS i była przeprowadzana co tydzień przez cały czas trwania badania. Autorzy wykazali skrócenie czasu trwania zaburzeń świadomości u chorych poddanych wieloczynnikowej stymulacji, natomiast nie uzyskano zmiany punktacji w skali GCS. Rozbieżność ta umniejsza znaczenie wyników tego badania dla określenia skuteczności wieloczynnikowej stymulacji u chorych w przetrwałym stanie wegetatywnym.

Przeprowadzona w niniejszej pracy analiza liczby publikacji poświęconych rehabilitacji chorych w przetrwałym stanie wegetatywnym wykazała, że tej grupie chorych poświęca się najwięcej uwagi w porównaniu do pozostałych przyczyn przewlekłych zaburzeń świadomości. Jednakże szczegółowa ocena metod rehabilitacji wykazała niedostateczność publikowanych danych w tym zakresie. Doniesienia mają charakter kazuistyczny, opierają się na małych grupach chorych, nie spełniają kryteriów badań randomizowanych lub wykorzystują niewłaściwe metody oceny statystycznej.

Powyższe cechy prowadzonych badań mogą być jednym z powodów braku rekomendacji i standardów postępowania rehabilitacyjnego u chorych w przetrwałym stanie wegetatywnym.

Punktem wyjścia do ich stworzenia powinno być określenie celów rehabilitacji chorych w stanie wegetatywnym. Skupiają się one na:

- pobudzeniu czynności ośrodkowego układu nerwowego;
- reedukacji nerwowo-mięśniowej;
- stymulacji polisensorycznej;
- profilaktyce obrzęków i odleżyn;
- profilaktyce i leczeniu ograniczeń ruchomości w stawach;
- zapobieganiu zanikom mięśni szkieletowych i następstwu ich osłabieniu;

- poprawie czynności układu krążeniowego i oddechowego.

Istotnym elementem postępowania z chorymi w stanie wegetatywnym powinno być jego rozszerzenie o rehabilitację czynności wyższych. Nowoczesne techniki opierające się o systemy złączy mózg – komputer stwarzają nowe, szersze możliwości rehabilitacji w tej grupie chorych.

Zakres oraz intensywność rehabilitacji prowadzonej w tej grupie chorych wymaga stworzenia łów terapeutycznych. Skupiałyby one wokół chorego w stanie wegetatywnym lekarza neurologa, fizjoterapeutę, pielęgniarkę, neuropsychologa, neurologopedę i terapeutę zajęciowego.

Skład takiego zespołu zapewniłby właściwą ocenę stanu chorych zapobiegając niewłaściwemu klasyfikowaniu chorych w stanie minimalnej świadomości do grupy osób w stanie wegetatywnym. Ponadto umożliwiłby monitorowanie stanu świadomości chorego pozwalające na ocenę rokowania i zaplanowanie dalszego postępowania rehabilitacyjnego.

Jednocześnie dzięki temu wielospecjalistycznemu zespołowi możliwe byłoby prowadzenie intensywnej stymulacji wieloczynnikowej oraz poddanie jej skuteczności właściwej ocenie klinicznej.

Podsumowanie

1. Liczba publikacji poświęconych rehabilitacji chorych w przetrwałym stanie wegetatywnym przewyższa ilość prac poświęconych pozostałym stanom przewlekłych zaburzeń świadomości (stan minimalnej świadomości, zespół zamknięcia, mutyzm akinetyczny).

2. Ocena opisów metod rehabilitacji chorych w przetrwałym stanie wegetatywnym wykazała niedostateczność publikowanych w tym zakresie danych, które opierają się na kazuistyce, małych grupach chorych, nie spełniają kryteriów badań randomizowanych lub wykorzystują niewłaściwe metody oceny statystycznej.

Piśmiennictwo

1. Airedale NHS Trust v. Bland. All Engl Law Rep 1993, 1, 821-896
2. Andrews K., Murphy L., Munday R., Littlewood C.: Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. BMJ 1996, 313(7048), 13-16
3. Baars, B.J.: A Cognitive Theory of Consciousness. Cambridge University Press 1988
4. Boly M., Faymonville M.E., Peigneux P., Lambermont B., Damas P., Del Fiore G., Degueldre C., Franck G., Luxen A., Lamy M., Moonen G., Maquet P., Laureys S.: Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state. Arch. Neurol. 2004, 61, 233-238
5. Charatan F.: Autopsy supports claim that Schiavo was in a persistent vegetative state. BMJ 2005, 330, 1467
6. Childs N.L., Mercer W.N., Childs H.W.: Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state. Neurology 1993, 43, 1465-1467
7. Childs N.L., Mercer W.N.: Late improvement in consciousness after post-traumatic vegetative state. NEJM 1996, 334 (1), 24-25

8. Crick, F. and Koch C.: Are we aware of neural activity in primary visual cortex? *Nature* 1995, 375, 121-123
9. Cruzan v. Director, Missouri Dept. of Health, 1990, 110 S Ct 2841
10. Dobkin B.H.: Brain-computer interface technology as a tool to augment plasticity and outcomes for neurological rehabilitation. *J. Physiol.* 2007, 579, 637-642
11. Doman G., Wilkinson R., Dimancescu M.D., Pelligra R.: The effect of intense multisensory stimulation on coma arousal and recovery. *Neuropsychol. Rehabil.* 1993, 3, 203-212
12. Faran S., Vatine J.J., Lazary A., Ochry A., Birbaumer R., Kotchoubey B.: Late recovery from permanent traumatic vegetative state heralded by event-related potentials. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006, 77, 998-1000
13. Giacino J.T., Ashwal S., Childs N., Cranford R., Jennett B., Katz D.I., Kelly J.P., Rosenberg J.H., Whyte J., Zafonte R.D., Zasler N.D.: The minimally conscious state. Definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002, 58, 349-353
14. Giacino J.T., Zasler N.D.: Outcome after severe traumatic brain injury: coma, the vegetative state, and the minimally responsive state. *J. Head Trauma Rehabil.* 1995, 10, 40-56
15. Gusnard D.A. and Raichle M.E.: Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001, 2, 685-694
16. Gusnard D.A. and Raichle M.E.: Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001, 2, 685-694.
17. Hoffmann B., Duwecke C., von Wild K.R.: Neurological and social long-term outcome after early rehabilitation following traumatic brain injury. 5-year report on 240 TBI patients. *Acta Neurochir.* 2002, 79, 33-35
18. Jennett B., Plum F.: Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet* 1972, 1(7753), 734-737
19. Johnson D.A., Roething-Johnston K., Richards D.: Biochemical and physiological parameters of recovery in acute severe head injury: responses to multisensory stimulation. *Brain Inj.* 1993, 7, 491-499
20. Kater K.M.: Response of head-injured patients to sensory stimulation. *Western J. Nurs. Res.* 1989, 11, 20-33
21. Kübler A., Nijboer F., Furdea A., Halder S., Birbaumer N.: Brain-Computer interfaces for locked-in patients. *J. Neurol.* 2008, 255, suppl. 2, 3
22. Laureys S., Goldman S., Phillips C., Van Bogaert P., Aerts J., Luxen A., Franck G., Maquet P.: Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET. *Neuroimage* 1999, 9, 377-382
23. Laureys S., Lemaire C., Maquet P., Phillips C., Franck G.: Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999, 67, 121
24. Laureys S., Faymonville M.E., Degueldre C., Fiore G.D., Damas P., Lambermont B., Janssens N., Aerts J., Franck G., Luxen A., Moonen G., Lamy M., Maquet P.: Auditory processing in the vegetative state. *Brain* 2000, 123, 1589-1601
25. Laureys S., Faymonville M.E., Luxen A., Lamy M., Franck G., Maquet P.: Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet* 2000, 355, 1790-1791
26. Laureys S., Faymonville M.E., Peigneux P., Damas P., Lambermont B., Del Fiore G., Degueldre C., Aerts J., Luxen A., Franck G., Lamy M., Moonen G., Maquet P.: Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *Neuroimage* 2002, 17, 732-741
27. Laureys S., Perrin F., Faymonville M.E., Schnakers C., Boly M., Bartsch V., Majerus S., Moonen G., Maquet P.: Cerebral processing in the minimally conscious state. *Neurology* 2004, 63, 916-918
28. Mitchell S., Bradley V.A., Welch J.L., Britton P.G.: Coma arousal procedure: a therapeutic intervention in the treatment of head injury. *Brain Inj.* 1990, 4, 273-279
29. The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (second of two parts). *N. Engl. J. Med.* 1994, 330, 1572-1579
30. NIH Consensus Development Panel on Rehabilitation of Persons with Traumatic Brain Injury. *JAMA* 1999, 282, 974-983
31. Noda R., Maeda Y., Yoshino A.: Therapeutic time window for musicokinetic therapy in a persistent vegetative state after severe brain damage. *Brain Inj.* 2004, 18(5), 509-515
32. Owen A.M. Using a hierarchical approach to investigate residual auditory cognition in persistent vegetative state. W: *The Boundaries of Consciousness: Neurobiology and Neuropathology* (tom 150) red. S. Laureys. Elsevier 2005, 457-471
33. Payne K., Taylor R.M., Stocking C., Sachs G.A.: Physicians' Attitudes about the Care of Patients in the Persistent Vegetative State: A National Survey. *Ann. Int. Med.* 1996, 125, 104-110
34. Quill T.E.: Terri Schiavo - A Tragedy Compounded. *NEJM*, 2005, 352, 1630-1633
35. Szabon L., Zagreba F., Ronen J., Solzi P., Costeff H.: Course and outcome of patients in vegetative state of nontraumatic aetiology. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1993, 56, 407-409
36. Schiff N.D.: fMRI reveals large-scale network activation in minimally conscious patients. *Neurology* 2005, 64, 514-523
37. Schiff N.D., Ribary U., Moreno D.R., Beattie B., Kronberg E., Blasberg R., Giacino J., McCagg C., Fins J.J., Llinás R., Plum F.: Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain. *Brain* 2002, 125, 1210-1234
38. Stepan Ch., Haidinger G., Binder H.: Prevalence of persistent vegetative state/apallic syndrome in Vienna. *Eur. J. Neurol.* 2004, 11(7), 461-466
39. Tolle P., Reimer M.: Do we need stimulation programs as a part of nursing care for patients in „persistent vegetative state”? A conceptual analysis. *Axone* 2003, 25(2), 20-26.
40. Tresch D.D., Sims F.H., Duthie E.H.: Clinical characteristics of patients in the persistent vegetative state. *Arch. Intern. Med.* 1991, 151, 930-932
41. Wade D.T.: Ethical issues in diagnosis and management of patients in the permanent vegetative state. *BMJ* 2001, 322, 352-354
42. Yamamoto T., Katayama Y., Oshima H., Fukaya C., Kawamata T., Tsubokawa T.: Deep brain stimulation therapy for a persistent vegetative state. *Acta Neurochir.* 2002, 79 (suppl), 79-82
43. Zeman A.: (1997) Persistent vegetative state. *Lancet* 350, 795-799

Adres do korespondencji:

Zakład Neurochemii i Neuropatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Emil von Behring - stażysta w Twierdzy Poznań i początki jego pracy naukowej

Emil von Behring - resident in Festung Posen and his early research

Sławomir Michalak^{1,2}

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
kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Losy

Streszczenie

Dziewiętnastowieczny Poznań był ośrodkiem skupiającym wybitne indywidualności. Wśród nich znalazł się późniejszy laureat nagrody Nobla – Emil von Behring. W Poznaniu rozpoczął on pierwsze swoje badania naukowe, które wprawdzie nie miały bezpośredniego związku z jego późniejszymi zainteresowaniami, ale wykazywały charakterystyczny dla Behringa sposób rozwiązywania problemów naukowych. Pierwsze publikacje Badacza opatrzone były afiliacją stolicy Wielkiego Księstwa Poznańskiego, a jednocześnie cechowały się już charakterystycznym dla niego warsztatem.

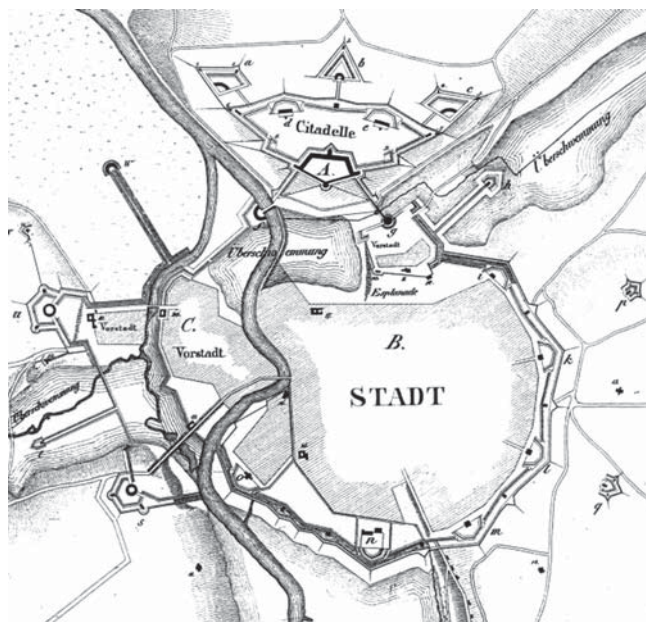
Summary

In 19th century Poznań attracted eminent individuals. Emil von Behring, Nobel prize winner was among them. In Poznań he started his very first scientific work, which was not directly associated with further investigations. However, "Poznań period" revealed typical features of his own research. Behring's first ever papers were affiliated to Great Duchy of Poznań and were already representative for his further work.

Słowa kluczowe: Emil von Behring, Poznań, jodoform
Key words: Emil von Behring, Poznań, iodoform

Rozbiory Polski spowodowały, że Poznań i Wielkopolska znalazły się w 1793 roku pod administracją pruską. W następstwie decyzji Kongresu Wiedeńskiego ziemie Wielkopolski zlokalizowano w obrębie granic pruskich i nadano im nazwę Wielkiego Księstwa Poznańskiego. Jako jego stolica, leżąca na strategicznej drodze do Rosji, Poznań stał się twierdzą. Zaczątki planów pruskich

fortyfikacji w mieście, pochodzące od ich promotora - szefa Sztabu Generalnego, Karla von Grolmana, powstały w 1817 roku. Dalszymi pracami, które zakończyły się w 1869 roku zajmowali się major Johann von Brese i kapitan Moritz von Prittwitz (Biesiadka i wsp., 2006) (ryc. 1). Liczebność stacjonujących w Poznaniu wojsk pruskich wzrastała stopniowo od 4 210 w 1848 roku do 5 600 w 1896 (Biesiadka i wsp., 2006). W Poznaniu mieściło się Główne Dowództwo 5 Korpusu Armijnego (Wilhelmstrasse 11) (ryc. 2), Komendantura (Wilhelms-Platz 14a), sztaby m. in. 10. Dywizji Piechoty, 19. i 20. Brygady



Rycina 1. Plan Twierdzy Poznań opracowany przez Moritza von Prittwitz (Prittwitz, 1836).



Rycina 2. Budynek Dowództwa V Korpusu Armijnego (Kanonnenplatz - obecnie ul. Solna).

Piechoty, 10. Brygady Kawalerii, 2. Przybocznego Pułku Huzarów, Dyrekcja Budowy Twierdzy (Kannonnenplatz 1), Intendentura 5 Armii (Wallstrasse 1) i Zarząd Lazaretu Garnizonowego (Königstrasse 3 - 5) (Oehlschlaeger, 1866). Dane te wskazują na istotne znaczenie Poznania w strukturach administracji pruskiej. Tak znaczne siły wojskowe wymagały oczywiście zaplecza medycznego. Szpital garnizonowy mieścił się początkowo w klasztorze Karmelitów Bosych, a później przeniesiono go do zbudowanego w latach 1850 - 1853 budynku przy obecnej ulicy Libelta (współcześnie - siedziba Dowództwa Wojsk Lotniczych) (Biesiadka i wsp., 2006).

W Twierdzy Poznań swój staż odbywał późniejszy laureat Nagrody Nobla - Emil von Behring (1854 - 1917) (ryc. 3). Niemiecki bakteriolog i ojciec immunologii urodził się 15. marca 1854 w Ławicach (Hansdorf) w Prusach Wschodnich. Był piątym z dwunastki dzieci Augusta Georga von Behringa nauczyciela z okręgu Rosenberg. Ojciec życzył sobie by syn kontynuował rodzinną tradycję i został nauczycielem. Pastor z pobliskiego Raudnitz dostrzegając z kolei duchowe walory młodego Emila i przygotowując go do nauki w gimnazjum w Hohenstein miał nadzieję, że jego uczeń zostanie duchownym. Po zdaniu matury w 1874 roku Emil von Behring nie zamierzał podążać drogą zawodową ojca, ani



Rycina 3. Emil von Behring (1854 - 1917).

spełnić oczekiwań pastora. Wybrał bowiem medycynę jako dziedzinę swej przyszłej aktywności zawodowej. Dnia 2 października 1874 roku dostał się do Medyczno - Chirurgicznego Instytutu Fryderyka Wilhelma w Berlinie. Absolwenci uczelni, których kształcenie odbywało się na koszt państwa byli zobowiązani spłacić ten dług służąc jako lekarze wojskowi. Emila von Behringa skierowano do Poznania, gdzie służył w 2 Przybocznym Pułku Huzarów. Pracował tu w laboratorium rolniczej stacji badawczej pod kierownictwem dr. Eugena Wildta, który w Poznaniu znany jest z tego, że w 1888 roku otworzył aptekę przy popularnie zwanej „Apothekenstrasse” (obecnie apteka „Pod Gwiazdą” - ul. Kraszewskiego 12).

Jako lekarz wojskowy Behring zetknął się zakażeniami, a szczególnie z błonicą i dostrzegł ograniczenia ówczesnej medycyny w walce z tą chorobą. W Poznaniu rozpoczął badania, które zaowocowały pierwszymi publikacjami (Behring 1892 a, b, c). Poświęcone one były jodoformowi, zwraca uwagę afiliacja jaką podaje autor (ryc. 4, 5, 6). Behring badał jego właściwości fizyczne i chemiczne, oddziaływanie z innymi związkami, a w końcu jego znaczeniem w dezynfekcji i leczeniu ran. Te pierwsze publikacje ukazują nie tylko wczesne zainteresowania naukowe Behringa, ale ujawniają jego naturę badacza opierającego badania kliniczne na analizach chemicznych. Behring i Wildt oceniali wpływ jodoformu na metabolizm zwierząt doświadczalnych, wykorzystując w tym celu króliki i psy (1, 2). Badania obejmowały oprócz klinicznej obserwacji zwierząt, także analizy wydalania jodu z moczem oraz autopsję (Behring, 1882).

III. Ueber Jodoformintoxication.

Von

Dr. Behring, Assistenzarzt in Posen.

Bei dem Studium der Wirkungen des Jodoforms auf den Organismus beschäftigte mich vor Anderem die Frage, ob die bei chirurgischer Anwendung des Jodoforms beobachteten Intoxicationerscheinungen gleichzusetzen sind den nach dem Gebrauch anderer Jodpräparate bekannten, oder nicht.

Die Jodintoxication ist seit längerer Zeit Gegenstand experimenteller und klinischer Studien und ihre Erscheinungen dürfen als ziemlich genau bekannt angesehen werden.

Jodintoxication wird selten nach dem Gebrauch von Jodkalium beobachtet. Häufiger tritt sie auf bei Verunreinigung von Jodkalium mit jodsaurem Salz, wie Rabuteau nachgewiesen hat. Die jodsauren Verbindungen, die Jodtinctur, sowohl bei äusserer als bei innerer Anwendung, ferner in geringerem Grade auch das Jodnatrium sind im Stande, gut charakterisirte Vergiftungssymptome hervorzurufen. Vom Jodalbumen hat Högyes neuerdings das Gleiche nachgewiesen. Die Intoxicationerscheinungen, von welchen hier die Veränderungen an der Haut als weniger interessant, nicht berücksichtigt werden sollen, sind im Wesentlichen bei allen Präparaten die gleichen, und man nimmt an, dass sie alle auf im Organismus abgespaltenes und vorübergehend frei werdendes Jod zu beziehen seien.

Rycina 4. Publikacja Emila von Behringa o zatruciach jodoformem w *Deutsches medizinisches Wochenschrift* 1882, 20, 278-279.

Szczegółowe analizy skłoniły Emila von Behringa do przekonania, że jodoform jest związkiem stabilnym i nie ulega rozpadowi. Behring był przekonany, że dopiero oddziaływanie tlenu w roztworach jodoformu może przy jednoczesnej ekspozycji na światło słoneczne spowodować uwolnienie jodu. Natomiast w warunkach założonego opatrunku izolującego jodoform od wpływu światła w opinii uczonego reakcja ta nie zachodzi (Linton, 2005).

Najważniejszą z „poznańskiego” okresu badań Emila von Behringa jest praca o znaczeniu jodoformu w leczeniu ran (ryc. 6). Autor odnosił się w niej do współczesnych mu prac Listera i Kocha. Według Listera proces gojenia ran umożliwiało wprowadzenie substancji hamujących gnienie – na przykład kwasu fenolowego, który niszczy drobnoustroje wywołujące sepsę. Z kolei Koch wyróżniał wśród związków antyseptycznych substancje dezynfekujące, które nie tylko zabijają bakterie i ich formy przetrwalnikowe, ale także hamują ich rozwój. W przeciwieństwie do bezpośredniego antybakteryjnego działania proponowanego przez Listera i Kocha, Behring sugerował dwie nowe strategie zwalczania zakażenia ran. Pierwsza z nich miała polegać na modyfikacji substratów mających istotne znaczenie dla metabolizmu bakterii w celu zahamowania ich wzrostu. Druga – nie miałaby związku z bezpośrednim wpływem na bakterie a zmierzałaby do modyfikacji procesów gnilnych (Linton, 2005). Opierała się ona na wynikach badań przeprowadzonych przez Emila von Behringa w Poznaniu.

Z Poznania Behringa skierowano do Winzig, a po dwóch latach ponownie w okolice Poznania - do Bojanowa (Simon, 2007). Kolejne etapy jego kariery zawodowej stanowiły Bonn, Berlin, Halle i Marburg. Za prace nad seroterapią został pierwszym laureatem nagrody Nobla. Późniejsze jego badania, które otwarły „nową drogę”

II. Ueber Jodoform und Jodoformwirkung.

Von

Dr. Behring.

Assistenzarzt im 2. Leibhusaren-Regiment No. 2. Posen.

Die Jodoformfrage interessirt in letzter Zeit den behandelnden Arzt in hohem Grade, namentlich nach den jüngsten Mittheilungen von Koenig und Schede über die gesundheitsschädlichen Wirkungen bei chirurgischer Anwendung desselben. — Einerseits ist die ausserordentlich günstige Heilwirkung des Jodoforms in der Wundbehandlung allgemein anerkannt, und es ist dabei wiederholentlich constatirt worden, dass grosse Mengen von Jodoform zur Anwendung gekommen sind, ohne dass Intoxicationerscheinungen hervorgerufen wurden: andererseits zeigen gut beobachtete Fälle, dass unter Umständen schon weniger grosse Mengen bedenklichste Allgemeinstörungen veranlassen können.

Dieses verschiedene Verhalten veranlasste mich, der Jodoformfrage näher zu treten.

Rycina 5. Publikacja Emila von Behringa o działaniu jodoformu w *Deutsches medizinisches Wochenschrift* 1884, 05, 146-148.

DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Achter Jahrgang.

Redacteur Dr. P. Börner.

Druck und Verlag von G. Reimer in Berlin.

I. Die Bedeutung des Jodoforms in der antiseptischen Wundbehandlung.

Von

Dr. Behring,

Assistenzarzt II. Klasse im 2. Leibhusaren-Regiment No. 2 Posen.

Während das Jodoform in Bezug auf seine interne Verwendung in Deutschland, trotz einzelner überraschend günstiger Erfolge (Busch¹⁾) und trotz der warmen Empfehlung von Moleschott keinen sicheren Platz sich hat erobern können, hat seine lokale Anwendung in letzter Zeit ausserordentlich an Terrain gewonnen.

In der Gynaekologie wurde es besonders bei Uteruskrebs gerühmt.

In der Behandlung primärer syphilitischer Affectionen verschaffte ihm Lazanski's gründliche Abhandlung (1875) aus Pick's Station die Verbreitung in weitere Kreise.

In der Chirurgie schien es eine neue Aera inauguriren zu sollen. v. Mosetig-Moorhof's glänzende Resultate, dann die Berichte von Mikulicz aus Billroth's Klinik waren geeignet, die allgemeine Aufmerksamkeit auf das Jodoform zu lenken; es bekam immer neue und begeistertere Anhänger; sowohl strenge Listerianer wie Antilisterianer wussten Rühmendes von ihm zu verkünden.

Jodabscheidung wurde als zwar langsam, aber continuirlich erfolgend gedacht, wenn es sich in Lösung befindet.

Was die Wunden anlangt, so sollten in den darin vorhandenen Fetten die Lösungsmittel gegeben sein.

Da es nun sicher ist, dass freies Jod ein antibakterielles Mittel ist, so schien ein Verständniss für die antiseptische Wirkung des Jodoforms gegeben zu sein.

Diese Theorie entspricht aber nicht den thatsächlichen Verhältnissen.

Was das Verhalten des Jodoforms in seinen Lösungen betrifft, so hatte ich bei den in No. 9 dieser Zeitschrift mitgetheilten Untersuchungen die Beobachtung gemacht, dass die Einwirkung des hellen Tageslichts und insbesondere die des directen Sonnenlichts Jodausscheidung aus den Lösungen des Jodoform allerdings sehr leicht zu Wege bringt, dass jedoch die Lösungsmittel als solche keine Jodausscheidung bewirken.

Diese Beobachtung glaubte ich so auffassen zu müssen, dass das Licht den indifferenten Sauerstoff der Atmosphäre in den Lösungen activire, und dass dann der active Sauerstoff das Jodoform zersetze. — Dieser Auffassung stand auch für die ätherischen Oele, wie Terpentinöl, Benzol etc. und für die verharzenden Substanzen nichts im Wege; ebenso ist sie für andere organische Anhydride und namentlich für die aldehydartigen Substanzen z. B. das Bittermandelöl ohne Schwierigkeit acceptabel.

Rycina 6. Publikacja Emila von Behringa o znaczeniu jodoformu w leczeniu ran w Deutsches medizinisches Wochenschrift 1882, 23, 321-323.

w medycynie są dobrze znane społeczności medycznej, ale wczesny - „poznanski” okres jego badań godny jest przypomnienia.

Piśmiennictwo

1. Behring E.: Ueber Jodoformintoxication. Deutsch med Wochenschr 1882, 8 (20), 278-279 (a)
2. Behring E.: Die Bedeutung des Jodoforms in der antiseptischen Wundbehandlung. Deutsch med. Wochenschr. 1882, 8 (23), 321-323 (b)
3. Behring E.: Ueber Jodoform und jodoformwirkung. Deutsch med. Wochenschr. 1884, 05, 146-148 (c)
4. Biesiadka J., Gawlak A., Kucharski Sz., Wojciechowski M.: Twierdza Poznań. Wydawnictwo Rawelin, Poznań 2006
5. Linton D.S.: Emil von Behring. Infectious disease, immunology, serum therapy. American Philosophical Society. Philadelphia 2005

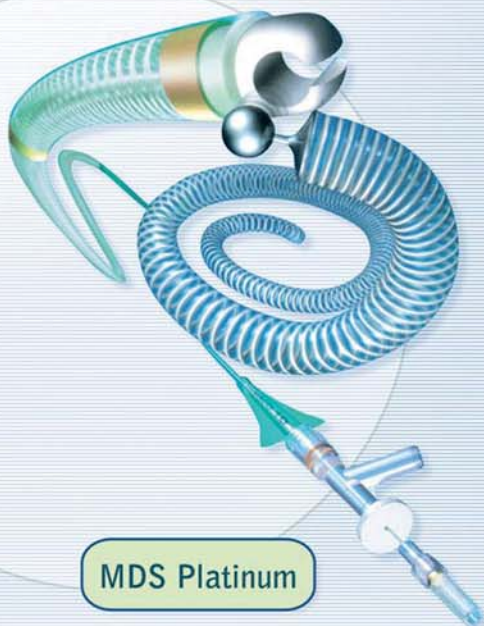
6. Prittwitz M.: Bietraege zur angewandten Befestigungskunst. Koenigliche Hofbuchdruckerei W.Decker u. Comp., Posen 1836
7. Oehlschlaeger E.: Kurz gefasste Geschichte und Beschreibung der Stadt Posen. Louis Merzbach, Posen 1866
8. Simon J.: Emil Behring's Medical Culture: From Disinfection to Serotherapy. Medical History, 2007, 51, 201-218

Adres do korespondencji:

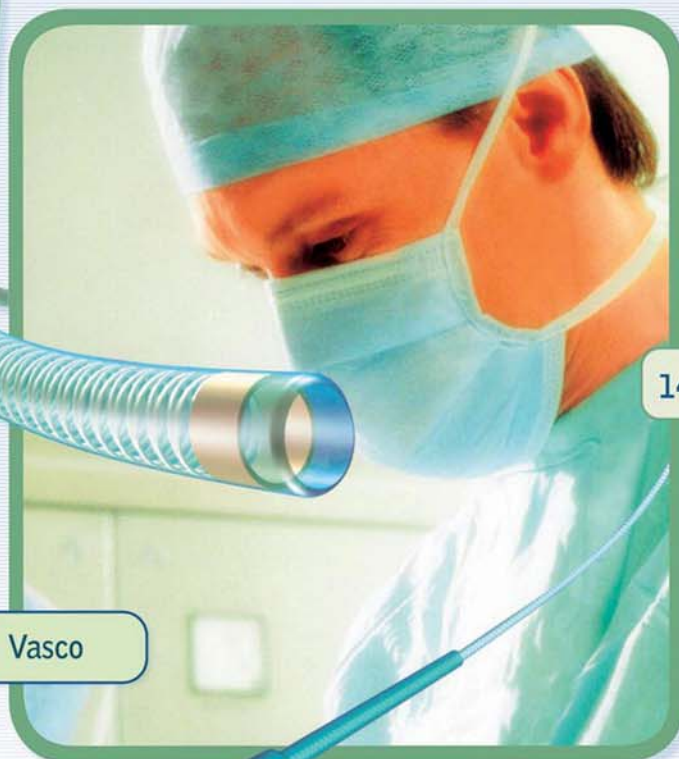
Zakład Neurochemii i Neuropatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań



Gold balon



MDS Platinum

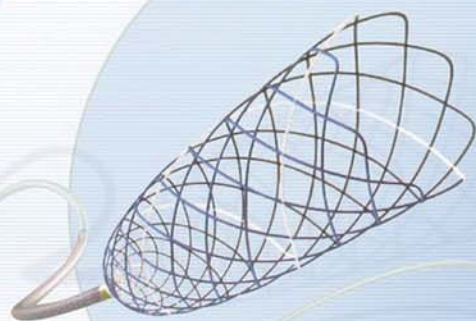


Vasco

14



Sorcerer-007"



Leo+

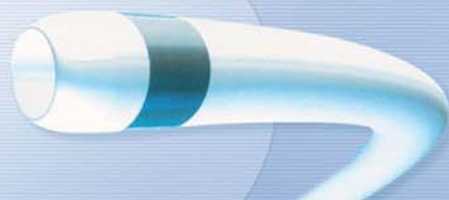
BALTON

PRODUCENT SPRZĘTU MEDYCZNEGO

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

BALTON
na rynku od
1980

Baltacci





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





UNIMAX Sp. z o.o.

SCIENT'X



ruchoma proteza dysku szyjnego



klatka międzyżronowa szyjna



klatka międzyżronowa szyjna



niskoprofilowa płytka do stabilizacji
odcinka szyjnego kręgosłupa



implant typu płytka-koszyk
do stabilizacji odcinka szyjnego



system dynamicznej lub sztywnej stabilizacji
kręgosłupa lędźwiowego przy użyciu prętów



system sztywnej lub dynamicznej stabilizacji
kręgosłupa lędźwiowego przy użyciu płytek



bioresorbowalny implant
do rekonstrukcji
trzonu kręgu szyjnego



dynamiczny implant międzywyrostkowy



INTEGRA™

Stereotaksja, neuronawigacja

RADIONICS™
Trusted Accuracy

Akcesoria do leczenia
wodogłowia
Novus®, UltraVST™, OSV II™

Narzędzia chirurgiczne

RAITZ **PADGETT** **RUGGLES™** **RS**

Neuromonitoring
LICOX®, Camino®, Ventrix®

Stabilizacja czaszkowa,
retraktory mózgowe
Mayfield®, BUDDE Halo®

Aspiratory ultradźwiękowe
CUSA EXcel™, CUSA NXT™
CUSA Dissectron™

Systemy oświetleniowe
LUXTEC

Mapowanie korowe
OJEMANN

Matryce kolagenowe
DuraGen®, NeuraGen®
INTEGRA® DRT

Implanty do chirurgii stopy

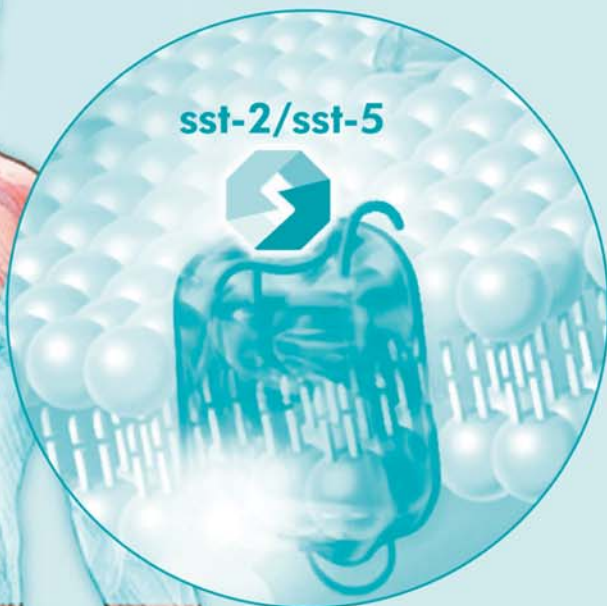
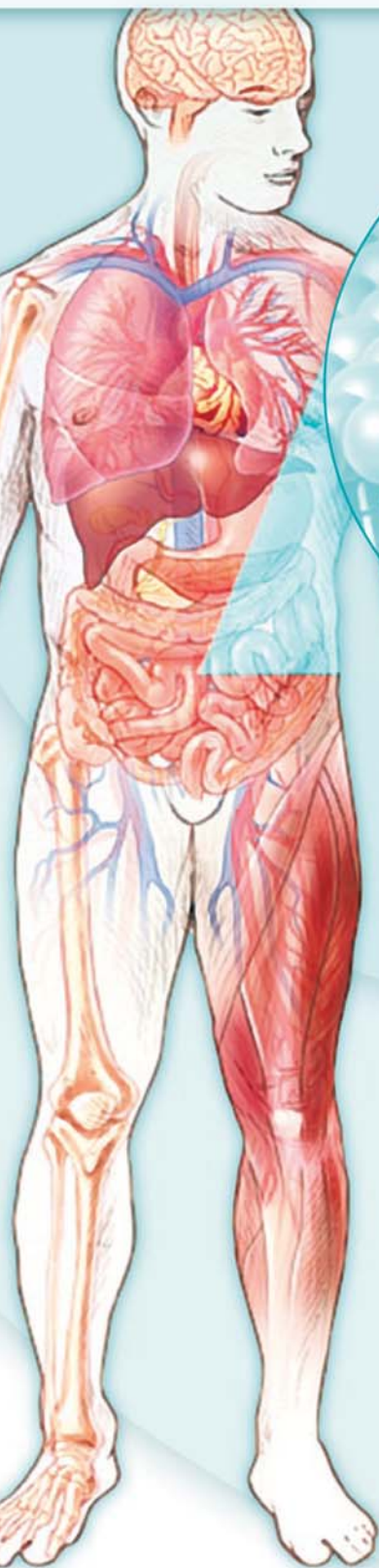


www.unimax.waw.pl

www.unimax.waw.pl



Sandostatin[®] LAR[®]
octreotidum



**Analogi
Somatostatyny
„złoty standard”
postępowania
w GEP NET¹**





Sandostatatin[®] LAR[®]

octreotidum

Sandostatatin[®] LAR[®] Octreotidum

Postać i skład: Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań. 1 fiolka zawiera 10 mg, 20 mg lub 30 mg oktreotydu. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, tzn. zasadniczo jest wolny od sodu. **Wskazania do stosowania:** Leczenie pacjentów z akromegalią, u których stan jest zadowalająco kontrolowany leczeniem lekiem Sandostatatin podawanym podskórnie, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia okazały się niewystarczające lub nieskuteczne, lub będących w okresie przejściowym przed wystąpieniem całkowitego wyniku działania radioterapii. Leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żółdka, jelita i trzustki, którzy zadowalająco reagują na leczenie lekiem Sandostatatin podawanym podskórnie: rakowiaki z objawami zespołu rakowiaka, - VIPoma, - glukagonoma, - gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona), - insulinoma, w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy przed operacją oraz w leczeniu podrzucowym, - GRFoma. **Dawkowanie i sposób podawania:** Lek Sandostatatin LAR może być podawany wyłącznie w głębokim wstrzyknięciu w mięsień pośladkowy. Kolejne wstrzyknięcia należy wykonywać na przemian w prawy lub lewy mięsień pośladkowy. **Akromegalia:** U pacjentów, którzy zadowalająco reagują na leczenie lekiem Sandostatatin podawanym podskórnie, zaleca się rozpoczęcie leczenia od podawania leku Sandostatatin LAR w dawce 20 mg co 4 tygodnie przez 3 miesiące. Leczenie lekiem Sandostatatin LAR można rozpocząć następnego dnia po ostatnim podaniu podskórnym leku Sandostatatin. Następnie należy dostosować dawkę leku na podstawie stężenia w surowicy hormonu wzrostu (GH) i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1), somatomedyny C oraz objawów klinicznych. U pacjentów, u których po 3 miesiącach objawy kliniczne i parametry biochemiczne (GH, IGF-1) nie są zadowalająco kontrolowane (stężenia GH nadal są większe niż 2,5 µg/l), dawkę leku może zostać zwiększona do 30 mg co 4 tygodnie. U pacjentów, u których stężenie GH utrzymuje się stale poniżej 1 µg/l, a stężenie IGF-1 uległo normalizacji oraz u których najszybciej ustępujące objawy przedmiotowe i podmiotowe akromegalii cofnęły się po 3 miesiącach leczenia dawką 20 mg, można zastosować lek Sandostatatin LAR w dawce 10 mg co 4 tygodnie. Jednakże, szczególnie w tej grupie pacjentów, wskazane jest ścisłe monitorowanie skuteczności leczenia przez oznaczanie stężeń GH i IGF-1 w surowicy oraz ocenę objawów klinicznych przedmiotowych i podmiotowych podczas leczenia tą małą dawką leku Sandostatatin LAR. U pacjentów otrzymujących ustaloną dawkę leku Sandostatatin LAR należy określać stężenie GH i IGF-1 co 6 miesięcy. Przed rozpoczęciem podawania leku Sandostatatin LAR (wg podanego powyżej schematu) pacjentom, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia okazały się niewystarczające lub nieskuteczne, lub będących w okresie przejściowym przed wystąpieniem pełnych efektów radioterapii, zaleca się krótki okres próbnego podawania leku Sandostatatin, w celu oceny reakcji na leczenie oraz tolerancji oktreotydu.

Hormonalnie czynne guzy żółdka, jelita i trzustki: U pacjentów, którzy zadowalająco reagują na leczenie lekiem Sandostatatin podawanym podskórnie, wskazane jest rozpoczęcie leczenia lekiem Sandostatatin LAR w dawce 20 mg co 4 tygodnie. Podawanie podskórne leku Sandostatatin należy kontynuować w dawce uprzednio skutecznej przez 2 tygodnie po pierwszym wstrzyknięciu leku Sandostatatin LAR. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Sandostatatin LAR (wg podanego powyżej schematu) pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni lekiem Sandostatatin podawanym podskórnie, wskazane jest rozpoczęcie leczenia od podawania leku Sandostatatin podskórnie, w dawce 0,1 mg trzy razy na dobę, przez krótki okres (około 2 tygodnie), aby ocenić reakcję na leczenie i tolerancję oktreotydu. U pacjentów, u których po 3 miesiącach leczenia wystąpiło zadowalające złagodzenie objawów i poprawa wskaźników biologicznych, można zmniejszyć dawkę leku Sandostatatin LAR do 10 mg co 4 tygodnie. U pacjentów, u których po 3 miesiącach leczenia wystąpiło tylko częściowe złagodzenie objawów, można zwiększyć dawkę leku Sandostatatin LAR do 30 mg co 4 tygodnie. W dniach, gdy pomimo leczenia leku Sandostatatin LAR, objawy związane z hormonalnie czynnymi guzami żółdka, jelita i trzustki są nasilone, można podać dodatkowo, podskórnie lek Sandostatatin w dawce stosowanej przed wprowadzeniem leku Sandostatatin LAR. Może się to zdarzyć szczególnie podczas pierwszych 2 miesięcy leczenia, zanim zostanie osiągnięte terapeutyczne stężenie oktreotydu. **Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek:** Zaburzenie czynności nerek nie wpływa na całkowite oddziaływanie oktreotydu na organizm (AUC; pole pod krzywą) po podaniu podskórnym w postaci leku Sandostatatin, dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki leku Sandostatatin LAR. **Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby:** Badania z lekiem Sandostatatin podawanym podskórnie i dożylnie wykazały, że możliwości eliminacji leku mogą być zmniejszone u pacjentów z marskością wątroby, lecz nie są zmniejszone u pacjentów ze stłuszczeniem wątroby. W związku z szerokim zakresem dawek terapeutycznych oktreotydu, nie jest konieczne dostosowanie dawki leku Sandostatatin LAR u pacjentów z marskością wątroby. **Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku:** W badaniach leku Sandostatatin podawanego podskórnie, nie było konieczne dostosowanie dawki leku u pacjentów w wieku ≥ 65 lat, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki leku Sandostatatin LAR w tej grupie pacjentów. **Stosowanie u dzieci:** Doświadczenie ze stosowaniem leku Sandostatatin LAR u dzieci jest ograniczone. **Przeciwwskazania:** Znała nadwrażliwość na oktreotydu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania Ogólne:** Guzy przysadki mózgowej, wydzielające hormon wzrostu, mogą się czasami rozrastać, powodując poważne powikłania (np. ubytki w polu widzenia). Dlatego ważne jest, aby każdego pacjenta dokładnie obserwować. Jeżeli pojawią się cechy rozrostu guza, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia. Terapeutyczne korzyści z leczenia polegające na zmniejszeniu stężenia hormonu wzrostu (GH) oraz normalizacji insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) u pacjentów z akromegalią mogą potencjalnie powodować przywrócenie płodności. Pacjenci w wieku rozrodczym powinni być poinformowani o potrzebie stosowania odpowiedniej antykoncepcji podczas leczenia oktreotydem, o ile jest to konieczne. U pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu oktreotydem należy kontrolować czynność tarczycy. **Objawy sercowo-naczyniowe:** Obserwowano niezbyt częste przypadki bradykardii. Konieczne może być dostosowanie dawek takich leków, jak antagonisty receptorów beta-adrenergicznych, antagonistów kanałów wapniowych czy leki stosowane do utrzymania równowagi wodno-elektrolitowej. **Objawy związane z pęcherzykiem żółciowym:** U 15 do 30% pacjentów, którym długotrwałe podawano podskórnie lek Sandostatatin, opisano powstawanie kamieni żółciowych. W populacji częstość występowania kamieni żółciowych w grupie wiekowej 40 do 60 lat wynosi około 5 do 20%. Długotrwałe podawanie leku Sandostatatin LAR pacjentom z akromegalią lub hormonalnie czynnymi guzami żółdka, jelita i trzustki wskazuje na to, że Sandostatatin LAR nie zwiększa częstości tworzenia się kamieni żółciowych w porównaniu z lekami podawanym podskórnie. Jednakże zaleca się badanie ultrasonograficzne pęcherzyka żółciowego przed leczeniem oraz podczas leczenia lekiem Sandostatatin LAR w odstępach ok. 6-miesięcznych. Powstające kamienie żółciowe zwykle nie wywoływały objawów klinicznych; kamień żółciowy objawową należy leczyć metodą rozpuszczania kamieni żółciowych (z wykorzystaniem kwasów żółciowych) lub chirurgicznie. **Metabolizm glukozy:** Z powodu hamującego działania na hormon wzrostu, glukagon i insulinę, lek Sandostatatin może wpływać na regulację stężenia glukozy. Może wystąpić upośledzona poposiłkowa tolerancja glukozy i w niektórych przypadkach, jako wynik długotrwałego leczenia, może zostać wywołany stan przewlekłej hiperglikemii. U pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu I, lek Sandostatatin LAR może wpływać na regulację stężenia glukozy i może zmniejszyć jej zapotrzebowanie na insulinę. U pacjentów bez cukrzycy oraz pacjentów z cukrzycą typu II z częściowo zachowanymi rezerwami insuliny, lek Sandostatatin podawany podskórnie może zwiększać poposiłkowe stężenie glukozy we krwi. Dlatego zaleca się monitorowanie tolerancji glukozy i leczenia przeciwcukrzycowego. U pacjentów z insulinomą, oktreotydu może nasilić hipoglikemię i przedłużyć czas jej trwania z powodu silniejszego niż insulina hamowania wydzielania hormonu wzrostu i glukagonu, a także z powodu krócej trwającego działania hamującego na insulinę. Pacjentów tych należy starannie kontrolować. **Odżywianie:** Oktreotydu może u niektórych pacjentów zmieniać wchłanianie spożywanych tłuszczów. U niektórych pacjentów przyjmujących oktreotydu obserwowano zmniejszenie stężenia witaminy B₁₂, i nieprawidłowe wyniki testu Schillinga. Zaleca się monitorowanie stężenia witaminy B₁₂ w czasie leczenia lekiem Sandostatatin LAR u pacjentów, u których w przeszłości występował niedobór witaminy B₁₂. **Ciąża:** Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano dane dotyczące ograniczonej liczby pacjentek w ciąży z akromegalią, narazonych na działanie leku, jednak skutki tego działania w połowie przypadków nie są znane. Większość kobiet stosowała oktreotydu w pierwszym trymestrze ciąży, w dawkach od 100 µg do 300 µg leku Sandostatatin na dobę, podawanego podskórnie lub 20 mg do 30 mg leku Sandostatatin LAR na miesiąc. W około dwóch trzecich przypadków o znanym wyniku działania leku, kobiety zdecydowały się na kontynuację leczenia oktreotydem w czasie ciąży. W większości przypadków ze znanym wynikiem działania leku zgłaszano narodziny zdrowych noworodków, donoszone jednak o kilku samodzielnymi poronieniach w pierwszym trymestrze ciąży oraz o kilku przypadkach poronień wywołanych. Nie odnotowano anomalii wrodzonych lub wad rozwojowych spowodowanych stosowaniem oktreotydu w przypadkach o znanym wyniku działania leku. Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie szkodliwych bezpośrednich lub pośrednich działań na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu oraz rozwój potomstwa, z wyjątkiem pewnych przejściowych opóźnień w rozwoju fizjologicznym. Lek Sandostatatin powinien być przepisywany kobietom w ciąży wyłącznie w sytuacjach przysmusowych.

Laktacja: Nie wiadomo czy oktreotydu jest wydzielany z mlekiem kobiecym. Badania na zwierzętach wykazały, że oktreotydu przenika do mleka karmiących zwierząt. Podczas leczenia lekiem Sandostatatin nie należy karmić piersią. **Działania niepożądane** Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia oktreotydem należą zaburzenia żółdka i jelita, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych podczas badań klinicznych z zastosowaniem oktreotydu należały: biegunka, ból brzucha, nudności, wzdęcia, ból głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia i zaparcie. Innymi, często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy, miejscowy ból, blokada żółciowa, zaburzenia czynności tarczycy (np. zmniejszenie stężenia hormonu pobudzającego tarczycę (TSH), zmniejszenie stężenia całkowitego T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4), luźne stolce, zaburzenia tolerancji glukozy, wymioty, osłabienie i hipoglikemia. W rzadkich przypadkach niepożądane objawy ze strony żółdka i jelita mogą przypominać ostrą niedrożność przewodu pokarmowego o postępującym rogowieniu brzucha, silnym bólem w nadbrzuszu, twardością brzucha i obroną mięśniową. Chociaż może zwiększyć się wydzielanie tłuszczu w kale, brak danych wskazujących, że długotrwałe leczenie oktreotydem może prowadzić do niedoborów odżywiania z powodu złego wchłaniania pokarmu. Bardzo rzadko obserwowano ostre zapalenie trzustki, które z reguły występowało w pierwszych godzinach lub dniach po podaniu podskórnym leku Sandostatatin i ustępowało po zaprzestaniu podawania leku. U pacjentów leczonych długotrwałe lekiem Sandostatatin obserwowano zapalenie trzustki wywołane kamcią żółciową. Zarówno u pacjentów z akromegalią, jak i z rakowiakami obserwowano zmiany w EKG, takie jak wydłużenie odstępu QT, zmiany osi serca, wczesna repolarizacja, niski woltaż, zmiany załamka R (przejście załamka R w S), wczesna progresja załamków R oraz niespecyficzne zmiany odcinka ST. Jednakże nie udowodniono związku tych zmian ze stosowaniem octreotydu, gdyż u wielu z tych pacjentów występują choroby serca, które mogą być przyczyną takich zmian. **Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem oktreotydu:** Działania niepożądane przedstawiono wg klasyfikacji częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: *bardzo często* (≥ 1/10), *często* (≥ 1/100, ≥ 1/10), *niezbyt często* (≥ 1/1 000, < 1/100), *rzadko* (≥ 1/10 000, < 1/1 000), *bardzo rzadko* (< 1/10 000), w tym pojedyncze przypadki. **Bardzo często:** biegunka, ból brzucha, nudności, zaparcie, gazy, ból głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia, ból w miejscu podania. **Często:** niestrawność, wymioty, wzdęcia, stolce tłuste, luźne stolce, odbarwienie kału, zawroty głowy, niedoczynność tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy (np. zmniejszenie stężenia całkowitego T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4), zapalenie pęcherzyka żółciowego, blokada żółciowa, hiperbilirubinemia, hipoglikemia, zaburzenia tolerancji glukozy, brak łaknienia, zwiększenie aktywności transaminaz, świąd, wysypka, biesien, duszność, bradykardia. **Niezbyt często:** odwodnienie, tachykardia. **Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu:** O spontanicznie zgłaszanych działaniach niepożądanych informowano na zasadzie dobrowolności, a rzetelne ustalenie częstości ich występowania oraz związku przyczynowego z narażeniem na działanie leku nie zawsze jest możliwe. **Zaburzenia immunologiczne:** anafilaksja, reakcje alergiczne/nadwrażliwości. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** pokrzywka. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** ostre zapalenie trzustki, ostre zapalenie wątroby bez zastoju żółci, cholestazyne zapalenie wątroby, zastój żółci, żółtaczka, żółtaczka cholestazyne. **Zaburzenia serca:** arytmia. **Badania diagnostyczne:** zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia gamma glutamyltransferazy. **Przedawkowanie:** Zgłoszono ograniczoną liczbę przypadków niezamierzonego przedawkowania leku Sandostatatin LAR. Dawki leku Sandostatatin LAR wahają się od 100 mg do 163 mg na miesiąc. Jedynymi zgłoszonymi działaniami niepożądanymi były udęrczenia gorąca. Zgłoszono pacjentów z nowotworami otrzymujących dawkę leku Sandostatatin LAR do 60 mg na miesiąc i do 90 mg na 2 tygodnie. Dawki te były w zasadzie dobrze tolerowane, jednakże zgłoszono następujące działania niepożądane: częste oddawanie moczu, zmęczenie, depresja, niepokój oraz brak koncentracji. W przypadku przedawkowania stosuje się leczenie objawowe. **Opakowania:** Sandostatatin LAR jest dostępny w postaci zestawu, który składa się z: - jednej 5 ml fiołki zawierającej 10 mg, 20 mg lub 30 mg oktreotydu, - jednej ampułki oktreotydu zawierającej 2,5 ml rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny, - dwóch igieł (40 mm, nr 19). **Podmiot odpowiedzialny:** Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D - 90429 Nürnberg, Niemcy. Pozwolenie MZ na dopuszczenie do obrotu nr 4595-4597. Lek wydawany na receptę (Rp). **Uwaga:** Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją o leku. PEŁNA INFORMACJA O LEKU JEST DOSTĘPNA W: Novartis Poland Sp. z o.o., Al. W. Witosa 31, 00-710 Warszawa, tel. (22) 550 88 88

Pisownictwo
1. Rada Ekspertów Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych, red.: Kos-Kudła B. Polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (GEP NET); Endokrynologia Polska.2006;57(3):2006



PARADIGM SPINE
the movement in spine care

Paradigm Spine Polska Sp. z o.o.
ul. Lwowska 2A/29
00-658 Warszawa
tel./fax: 022 825 84 22

the movement in spine care

surgeon centric · indication specific · data driven



Cervical Dynamic
Stabilization



Interspinous Technology



coflex-FTM
Minimally Invasive
Lumbar Fusion



Lumbar Dynamic
Stabilization

DCITM
Dynamic Cervical
Implant

coflexTM
Interspinous
Implant

DSSTM
Dynamic Stabilization
System

Controlled motion, functionally dynamic
www.paradigmspine.com



