# NEUROSKOP

Rok 2007

numer 9

# NEUROSKOP

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

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

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

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

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

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

**Projekt okładki:** Zofia Kubisiak • **Skład:** Agencja Reklamowa Graffa
**Na okładce:** Siedziba PTPN - Poznań, **Fot.:** Witold Jazienicki

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

Copyright © by PTPN

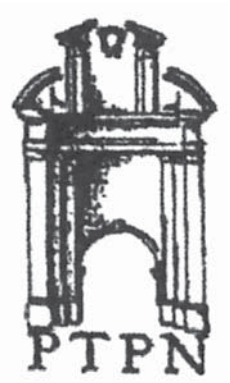
Printed in Poland

ISSN 1509-1600

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

POZNAŃSKIE TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ NAUK
WYDZIAŁ LEKARSKI

# NEUROSKOP




POZNAŃ 2007

# Spis treści

Historyczna kazuistyka neurochirurgiczna. Część II. ....9
*Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Roman Jankowski, Rafał Piestrzeniewicz, Jakub Moskal*

Historyczna kazuistyka neurochirurgiczna. Część III. ....19
*Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Roman Jankowski, Rafał Piestrzeniewicz, Anna-Maria Barciszewska*

Oponiaki tylnego dołu czaszki – wyniki leczenia....34
*Tomasz Blok, Tomasz Majewski, Stanisław Nowak, Janusz Szymaś, Michał Wieloch, Włodzimierz Liebert, Rafał Piestrzeniewicz*

Wewnątrznaczyniowa embolizacja oponiaków wewnątrzczaszkowych jako wstępny etap leczenia operacyjnego ....40
*Robert Juszkat, Stanisław Nowak, Bartłomiej Kopaczewski, Tomasz Blok, Jakub Moskal, Włodzimierz Paprzycki*

Wieloletnie przeżycie chorego z glejakiem wielopostaciowym. Opis przypadku....44
*Włodzimierz Liebert, Janusz Szymaś, Tomasz Majewski*

Zastosowanie medycyny molekularnej w terapii glejaków ....51
*Marta Gabryelska, Eliza Wyszko, Stanisław Nowak, Ryszard Żukiel, Jan Barciszewski*

Aromatyczne addukty DNA w guzach mózgu....62
*Anna-Maria Barciszewska, Stanisław Nowak, Ryszard Żukiel, Mirosława Barciszewska*

Śródoperacyjne krwawienie z tętniaka i czasowe zamknięcie naczynia macierzystego u chorych po krwawieniu podpajęczynówkowym....67
*Robert Karnat, Jan Flakiewicz, Sylwia Śliwnik*

Nawrotowe krwawienie z tętniaka wewnątrzczaszkowego u chorych po przebytym krwawieniu podpajęczynówkowym ....72
*Robert Karnat, Jan Flakiewicz, Sylwia Śliwnik*

Abciximab w leczeniu ostrej zakrzepicy w obrębie stentu u chorych z pękniętymi tętniakami naczyń mózgowych ....79
*Robert Juszkat, Stanisław Nowak, Sławomir Smól, Anna Zarzecka*

Wpływ występowania skurczu naczyniowego a wyniki wewnątrznaczyniowego leczenia chorych z krwawiącymi tętniakami naczyń mózgowych ....85
*Robert Juszkat, Piotr Czyżewski, Stanisław Nowak, Rafał Piestrzeniewicz*

Ocena kliniczna pacjentów leczonych metodą embolizacji wewnątrznaczyniowej z powodu pękniętych tętniaków tętnicy podstawnej mózgu....91
*Sławomir Smól, Robert Juszkat, Stanisław Nowak, Wojciech Kociemba, Tomasz Blok, Jakub Moskal*

Embolizacja tętniaków naczyń mózgowych z dostępu szyjnego u chorych z zaawansowaną miażdżycą naczyń ....98
*Rafał Piestrzeniewicz, Robert Juszkat, Zbigniew Krasiński, Stanisław Nowak, Wojciech Kociemba*

## WYDZIAŁ LEKARSKI

Ocena leczenia wewnątrznaczyniowego chorych z pękniętymi tętniakami naczyń mózgowych po 65 roku życia ....102
*Robert Juszkat, Jakub Moskal, Stanisław Nowak, Sławomir Smól, Wojciech Kociemba, Włodzimierz Paprzycki*

Analiza wyników przedoperacyjnego badania tomografii komputerowej głowy u chorych z pourazowymi krwiakami wewnątrzczaszkowymi....106
*Piotr Guźniczak, Adam Kałużny, Mikołaj Zaborowski, Roman Jankowski*

Samoistne krwiaki wewnątrzczaszkowe u chorych, po angioplastyce tętnic wieńcowych z wszczepieniem stentu, przewlekle przyjmujących leki przeciwpłytkowe ....113
*Jakub Moskal, Witold Laskowski, Stanisław Nowak, Bartłomiej Kopaczewski*

Zespół Chiari typ II. Opis przypadku. ....120
*Krzysztof Strzyżewski, Krzysztof Jarmusz, Katarzyna Nowakowska*

Zespół szczelinowatych komór. Opis przypadku. ....123
*Krzysztof Jarmusz, Katarzyna Nowakowska, Krzysztof Strzyżewski*

Dysfunkcja drenu komorowego zastawki. Opis przypadku. ....129
*Krzysztof Jarmusz, Katarzyna Nowakowska, Krzysztof Strzyżewski*

Przydatność śródoperacyjnego badania radiologicznego w leczeniu wodogłowia układem zastawkowym komorowo – otrzewnowym....133
*Krzysztof Jarmusz, Katarzyna Nowakowska, Krzysztof Strzyżewski*

Wykorzystanie wybranych matematycznych modeli reologicznych do analizy krzywych przepływu krwi pełnej ....136
*Anna Marcinkowska-Gapińska, Piotr Kowal*

Analiza parametrów hemoreologicznych w zależności od wyniku badania termograficznego....140
*Anna Marcinkowska-Gapińska, Piotr Kowal*

Modelowanie morfologii i czynności astrocytów - nowe możliwości wykorzystania narzędzi programowych.....146
*Sławomir Michalak, Michał Szulc, Andrzej Rybarczyk*

Mikrodekompresja korzeni nerwowych w kręgozmykach zwyrodnieniowych odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa ....153
*Roman Jankowski, Stanisław Nowak , Ryszard Żukiel, Tomasz Blok, Andrzej Pucher*

Badania osteometryczne u chorych leczonych operacyjnie z powodu zmian zwyrodnieniowych odcinka szyjnego kręgosłupa....158
*Tomasz Łukomski, Marcin Kot, Grzegorz Anczykowski, Roman Jankowski*

Rehabilitacja u chorego z afazją....164
*Ewa Laskowska, Marta Tulińska*

Przybyszewski, berlińska bohema a teoria roli gleju....169
*Sławomir Michalak*

# Contents

Historical neurosurgical casuistic. Part II. ....9
*Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Roman Jankowski, Rafał Piestrzeniewicz, Jakub Moskal*

Historical neurosurgical casuistic. Part III. ....19
*Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Roman Jankowski, Rafał Piestrzeniewicz, Anna-Maria Barciszewska*

Posterior fossa meningeomas – treatment results ....34
*Tomasz Blok, Tomasz Majewski, Stanisław Nowak, Janusz Szymaś, Michał Wieloch, Włodzimierz Liebert, Rafał Piestrzeniewicz*

Preoperative endovascular embolization of intracranial meningeiomas....40
*Robert Juszkat, Stanisław Nowak, Bartłomiej Kopaczewski, Tomasz Blok, Jakub Moskal, Włodzimierz Paprzycki*

Long-term survival of a patients with glioblastoma multiforme. Case report. ....44
*Włodzimierz Liebert, Janusz Szymaś, Tomasz Majewski*

Application of molecular medicine in brain tumors' therapy ....51
*Marta Gabryelska, Eliza Wyszko, Stanisław Nowak, Ryszard Żukiel, Jan Barciszewski*

The bulky adducts of DNA of brain tumors ....62
*Anna-Maria Barciszewska, Stanisław Nowak, Ryszard Żukiel, Mirosława Barciszewska*

Intraoperative bleeding and temporary arterial occlusion in patients after subarachnoid haemorrhage....67
*Robert Karnat, Jan Flakiewicz, Sylwia Śliwnik*

The recurrent bleeding from the intracranial aneurysm in patients after subarachnoid hemorrhage....72
*Robert Karnat, Jan Flakiewicz, Sylwia Śliwnik*

Abciximab in the treatment of acute in-stent thrombosis in patients with ruptured intracranial aneurysms ....79
*Robert Juszkat, Stanisław Nowak, Sławomir Smól, Anna Zarzecka*

Influence of vasospasm on results of treatment by endovascular embolisation patients with ruptured cerebral aneurysms ....85
*Robert Juszkat, Piotr Czyżewski, Stanisław Nowak, Rafał Piestrzeniewicz*

Clinical evaluation of patients treated endovascularly due to ruptured basilar artery aneurysms....91
*Sławomir Smól, Robert Juszkat, Stanisław Nowak, Wojciech Kociemba, Tomasz Blok, Jakub Moskal*

Direct arterial cervical approach for embolization of cerebral aneurysms in patients with severe atherosclerosis....98
*Rafał Piestrzeniewicz, Robert Juszkat, Zbigniew Krasiński, Stanisław Nowak, Wojciech Kociemba*

Evaluation of endovascular treatment in patients with rupture of intracranial aneurysms aged over 65....102
*Robert Juszkat, Jakub Moskal, Stanisław Nowak, Sławomir Smól, Wojciech Kociemba, Włodzimierz Paprzycki*

## SECTION OF MEDICAL SCIENCES

Analysis of preoperative CT head scanning in patients with posttraumatic intracranial haematomas .....106
*Piotr Guźniczak, Adam Kałużny, Mikołaj Zaborowski, Roman Jankowski*

Spontaneous intracranial hematomas in patients after percutaneous coronary angioplasty with stent implantation treated with a prolonged antiplatelet therapy .....113
*Jakub Moskal, Witold Laskowski, Stanisław Nowak, Bartłomiej Kopaczewski*

Chiari II syndrome. Case report. .....120
*Krzysztof Strzyżewski, Krzysztof Jarmusz, Katarzyna Nowakowska*

Slit ventricle syndrome. Case report. .....123
*Krzysztof Jarmusz, Katarzyna Nowakowska, Krzysztof Strzyżewski*

Dysfunction of ventricular catheter. Case report. .....129
*Krzysztof Jarmusz, Katarzyna Nowakowska, Krzysztof Strzyżewski*

Usefullness of intraoperative x-ray examination in hydrocephalus shunt .....133
*Krzysztof Jarmusz, Katarzyna Nowakowska, Krzysztof Strzyżewski*

Application of chosen rheological models to the analysis of whole blood flow curves .....136
*Anna Marcinkowska-Gapińska, Piotr Kowal*

Correlation between hemorheological parameters and thermographic pefusion study results .....140
*Anna Marcinkowska-Gapińska, Piotr Kowal*

The modelling of morphology and function of astrocytes - new possibilities of software tools application .....146
*Sławomir Michalak, Michał Szulc, Andrzej Rybarczyk*

Microdecompression of nervous roots in degenerative spondylolisthesis of lumbo-sacral region of spine .....153
*Roman Jankowski, Stanisław Nowak , Ryszard Żukiel, Tomasz Blok, Andrzej Pucher*

Osteometric measurements in patients operated due to degenerative disc disease of the cervical spine .....158
*Tomasz Łukomski, Marcin Kot, Grzegorz Anczykowski, Roman Jankowski*

Rehabilitation of speech in aphasic patients .....164
*Ewa Laskowska, Marta Tulińska*

Przybyszewski, the Berlin Bohemia and glial theory .....169
*Sławomir Michalak*

# Historyczna kazuistyka neurochirurgiczna. Część II.

## Historical neurosurgical casuistic. Part II.

Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Roman Jankowski, Rafał Piestrzeniewicz, Jakub Moskal

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

**Streszczenie**

W pracy przedstawiono najbardziej interesujące i najsławniejsze opisy przypadków neurochirurgicznych w wiekach od XVI do XVIII. Podczas pojedynku w 1559 r. został ciężko ranny król Francji Henryk II. Król był leczony przez dwóch najwybitniejszych lekarzy Renesansu Andreasa Vesaliusa oraz Ambroisa Pare. Jednakże uraz twarzoczaszki penetrujący do mózgu okazał się być śmiertelnym. Postępy w znajomości anatomii, jakie dokonały się w wiekach od XVI do XVIII doprowadziły do wdrożenia trepanacji czaszki, w przypadkach urazów głowy, do praktyki chirurgicznej. Lekarz holenderski Nicolaes Tulp opisał operację krwiaka nadtwardówkowego a Lorenz Heister, w Niemczech, uważał wykonanie trepanacji za standardową umiejętność chirurga. Chociaż wodogłowie było znane już w Starożytności, to pierwszy rysunek wodogłowia pojawił się dopiero w 1632 r., wykonany przez Marco Aurelio Severino, włoskiego chirurga.

**Summary**

In the paper different cases interests to neurosurgeons between XVI and XVIII ages are described. In 1559 king Henry II of France was fatally injured in a just. King was treated by the most distinguished doctors of Renaissance Andreas Vesalius and Ambrois Pare. However the penetrating craniofacial wound turned out to be mortal. Between the XVI$^{th}$-XVIII$^{th}$ century the inproved knowledge of human anatomy led to an increase in the practice of cranial trepanation because of cranial trauma. The Dutch physician Dr. Nicolaes Tulp described epidural hematoma and Lorenz Heister in Germany presented cranial trepanation belonged to the standard techniques of a surgeon. Though hydrocephalus has been recognized from antiquity the first illustrated one was in 1632 by Marco Aurelio Severino, an Italian surgeon.

**Słowa kluczowe:** historia, kazuistyka, neurochirurgia
**Key words:** history, neurosurgery, casuistic

### Uraz podstawy czaszki u króla Francji, Henryka II

Pierwszy opis otwartego urazu podstawy czaszki pojawił się w XVI w. Dotyczył urazu penetrującego, przez oczodół do mózgu, u króla Francji Henryka II. Po urazie król był leczony bezskutecznie przez najwybitniejszych lekarzy Renesansu. W tych czasach nie istniały możliwości diagnozowania ani leczenia samego urazu podstawy czaszki jak i jego powikłań.

Król Francji Henryk II (1519-1559) (ryc. 1) wydawał swoją córkę Elżbietę za mąż, per procura, za króla Hiszpanii Filipa.

***Rycina 1.*** *Król Francji Henryk II, obraz namalowany przez Fransois Clouet, 1559 r. (Florencja, galeria Uffizi), cyt. wg 5.*

Trwająca kilka dni ceremonia ślubna miała miejsce w St. Quentin, w której uczestniczył cały dwór królewski i zaproszeni goście. W dniu 30 czerwca 1559 r. król zorganizował turniej rycerski, w którym walczono konno na kopie. W 1558 r. Michel de Nostradamus (1503-1566), francuski lekarz mający zdolności przewidywania zdarzeń przyszłych (7), ostrzegał króla przed udziałem w pojedynkach w sławnym ówcześnie czterowierszu:

*Lew zwycięży starego*
*Na wojennym polu w walce pojedynczej (pojedynku);*
*Przebije jego oko w złotej klatce*
*A będzie to pierwsze z dwóch kolejnych wydarzeń, następnym będzie okrutna śmierć.*

Jak przepowiedział Nostradamus, król został zraniony śmiertelnie przez swego młodszego przeciwnika, kapitana Montgomery'ego ze szkockiej gwardii (ryc. 2).

***Rycina 2.*** *Drzeworyt z 1560 r. przedstawiający sławny pojedynek, w którym król Henryk II został śmiertelnie ranny. Odłamana część drewnianej kopii tkwi w prawym oczodole króla; cyt. wg 8.*

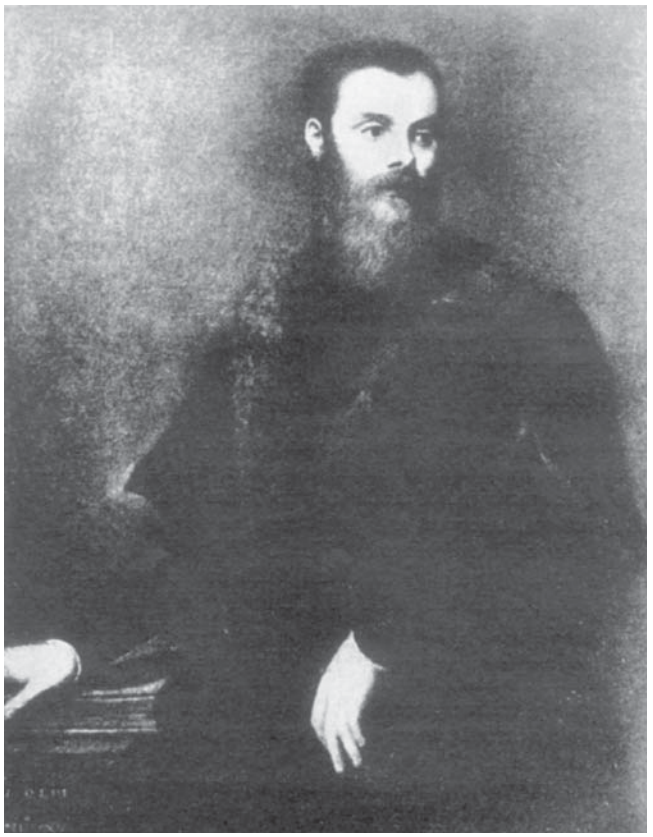
Ostrze drewnianej kopii przebiło królewską przyłbicę, rozbiło się na kilka fragmentów, powodując ślepotę prawego oka i penetrując do czaszki przez oczodół. Andreas Vesalius napisał później: *„po otrzymaniu rany, wydawało się, że król spadnie z jednej lub drugiej strony konia ale własnym wysiłkiem utrzymał się w siodle. Otoczyli go dworzanie, którzy zdjęli z niego zbroję i wtedy wydawało się, że król stracił na chwilę przytomność chociaż po chwili wszedł chwiejnym krokiem, pokonując kilka stopni, do swojej komnaty"*. Po trzech dniach do króla przybyli najznakomitsi lekarze tamtego czasu: francuski chirurg Ambroise Pare (1510-1590) (ryc. 3) i brukselski lekarz, sławny anatom Andreas Vesalius (1514-1564) (ryc. 4), którzy orzekli, że uraz jest śmiertelny (ryc. 5) (3, 8, 22, 42).

***Rycina 3.*** *Ambroise Pare, 1586 r. cyt. wg 18.*

Od czwartego dnia po urazie aż do śmierci król gorączkował. Przed śmiercią nastąpił paraliż lewych kończyn i długotrwałe drgawki prawej połowy ciała, oddychał z coraz większą trudnością, a po 11 dniach stwierdzono zgon.

Vesalius przygotował medyczny protokół zawierający dane kliniczne i autopsyjne, z którego wynika, że Vesalius i Pare wiedzieli o możliwości wystąpienia urazu *contre coup*:

*„Pomimo tego, że lewe oko natychmiast obrzękło, król zachował całkowicie możliwość widzenia, co wskazuje na brak przerwania ciągłości nerwu. Kości czaszki w okolicy czołowej wydawały się nieuszkodzone, chociaż widoczny był obrzęk czoła. Górna część kości nosa nie była obnażona i ucierpiała bardziej od stłuczenia. Zewnętrzna część oczodołu prawego oka była zmaltretowana i pozbawiona skóry. Jego najgłębsza i tylna część zawierała dużą ilość odłupanych drzazg, ułożonych koliście, jak paliki, pomiędzy okiem a dolną ścianą oczodołu. Szczyty drewnianych odłamków przebiły twarde powięzi oczodołu i tkwiły w nich obok oka, które wydawało się nieuszkodzone. Opony mózgu, a i sam mózg w przedniej części oraz powięzi prawego oczodołu, zachowały się tylko nadzwyczajnym przypadkiem, sprawiały wrażenie*



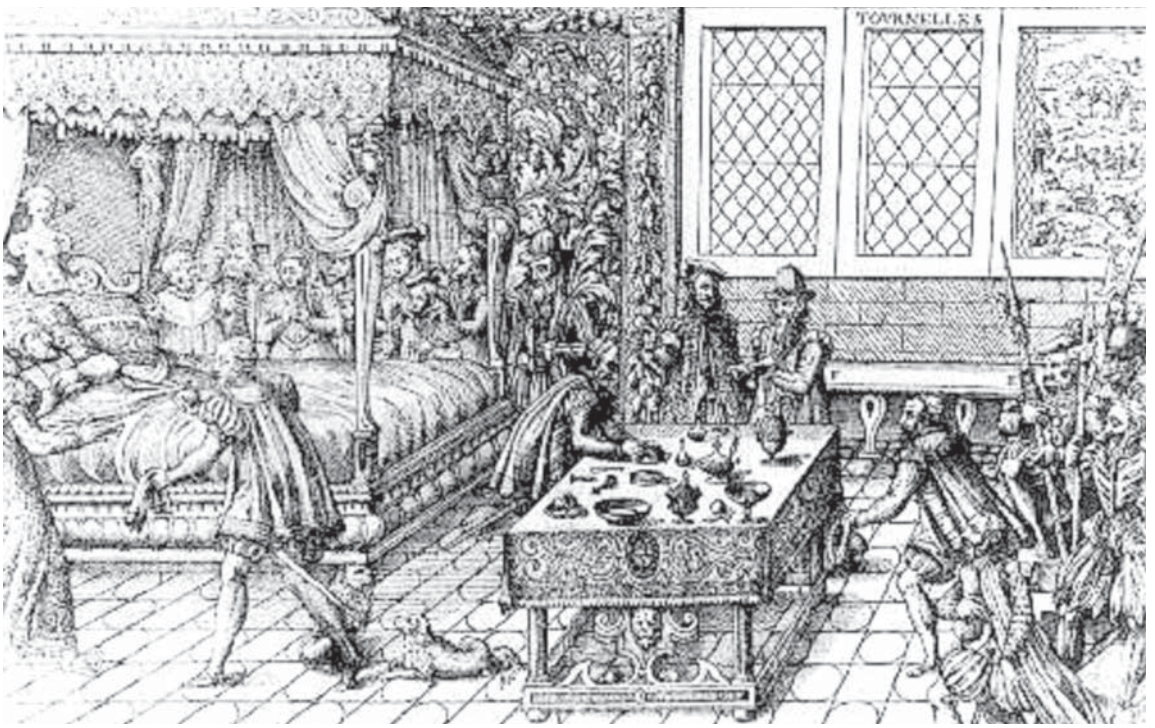
***Rycina 4.*** *Andreas Vesalius, obraz namalował Tintoretto, 1553 r. (Wiedeń, State Museum), cyt. wg 10.*

*nieurażonych. Jednak opony przylegające do wierzchołka oczodołu były zażółcone na długości jednego palca, szerokości dwóch i głębokości kciuka. W całej części lewej obserwowaliśmy surowiczy, posokowaty płyn, który wypływając sprawiał wrażenie jakby wystąpiło gnicie lub jakiś rodzaj gangreny. W okolicy, gdzie pojawiło się ropienie widzieliśmy bardziej sczerniałe i poszerzone naczynia opony twardej niż gdzie indziej, a pomiędzy oponą i czaszką były obecne skrzepy krwi. Czaszka i skóra, jak to już przypuszczaliśmy, nie wykazały niczego nienormalnego, chociaż stara blizna wskazywała, że król kiedyś był ranny. Stan gnicia dostarczył nam dowodu, ze mózg zderzył się z czaszką i przez to uległ wstrząsowi a nie, że ten stan gnicia spowodował sam uraz czaszki*".

(Faria)

Andreas Vesalius zmarł w wieku 50 lat, na wyspie Zante, wracając z pielgrzymki do Jerozolimy. Dzięki jego zainteresowaniu anatomią człowieka zmieniło się jej postrzeganie, utrwalone przez Galena, często fałszywie, na podstawie sekcji wykonywanych u zwierząt (prace Vesaliusa obaliły obowiązujący dotąd Galenizm). Pozostawił siedmiotomowe anatomiczne dzieło „De Humani Corporis Fabrica" (1543 r.), którym zajął należne sobie miejsce w historii medycyny (ryc. 6) (3, 4, 5, 10, 11, 12, 14, 15, 22, 23, 30, 38).

Ambroise Pare zmarł w wieku 80 lat, we Francji. Zmienił sposób leczenia ran obowiązujący od czasów starożytnych, powodując ich lepsze gojenie (zakazał



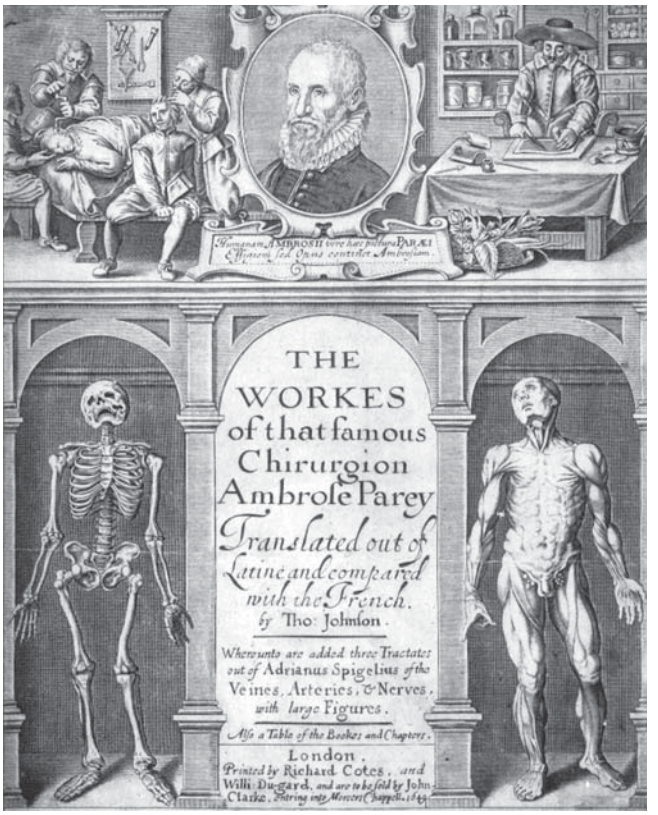
***Rycina 5.*** *Drzeworyt z 1560 r. przedstawiający króla Henryka II na łożu śmierci w otoczeniu swojej rodziny. Obecni są Andreas Vesalius i Ambrois Pare; cyt. wg 8.*

***Rycina 6.*** *Andreas Vesalius, De humani corporis fabrica libri septem (Basel: Per Ioannem Oporinum, 1555), strona tytułowa; cyt. wg 39.*

stosowania wrzącego oleju na ranę, zalecił podwiązanie krwawiącego naczynia, racjonalnie tłumaczył uraz spowodowany bronią palną). Jako lekarz regimentowy wprowadził technikę trepanacji czaszki w ciężkim urazie głowy. Jego podręczniki do chirurgii, wydane w wielu krajach (ryc. 7), zapewniły mu tytuł „ojca współczesnej chirurgii" (13, 17, 28, 29, 32, 36, 37, 39).

### Trepanacje czaszki w XVII i XVIII w.

Dowody zgromadzone przez osteologię kulturową przekonują, że trepanacja czaszki wykonywana była w paleolicie a także przez starożytnych Greków i Rzymian (6, 9, 20, 41). W epoce Średniowiecza nie ma dowodów, że w Europie wykonywano trepanacje. Postępy w znajomości anatomii człowieka poczynione w XVI i XVII w. (11, 12, 36) wpłynęły na częstsze wykonywanie trepanacji czaszki po urazach głowy. Opis przypadku stał się formą przekazywania wiedzy na temat wyboru pacjenta, wskazań do operacji, przebiegu pooperacyjnego.




***Rycina 7.*** *Strona tytułowa „Prac" Ambrose Pare, wydanie londyńskie 1649 r., zawierające rysunek trepanacji; cyt. wg 32.*

Przykładem tego jest opisanie przypadku operacji z powodu krwiaka nadtwardówkowego przez profesora Nicolaesa (Nicolasa) Tulpa (1) (ryc. 8).

Nicolaes Tulp w 1614 r. ukończył studia medyczne i otrzymał pracę w Amsterdamie, gdzie w tym czasie praktykowało 80 internistów i 250 chirurgów, obejmując opieką 110 000 mieszkańców. Chirurg miał niższe kwalifikacje i gorszy status społeczny niż internista. Ilość urazów była znaczna, głównie z powodu nadmiernego spożywania alkoholu.

W 1628 r. Tulp został mianowany wykładowcą anatomii w gildii (cechu) chirurgicznym w Amsterdamie. Najbardziej znany holenderski malarz, Rembrandt, przedstawił na obrazie Tulpa prowadzącego zajęcia z chirurgami. Obraz nosi tytuł *„Lekcja anatomii Dra Nicolaesa Tulpa"* (1632) (ryc. 9) czyniąc Tulpa sławnym wówczas, jak i dzisiaj.

W 1641 r. N. Tulp opublikował książkę *Observationum Medicarum,* w której przedstawił 164 opisy przypadków, między innymi wodogłowie, rozszczep kręgosłupa, urazy głowy. Na szczególną uwagę zasługuje opis ostrego krwiaka nadtwardówkowego zawarty w rozdziale V pod tytułem „Lecznicze zastosowanie trepana kolistego":

*Jeżeli stwierdzono, że wywiercenie otworu w czaszce jest niezbędne, wykonaj to szybko tak, aby zwlekanie*

***Rycina 8.*** *Nicolaes Tulp (1593-I674), obraz namalował Nicolaes Eliasz (1591-1656); cyt. wg 16.*

*i mitrężenie czasu nie skończyło się gniciem, cuchnącym ropieniem, zapaleniem, gorączką, majaczeniem, drgawkami i ostatecznie śmiercią.*

*Kapitan żeglugi morskiej, który znajdował zadowolenie w obfitych posiłkach i był dobrze usposobiony do wina, odprowadzał o północy swoich gości, jak uprzejmość nakazywała, gdy nagle spadł ze schodów uderzając mocno głową o chodnik. Łatwo można było rozpoznać bardzo długą szczelinę w czaszce, jednak nie dość szeroką aby odciążyć przez nią mózg poprzez odpowiednio umieszczone narzędzia. Po zakończeniu badania zmuszeni byliśmy do użycia trepanu i bezzwłocznego usunięcia części kości, które uciskały zarówno mózg jak i opony - byliśmy szczęśliwi osiągając w tym powodzenie. Po wykonaniu otworu zobaczyliśmy jak krew kipiała wydostając się na zewnątrz przez kostny otwór, a później – gdy wydostawała się znacznie wolniej ucisnęliśmy opony płaską szpatułką po kilkakroć a także spróbowaliśmy wciągnąć szybko powietrze do głowy zamykając nozdrza kapitana tak, że zwiększenie ciśnienia przez sam mózgu, powodowało lepsze odbarczenie.*

*Dzięki temu zabrudzenia, które zostały wydalone siłami natury przez otwór wywiercony w kości, zostały usunięte całkowicie, co było najlepszą wskazówką do odzyskania zdrowia. Jak tylko krwawienie ustanie to*

***Rycina 9.*** *Obraz Rembrandta (1632 r.) „Lekcja anatomii Dr. Nicolaesa Tulpa"; cyt. wg 16.*

*ciało zaczyna wzrastać albo z samej kości albo z opon mózgu. W ten sposób otwór w czaszce poczyna się wypełniać powoli i po kawałku czerwonawym strupem, aby ostatecznie stać się zgrubieniem dostosowanym do rzeczywistej kości. Ten życiowy eksperyment pracowitej natury jest trafnie wyrażony pełnym wdzięku śpiewem poety: Natura, odnowicielka wszelkiej materii, przeformowuje wszystko nadając nowy kształt.*

Dzieło Tulpa *Observationum Medicarum* cieszylo się dużą popularnością, o czym świadczy opublikowanie aż sześciu edycji (ostatnia po śmierci Tulpa). Od 1622 r. Tulp był członkiem rady miejskiej Amsterdamu, a od 1652 r., po rezygnacji z praktyki medycznej, przez 8 lat pozostawał burmistrzem Amsterdamu. Zmarł w Hadze w 1674 r.

W XVII i XVIII wieku w Europie trepanacja czaszki była stosowana głównie u chorych nieprzytomnych po urazach głowy.

Gdy sukces trepanacji był co najmniej wątpliwy to złe wyniki trepanacji rzutowały na reputację chirurga, która była jego największym kapitałem. Żaden chirurg nie był zainteresowany wzięciem odpowiedzialności za pacjenta z urazem mózgu, którego szanse na przeżycie były niewielkie. Tę awersję chirurgów do otwierania głowy odzwierciedla stwierdzenie francuskiego chirurga Joseph de La Charriere (1690): *„najsławniejsi praktycy nie mają odwagi podjąć się trepanacji z powodu obawy, że nie znajdą krwiaka wewnątrzczaszkowego i będą uchodzić za niedouczonych lub zbyt zuchwałych"* (24). Chirurg, aby ponieść jak najmniejszy uszczerbek na swej reputacji wskutek „pułapki trepanacyjnej", zwracał się z prośbą o poradę do swoich kolegów (krąg zewnętrzny), ale też zasięgał opinii i prosił o zgodę na trepanację rodzinę i przyjaciół chorego (krąg wewnętrzny). Zatem rozstrzygająca decyzja „trepanować albo nie trepanować" była podejmowana kolektywnie, co chroniło dobre imię chirurga (19, 33, 40).

***Rycina 10.*** *Lorenz Heister (1683-1758), przedstawiony jako autor naukowego dzieła wśród symboli przedstawiających anatomię, medycynę, chirurgię i botanikę (Brucker & Haid, 1741-1747); cyt. wg 33.*

Lorenz Heister (1683-1758) urodzony we Frankfurcie nad Menem studiował anatomię i chirurgię w Amsterdamie (ryc. 10).

W latach 1707 do 1709, był asystentem chirurga w hiszpańskiej wojnie sukcesyjnej. Pierwszą udaną trepanację czaszki obserwował w holenderskim szpitalu wojennym w Audenarde. U żołnierza, który w po urazie głowy pozostawał przez 2 dni w stanie „bez czucia i rozumu" holenderski chirurg regimentowy wykonał trepanację usuwając znaczną ilość skrzepów krwi i *„wkrótce ranny otworzył oczy i spojrzał jak ktoś wybudzony z głębokiego snu"*. W 1710 r. Heister objął katedrę chirurgii i anatomii w Norymberdze, a po 10 latach - na uniwersytecie w Helmstedt. Cieszył się sławą zręcznego chirurga i dobrze przygotowanego nauczyciela akademickiego. Wprowadził termin „tracheotomia" do użytku klinicznego. W 1719 r. ukazuje się pierwsze wydanie „Chirurgie" opublikowane w Norymberdze, które wkrótce staje się biblią chirurgów i lekarzy, szeroko znaną w całej Europie (40).

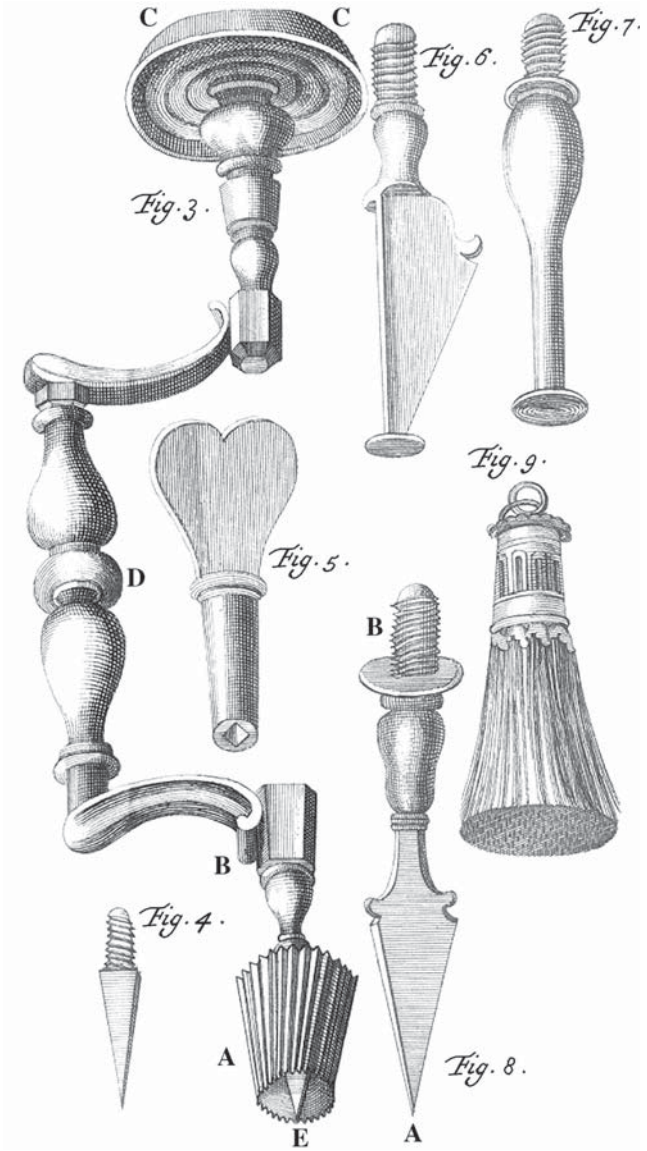
## Lorenz Heister i przypadek Heinricha Wilhelma Bachmanna

Wiosną 1753 r. H. Bachmann, bogaty niemiecki handlowiec doznał urazu głowy, gdy przewrócił się powóz, którym wracał ze Strasburga do Frankfurtu nad Menem. Stracił przytomność a po jej odzyskaniu podjął dalszą podróż pomimo narastających bólów głowy. Następnego dnia bóle głowy utrzymywały się, wystąpiły wymioty i bóle szyi. Dolegliwości stopniowo ustępowały pozwalając prowadzić mu transakcje handlowe.

Gdy przebywał w Magdeburgu nagle doszło do pogorszenia stanu jego zdrowia w dniu 2. czerwca 1753 r. Wystąpiła somnolencja, nie poznawał przyjaciół a wstać z łóżka mógł tylko z pomocą innych. Wezwany lekarz udzielił mu pierwszej pomocy, którą był upust krwi żylnej – bez efektu. Następnego dnia rano zebrało się konsylium chirurgów, którzy wykonali flebotomię w obrębie kończyn górnych i dolnych, nie osiągając poprawy. Pacjent nadal był podsypiający, niekiedy otwierał oczy i wydawało się, że rozpoznaje znajomych. Badanie głowy wykazało otarcia naskórka a opukiwanie głowy, w tym miejscu, wywoływało wyraźny ból. Konsultujący chirurdzy domyślali się, że może być krwawienie wewnątrzczaszkowe. Zrodziło się pytanie o trepanację, chociaż wypadek miał miejsce przed 8 tygodniami.

O pomoc poproszono autorytet medyczny jakim był Lorenz Heister, który przybył niezwłocznie do Magdeburga. Po zbadaniu chorego nie powziął decyzji o trepanacji. Heister uważał, że postanowienie o trepanacji byłoby usprawiedliwione w przypadku złamania lub wgłobienia kości czaszki z towarzyszącymi objawami takimi, jak „niepokój, delirium, drgawki, zaburzenia mowy, niedowład kończyn". Heister pozostał przy łóżku chorego przez 7 dni stosując leczenie zachowawcze, jak upusty krwi poprzez flebotomie i przykładanie pijawek, środki wymiotne. Stan chorego nie uległ poprawie i Heister, po naradzie z innymi chirurgami, podjął decyzję o trepanacji, po wyrażeniu zgody przez rodzinę chorego.

W lewej okolicy ciemieniowej, gdzie były objawy stłuczenia i bolesność miejscowa pod wpływem ucisku, Heister wraz z innymi chirurgami przeprowadził dwuetapową operację w dniu 14. czerwca. Po założeniu bandaży uciskowych na głowę, aby uzyskać optymalną hemostazę, nacięto skórę a na brzegi rany zastosowano zaciski hamujące krwawienie i przemieszczono okostną. Na tym zakończono I etap operacji. Następnego dnia rano wykonano trepanację z użyciem narzędzi zademonstro-




***Rycina 11.*** *Zestaw do trepanacji czaszki zalecany przez Heistera (Heister, 1739); cyt. wg 33.*

***Rycina 12.*** *Scena trepanacji z francuskiej Encyklopedii (Diderot, 1763).*

wanych na ilustracji w Institutiones Chirurgicae Heistera. Ryc. 11 przedstawia trepan – nr 3 z koroną (A). „Korona męska" mogła być łatwo przetworzona w „żeńską" poprzez odpowiednią wymianę końcówki na nr 5. Urządzenie do trepanacji uzupełniały dodatkowe elementy jak nr 6, tzw soczewkowaty skalpel „lenticular scalpel" do wygładzenia otworu trepanacyjnego, narzędzie do stopniowego uciskania opony twardej (nr 7), narzędzie do perforacji opony (nr 8).

Szczotka służyła do usuwania pyłu kostnego powstałego podczas operacji (nr 9).

Podczas operacji trepan był trzymany oburącz. Operujący umieszczał lewą rękę na szczycie rączki a prawą obracał trepan. Aby ustabilizować pracę trepana opierał swoją głowę, czoło albo podbródek, na szczycie rączki trepana. Stąd sposób trepanacji nosił nazwą „trepanacji czołowej" lub „trepanacji podbródkowej". Metoda ta jest przedstawiona w Encyklopedii Diderota, w 1749 r. (ryc. 12).

Jednak wynik trepanacji czaszki Bachmanna nie był zadowalający, gdyż ewakuowano niewielką ilość skrzepów krwi z przestrzeni nadtwardówkowej, co nie zmieniło stanu pacjenta. Następnego dnia postanowiono otworzyć oponę przypuszczając, że pod nią może być krwiak. Była to odważna decyzja gdyż powszechny był pogląd, że traumatyzacja opony może być letalna i należy oponę nacinać tylko w tych przypadkach gdzie nie ma „nic do stracenia".

Decyzję o nacięciu opony chirurdzy przedstawili rodzinie i od jej aprobaty zależało dalsze postępowanie. Po uzyskaniu zgody nacięto oponę pacjenta, ale uzyskano tylko niewielką ilość krwi – nie wpłynęło to znacząco na stan pacjenta i Heister wyjechał z Magdeburga.

Przed wyjazdem zalecił opiekującym się Bachmannem chirurgom aby w razie pogorszenia jego stanu wykonali trepanację po przeciwnej stronie czaszki. Po dwóch dniach wystąpiło pogorszenie – pojawiły się lewostronne drgawki i prawostronny niedowład.

Wysłano pilną pocztą prośbę do Heistera o wskazówki co do dalszego postępowania. Następnego dnia przyszła odpowiedź, w której zalecał wykonanie trepanacji. Wykonano ją jeszcze tego samego dnia pomimo, że pacjent cierpiał na gromadne napady drgawkowe.

Stwierdzono, że opona jest napięta – po jej nacięciu wypłynęła znaczna ilość krwi pod wzmożonym ciśnieniem. Stan pacjenta poprawił się – drgawki ustąpiły, ale następnego dnia powróciły w bardziej intensywnej formie. Chirurdzy uznali, że w tym stanie „nie ma nic do stracenie". Nacięli szerzej oponę w miejscu pierwszej trepanacji i usunęli łyżeczkę gęstej, żółtej treści. Pomimo wysiłków więcej ropy nie zdołali ewakuować.

W nocy napady drgawkowe nasiliły się. Chirurdzy podjęli ryzykowny krok – nacięli korę mózgu jednak nic to nie dało.

Bachmann zmarł następnego dnia 22 czerwca 1753 r., po intensywnym napadzie padaczkowym (33).

### *Pierwszy rysunek wodogłowia (Marco Aurelio Severino De Recondita Abscessum Natura, Neapol, 1632)*

Pierwsze wzmianki o wodogłowiu znajdujemy w Corpus Hippocraticum. Lekarze hipokratejscy u pacjenta z wodogłowiem wykonywali trepanację nacinając oponę twardą i drenując przestrzeń podpajęczynówkową. Podobny opis znajdujemy w pracach Galena (130-200 r.n.e.). W przypadkach wodogłowia przeprowadzał trepanację i w otworze trepanacyjnym umieszczał końcówkę skórzanego zwoju owiniętego wokół głowy pacjenta umożliwiając w ten sposób drenowanie przestrzeni podpajęczynówkowej.

Znanymi bizantyjskimi lekarzami pochodzący ze Szkoły Aleksandryjskiej (21) i piszącymi o wodoglowiu byli Oribasius (4. w.n.e.), Aetius (6. w.n.e.) i Paweł z Aeginy (7. w.n.e.). Wyróżniali oni krwiogłowie (cephalhematoma) oraz krwiaki podczepcowe zalecając leczenie chirugiczne lub zachowawcze (21, 25).

W Średniowieczu chirurg arabski Abul - Qasim Al - Zahrawi (936-1013), znany jako Abulcasis, opisał wodogłowie zalecając jego leczenie operacyjne (34).

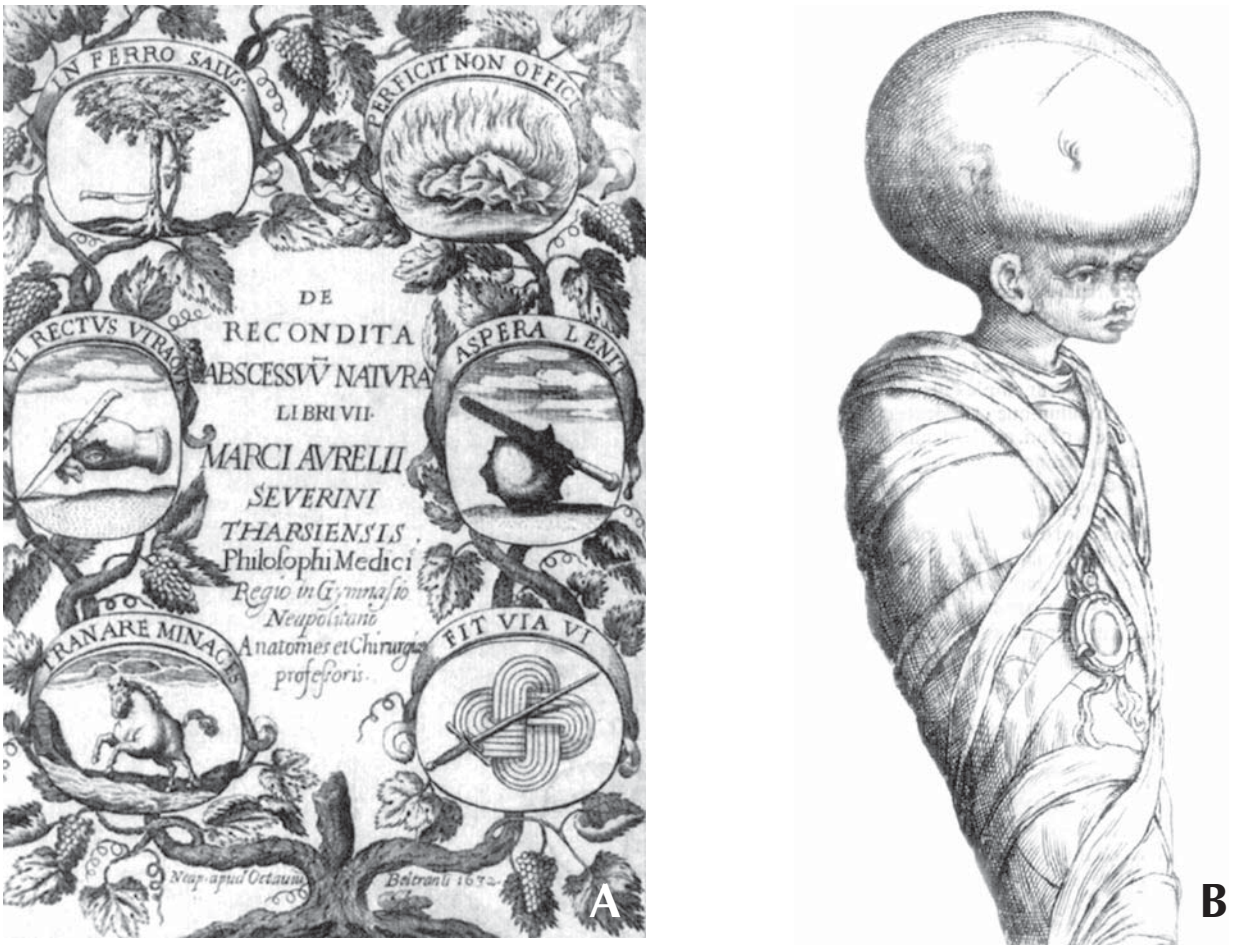
Andreas Vesalius (1514-1564) z Uniwersytetu w Padwie charakteryzował wodogłowie jako *„nadmierną ilość wody, zawartej w komorach mózgu, ale nie pomiędzy mózgiem a czaszką"* (26).

***Rycina 13.*** *Marco Aurelio Severino (1580-1656), cyt. wg 31.*

Po raz pierwszy rysunek przedstawiający wodogłowie ukazał się w 1632 r. w łacińskim tekście na temat guzów autorstwa Marco Aurelio Severino (1580-1656), włoskiego chirurga (27). Severino był profesorem anatomii i chirurgii w Neapolu (ryc. 13), mieście słynącym wówczas rozkwitem nauki (31, 35, 36).

Zalecał wykonanie trepanacji w przypadku melancholii (8). Severino zdobyl sławę książką o patologii w kontekście chirurgicznym *De Recondita Abscessuum Natura Libri VII*, Naples, 1632 (Seven Books on the Obscure Nature of Abscesses). Severino używa słowa „abscess" w znaczeniu, które współcześnie odpowiada określeniu „guz". Była to monografia poświęcona całkowicie patologiom chirurgicznym, w której po raz pierwszy pojawiły się rysunki ilustrujące opisy nieprawidłowości. Jej popularność podkreśla fakt, że po pierwszym wydaniu w 1643 r. były następne, już po śmierci autora w 1724 r. oraz 1763 r.

Wśród wielu przedstawionych przypadków w książce zawarty jest opis wodogłowia dziecięcego z jedynym w swoim rodzaju rysunkiem (ryc. 14). Opis przypadku ma charakter czysto kliniczny. Autor nie próbuje wyjaśnić przyczyny wodogłowia, nie podaje też wyników badania autopsyjnego.




***Rycina 14.*** *A – strona tytułowa monografii Marco Aurelio Severino De Recondita Abscessum Natura, Napoli, Beltranum, 1632, B – rysunek wodoglowia z De Recondita Abscessum Natura; cyt.wg 27.*

W odniesieniu do wodogłowia pisał:

*Wodogłowie jest chorobą właściwą dzieciom, ale spotykaną również u dorosłych. Hipokrates, w Księdze 2 na temat chorób, nie odnosi go do wieku ale sugeruje, że jest ono obserwowane szczególnie u osób płci męskiej. Zdaniem Petera Saliusa wodogłowie rzadziej występuje u mężczyzn, ponieważ mocniejsze są u nich połączenia pomiędzy kośćmi.*

*Ale jeśli wodogłowie wystąpi u chłopca, gdy kości nie są jeszcze dobrze ze sobą połączone, to dojdzie do rozejścia szwów i pojawią się między nimi przerwy. Natomiast Jerome Montuus uważa, że u niektórych chorych zatrudnionych jako piekarze głowa wzrasta do takiej wielkości, że zakrywa całą twarz wraz z nosem. Coś takiego jest prawdopodobnie wodogłowiem. W roku 1600, miałem okazję obserwować nienaturalnie obrzmiałą, z nadmiaru wody, głowę u 9-miesięcznego chłopca, którego matką była Clarice Carafa, pochodząca ze znanej rodziny. W wieku 5 miesięcy głowa dziecka zaczęła się powiększać osiągając taki rozmiar, że nie był on krótszy od dwóch długości normalnych dłoni i złączonych pięciu palców. Uważam, że przyczyną tego wzrostu był nadmiar płynu w substancji mózgu. Obrzmienie było tak wielkie, że rozsuwało szeroko wszystkie połączenia kości. Po stronie prawej kości były uwypuklone i ruchome, a oczy dziecka skierowały się ku dołowi. W niektórych miejscach ucisk kości spowodował pęknięcie skóry i spontaniczne owrzodzenia.*

*Skóra głowy była napięta, bardzo cienka i nie wyczuwało się w niej miękkości. Jeżeli posiadał jakieś zęby, to powypadały. W ostatnim stadium choroby wlewano mu łyżeczką mleko do ust, jednak dziecko go nie połykało. Było apatyczne, twarz nie wyrażała uczuć, nie płakało i zwykle spało. Artysta wykonał rysunek dziecka zanim jego stan się znacznie pogorszył. Podobne przypadki zostały opisane przez następujących autorów: Albucasis w czwartej „Księdze Chirurgii"; Rhazes - w „Księdze o Chorobach Dzieci"; Philip Ingrassias w „Księdze o Guzach szczególnego Rodzaju". W tej ostatniej przedstawiono 2-letnie dziecko, u którego poza szwem węgłowym wszystkie pozostałe były tak od siebie oddzielone, że można było zobaczyć, przez przezroczystą skórę, wodę mózg uciskającą.*

## Piśmiennictwo


1. *Alphen H.A.:* Elective Trepanation for Acute Epidural Hematoma by Dr. Nicolaes Tulp (1593-1674). Neurosurgery 2001, 48, 401-405
2. *Bagwell C.E.:* "Respectful Image" Revenge of the Barber Surgeon. Ann. Surg. 2005, 241, 872-878
3. *Benini A., Bonar S.K.:* Andreas Vesalius 1503-1556. Spine 1996, 21, 1388-1390
4. *Boyden A.M.:* Some Aspects of the Renaissance. Bull. Med. Libr. Assoc. 1933, 3, 92-110
5. *Crummer L.:* A check list of anatomical books illustrated with cuts with superimposed flaps. Bull. Med. Libr. Assoc. 1932, 4, 131-139
6. *DeHart S.M.:* Hippocratic Medicine and the Greek Body Image. Persp. Sci. 1999, 3, 349-382
7. *Del Maestro R.F. Leonardo da Vinci:* the search for the soul. J. Neurosurg. 1998, 89, 874-887
8. *Faria M.A.:* The death of Henry II of France. J. Neurosurg. 1992, 6, 964-969
9. *Finger F., Fernando H.R.:* E. George Squier and the Discovery of Cranial Trepanation: A Landmark in the History of Surgery and Ancient Medicine. J. Hist. Med. 2001, 56, 353-381
10. *Fisch M.:* Vesalius in English state papers. Bull. Med. Libr. Assoc. 1945, 2, 231-253
11. *Fisch M.H.:* Vesalius and His Book. Bull. Med. Libr. Assoc. 1943, 3, 208-221
12. *Fisch M.H.:* The Printer of Vesalius's Fabrica. Bull. Med. Libr. Assoc. 1943, 3, 240-259
13. *Forrest R.D.:* Development of wound therapy from the Dark Ages to the present. J.Roy. Soc. Med. 1982, 75, 268-273
14. *Frati P., Frati A., Salvati M., Marinozzi S., Frati R., Angeletti L.R., Piccirelli M., Gaudio E, Delfini R.:* Neuroanatomy and cadaver dissection in Italy: history, medicolegal issues, and neurosurgical perspectives. J. Neurosurg. 2006, 105, 789-796
15. *Garrison D. H., Hast M.H.:* Andreas Vesalius on the larynx and hyoid bone: an annotated translation from the 1543 abd 1555 editions of the De Humani Corporis Fabrica. Med. Hist. 1993, 37, 3-36
16. *Goldwyn R.M.:* Nicolaas Tulp (1593-I674). Med. Hist. 1961, 3, 270-276
17. *Gunn J.A.:* Ambroise Pare. Can. Med. Assoc. J. 1941, 12, 552-555
18. *Haller J.A.:* Why Pediatric Surgery? A Personal Journey Through the First 50 Years. Annals Surg. 2003, 237, 597-606
19. *Haubrich W.S.:* Heister of the Spiral Valve of Heister. Gastroenterology 2006, 131, 696
20. *Holowchak M.A.:* Interpreting Dreams for Corrective Regimen: Diagnostic Dreams in Greco- Roman Medicine. J. Hist. Med. 2001, 56, 382-399
21. *Iskander A.Z.:* An attempted reconstruction of the Alexandrian medical curriculum. Med. Hist. 1976, 3, 235-258
22. *Klestinec C.:* A History of Anatomy Theaters in Sixteenth-Century Padua. J. Hist. Med. All. Sci. 2004, 3, 375-412
23. *Kornell M.:* Illustrations from the Wellcome Library Vesalius's Method of Articulating the Skeleton and a Drawing in the Collection of the Wellcome Library. Med. Hist. 2000, 44, 97-110
24. *La Charriere J.:* Tractatus Operationum Chirurgicarum oder Abhandlung chirurgischer Hand-Griffen. Frankfurt, GH Oehrling, 1700 cyt. wg 33
25. *Lascaratos J.G., Panourias I.G., Sakas D.F.:* Hydrocephalus according to the Byzantine Writers. Neurosurgery 2004, 55, 214-221
26. *Lifschutz J.L., Johnson W.D.:* History of hydrocephalus and its treatments. Neurosurg. Focus 2001, 11, 1-5
27. *Lyons A. E.:* Hydrocephalus First Illustrated. Neurosurgery 1995, 37, 511-514
28. *Moore F.D.:* The Growth of Surgical Biology. Ann. Surg. 1953, 5, 807-822
29. *Oliver J.:* The lure of medical history Ambroise Pare. Calif. West. Med. 1927, 6, 800-801
30. *Pagel W., Rattansi P.:* Vesalius and Paracelsus. Med. Hist. 1964, 4, 309-328
31. *Park R.H., Park M.P.:* Caput Medusae in medicine and art. BMJ. 1988, 24, 1677-1679
32. *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
33. *Ruisinger M.M.:* Lorenz Heister and the Challenge of Trepanation: A Neurosurgical Case Study from the 18th Century. J. Hist. Neurosci. 2002, 3, 286-300
34. Sarrafzandeh A.S., Sarafian N., Gladiss A., Unterberg A.W., Lanksch W.R.: Ibn Sina (Avicenna). Neurosurg. Focus 2001, 11, 1-4
35. *Schmitt C.B.:* A survey of some of the manuscripts of the Biblioteca Lancisiana in Rome. Med. Hist. 1970, 3, 289-294
36. *Schullian D.M.:* Old Volumes Shake Their Vellum Heads. Bull. Med. Libr. Assoc. 1945, 4, 413-448
37. *Shah M.:* Premier Chirurgien du Rol: the life of Ambroise Pare (1510-1590). J. Roy. Soc. Med. 1992, 5, 292-294
38. *Singer C.:* Eighteen years of vesalian studies. Med. Hist. 1961, 3, 210-220
39. *Siraisi N.G.:* Medicine and the Renaissance World of Learning. Bull. Hist. Med. 2004, 78, 1-36
40. *Stewart J.:* Lorenz Heister: Surgeon (1683-1758). Can. Med. Assoc. J. 1929, 4, 418-419
41. *Stranjalis G., Singounas E.:* Development of neurosurgery in Greece: past, present, and future. J. Neurosurg. 1998, 88, 782-785
42. *Viale G.L.:* Gunshot Wounds to the Head in the 16th Century. Neurosurgery. 2005, 57, 6, 1306-1315



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

# Historyczna kazuistyka neurochirurgiczna. Część III.

## Historical neurosurgical casuistic. Part III.

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

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

**Streszczenie**

W bitwie pod Trafalgarem w 1805 r. Lord Horatio Nelson został śmiertelnie ranny przez kulę wystrzeloną z muszkietu. Pocisk uszkodził kręgosłup i rdzeń kręgowy w górnym odcinku piersiowym, płuco i duże naczynia krwionośne w klatce piersiowej. Skuteczne leczenie tego rodzaju rany było wówczas niemożliwe, co uległo zmianie dopiero w XX wieku wraz z rozwojem intensywnej terapii i neurochirurgii. Najsławniejszy przypadek urazu głowy wydarzył się w 1848 r., w Cavendish (USA – stan Vermont). Uszkodzenie mózgu u Phineas'a Gage'a wskazało na istnienie lokalizacji korowej ośrodków czynnościowych. Era współczesnej neurochirurgii rozpoczęła się w XIX wieku połączeniem trzech technologii: znieczulenia ogólnego, antyseptyki i aseptyki, oraz znajomości lokalizacji mózgowej. Przypadek postrzału głowy policjanta Mulvihilla przedstawiony w 1885 r. opisuje główne objawy wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego i sposób leczenia.

Minęły prawie 53 lata od czasu gdy neurochirurg William Beecher Scoville usunął u chorego H.M. przyśrodkowe części płatów skroniowych celem leczenia padaczki. Napady padaczkowe ustąpiły ale pojawiła się niepamięć. Przypadek H.M. dostarczył nam dowodów na naturę i neuralną organizację pamięci.

**Summary**

In the battle of Trafalgar in 1805 Lord Horatio Nelson was deadly injured by a musket ball in upper thoracic cord, lung, and major vessels. The management of wounds such as Nelson's was possible only in XX century when the intensive care and neurosurgery were developed. In 1848, in Cavendish (USA), Vermont, an incident occurred which had influence on the knowledge about the localisation of brain function. The case of Phineas Gage is most famous cranial trauma in a neurosurgical folklore. The modern era of neurosurgery began in XIX century with the amalgamation of three technologies: anesthesia, antisepsis/asepsis and cerebral localization. The case of policeman Mulvihill described in 1885 main symptoms of increased intracranial pressure. Almost 53 years have elapsed since the neurosurgeon William Beecher Scoville resected H.M.'s medial temporal lobe (MTL) structures for the relief of medically intractable epilepsy. Epilepsy disappeared but H.M. became amnesic. The case of H.M. taught us a great deal about the cognitive and neural organization of memory.

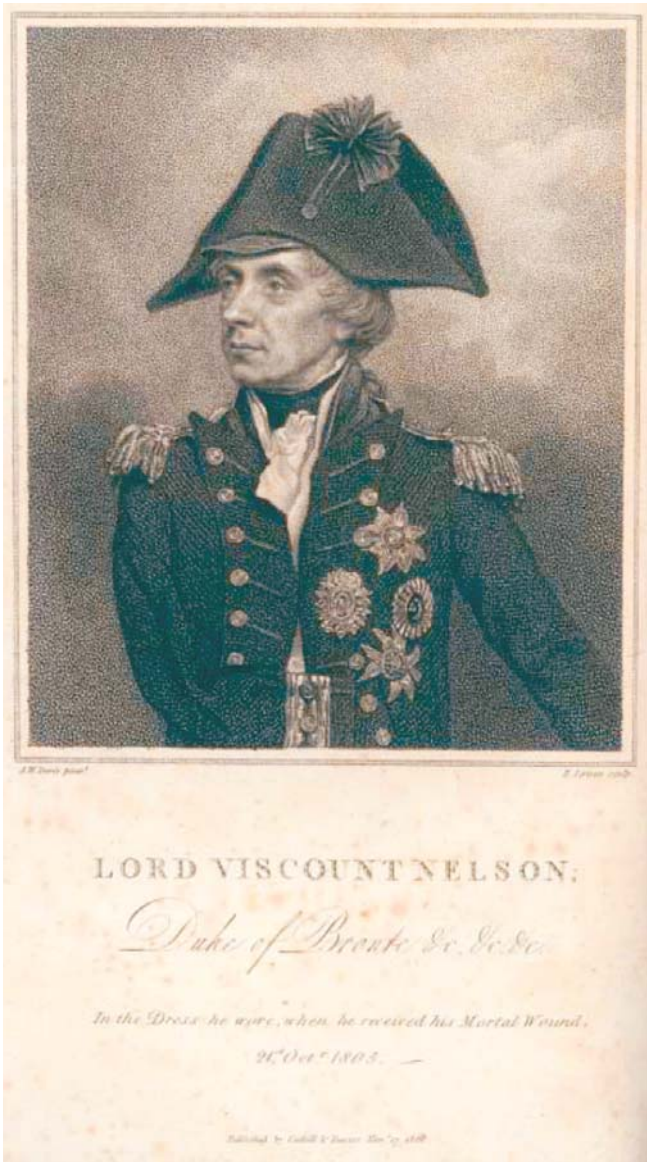
**Słowa kluczowe:** historia, kazuistyka, neurochirurgia
**Key words:** history, casuistic, neurosurgery

### Horatio Nelson (1758-1805) – fatalny uraz kręgosłupa

Horatio Nelson urodził się 29. września 1758 r., w Burnham Thorpe w południowo-wschodniej Anglii (Norfolk), gdzie jego ojciec był pastorem. Wychowywał się wśród 11 braci i sióstr. Żeglowania nauczył się na wodach przybrzeżnych hrabstwa Norfolk. Sytuacja domowa zmusiła go do poszukiwania źródeł utrzymania. W 1771 r. wstąpił do Royal Navy jako chłopiec okrętowy. Jego wujek, kapitan Maurice Suckling, na wieść o tym powiedział: *„Cóż ten biedny Horacy uczynił, że takiego słabego chłopca wysłano, przed innymi (silniejszymi), aby hartował się na morzu? Jeśli mu na to pozwolicie, to w pierwszej bitwie kula armatnia urwie mu głowę, a to dopiero będzie dla niego nauczką"* (19). W wieku 14 lat odbył odkrywczą podróż na pokładzie Carcass na Biegun Północny. Po sześciu latach otrzymał dowództwo okrętu wojennego Hinchinbroke. Dał się poznać jako człowiek niezwykle inteligentny, niezmiernie pracowity i konsekwentnie działający (29). W latach 1793-1794 dowodził blokadą wybrzeży włoskich i francuskich. Odtąd też cierpi na bóle neuralgiczne w zakresie nerwów obwodowych. W bitwie pod Korsyką w 1794 r. doznał urazu prawej gałki ocznej, co doprowadziło do ślepoty tego oka (19). W 1798 r. odniósł zwycięstwo nad flotą hiszpańską

pod Abu Kir, przesądzając o niepowodzeniu egipskiej wyprawy Napoleona. W 1801 r. został dowódcą Floty Śródziemnomorskiej (ryc. 1). W 1804 r. Nelson zatrudnił na swoim okręcie flagowym HMS Victory lekarza okrętowego William'a Beatty'ego (1773-1842) (ryc. 2). William Beatty wyróżnił się w czasie bitwy pod Trafalgarem, gdy uratował życie 96 spośród 102 rannych żeglarzy HMS Victory (ryc. 3), w tym u 11 dokonał amputacji kończyn dolnych, wśród których tylko 2 osoby zmarły. Przeciętna śmiertelność z powodu amputacji kończyny wynosiła wówczas około 33% (48, 54).

W dniu 21. października 1805, 12 mil od przylądka Trafalgar, miała miejsce bitwa między 46 okrętami floty napoleońskiej (głównie okręty hiszpańskie i francuskie) a 40 żaglowcami brytyjskimi pod dowództwem Horatio




***Rycina 1.*** *Wiceadmirał Horatio Nelson, cyt. wg 11.*

***Rycina 2.*** *William Beatty, chirurg na HMS Victory; cyt. wg 11.*

***Rycina 3.*** *Bitwa pod Trafalgarem. HMS Victory, okręt flagowy admirała Nelsona, obraz Joseph'a Turner'a (1775–1851) z 1824 r. (Narodowe Muzeum Morskie w Londynie).*

Nelsona. Admirał Nelson ustawił swoje okręty w szyku „T" („crossed the T" – było to taktyczne ustawienie okrętów podczas bitwy pozwalające kierować ich zmasowanym ogniem armat w kierunku określonego celu) (ryc. 4) (34). W czasie bitwy pod Trafalgarem, Lord Horatio Nelson przechadzał się po nadbudówce HMS Victory ubrany w galowy mundur wraz ze wszystkimi orderami i medalami, podobnie jak to czynił przed każdą bitwą. W trzeciej godzinie bitwy Admirał został fatalnie postrzelony przez francuskiego strzelca znajdującego się na pokładzie Redoubtable (ryc. 5) (23, 52).

***Rycina 4.*** *Bitwa pod Trafalgarem, obraz Nicholas'a Pocock'a (1740 -1821) (Narodowe Muzeum Morskie w Londynie).*

***Rycina 5.*** *Bitwa pod Trafalgarem. Nelson zostaje ranny, obraz Denis'a Dighton'a (1792-1827) z 1825 r. (Narodowe Muzeum Morskie w Londynie).*

***Rycina 6.*** *Śmierć admirała Nelsona w kokpicie HMS Victory, obraz Benjamin'a West'a (1738-1820) z 1806 r. (Narodowe Muzeum Morskie w Londynie).*

„... Gdy dwa statki znajdowały się obok siebie, kula muszkietowa wystrzelona ze szczytu masztu musiała przebyć tylko 15 jardów (ok. 15 m) do miejsca na pokładzie, gdzie stał Nelson. Przebiła jego epolet na lewym ramieniu. Thomas Hardy (kapitan Victory), znajdujący się kilka kroków od niego, gdy się odwrócił zobaczył trzech ludzi podnoszących Nelsona. - *„W końcu mnie dopadli, Hardy"* powiedział - *„Mam nadzieję, że nie"* zawołał Hardy. - *„Mam przestrzelony kręgosłup"* odpowiedział Nelson. Kokpit był wypełniony rannymi i umierającymi, ponad którymi przenieśli go z trudnością i ułożyli na pelerynie okrywającej koję okrętowego aspiranta. Chirurg okrętowy William Beatty po zbadaniu rannego, gdy próbował usunąć pocisk stwierdził, że kula muszkietowa trafiła Nelsona wchodząc powyżej jego lewego ramienia, przechodząc linię środkową i prawdopodobnie *„Po przebiciu lewego płata płucnego uszkodziła dużą gałąź tętnicy płucnej i weszła od strony lewej do kręgosłupa, pomiędzy 6 i 7 żebrem"* (40). Chirurg okrętowy stwierdził, podobnie jak sam admirał Nelson, że nic już nie można zrobić aby mu pomóc. Admiral Nelson zwracając się do William'a Beatty'ego i jego dwóch asystentów powiedział, że czuje upływ krwi i wzmagające się trudności oddechowe, którym towarzyszy narastający ból (53).

***Rycina 7.*** *Narzędzia chirurgiczne używane przez William'a Beatty'ego podczas bitwy pod Trafalgarem; cyt. wg 11.*

William Beatty wiedział, że z takim urazem ranny umierał zwykle szybko z powodu towarzyszących obrażeń lub powoli i w cierpieniach wywołanych rozwijającą się infekcją. Po 3 godzinnej agonii Nelson zmarł, o godz. 4:30 po południu (ryc. 6). Zgon nastąpił krótko po tym, jak Thomas Hardy powiadomił go o odniesionym zwycięstwie nad połączonymi flotami Francji i Hiszpanii. Zgodnie z obowiązującym zwyczajem ciało Nelsona powinno spocząć w morzu, tak jak ciała wszystkich poległych podczas bitwy. Jednak Hardy wraz z innymi oficerami HMS Victory zdecydowali inaczej wiedząc, że ostatnie pożegnanie admirała powinno być udziałem całego narodu. Dlatego też ciało zostało umieszczone w beczce z brandy, aby można było je przewieźć do Anglii (23).

W opracowaniu Nelson and His Surgeons, czytamy: *„Bezpośrednią przyczyną śmierci Jego Lordowskiej Mości była rana lewej tętnicy płucnej, z której wypływająca krew rozlewała się w jamie klatki piersiowej"* (40). Całkowite straty w bitwie pod Trafalgarem wyniosły po stronie brytyjskiej 455 zabitych i 1242 rannych, natomiast we flocie napoleońskiej zginęło 4408 żeglarzy a rannych zostało 2545 osób (ryc. 7) (48).

Stopniowa poprawa leczenia takich ran, jakich doświadczył Nelson wymagała czasu dłuższego od stulecia i postępów w naukach klinicznych zajmujących się intensywną terapią, oraz układami nerwowym i naczyniowym (23).

## Phineas Gage: opis przypadku – początek korowej lokalizacji ośrodków mózgowych

Filozofowie Starożytności Pitagoras i Platon traktowali mózg jako źródło osobowości i siedlisko duszy. Hipokrates uważał mózg za organ *„przekazywania i rozumienia, inteligencji oraz mądrości"*. Później idea

***Rycina 8.*** *Mapa czynności mózgu zgodnie z Lodovico Dolce z 1562 r.; cyt. wg 10.*

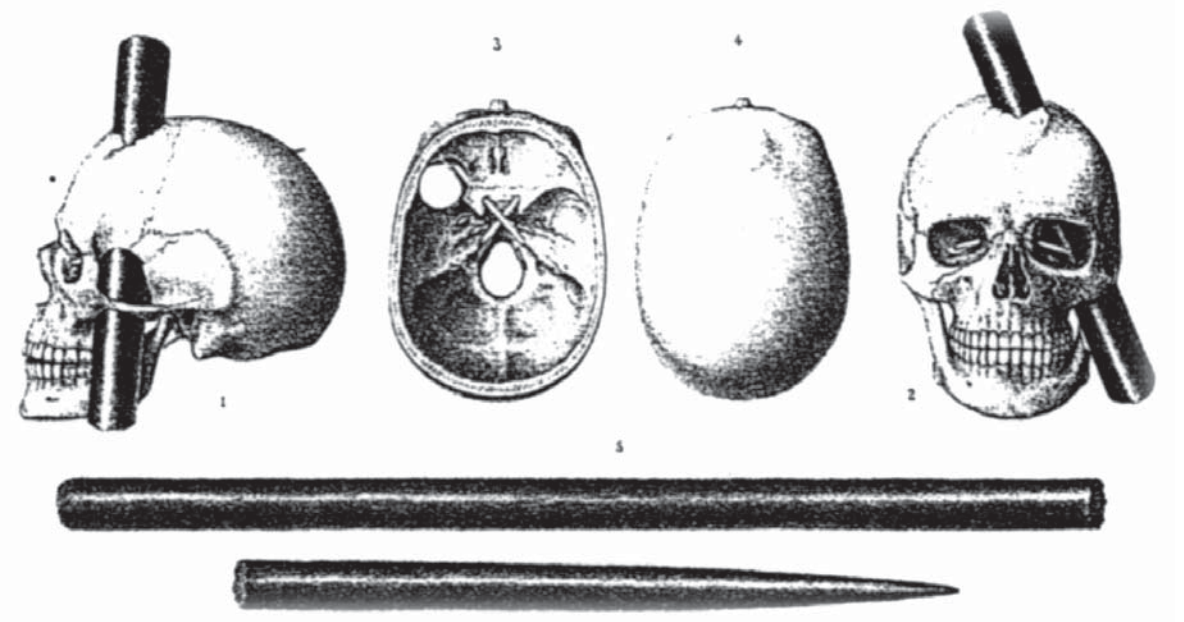
ta stopniowo rozbudowała się przyjmując, że w mózgu istnieje pewien podział i rozmieszczenie funkcji oraz, że od wielkości głowy zależny jest stan intelektu. Albertus Magnus (1193-1280), znany jako Św. Albert z Kolonii, a następnie Lodovico Dolce (1508-1568) z Wenecji głosili pogląd, że w określonych obszarach mózgu zawarta jest fantazja, wyobraźnia, pamięć, zdolność do osądzania (ryc. 8) (10).

W ostatniej dekadzie XVIII weku Franz Joseph Gall (1758-1828) (6), wiedeński lekarz i anatom, połączył fizjonomię i lokalizację mózgową nazywając tę nową dziedzinę wiedzy kraniologią, której nazwę zmienił na organologię (nauka o organach mózgu), a później na frenologię (gr. phren – umysł, zdolności poznawcze) (10, 20, 33). Ta pseudonaukowa dyscyplina zajmowała się analizą psychicznych cech człowieka na podstawie korelacji kształtu i guzowatości czaszki z przypuszczalnymi czynnościami leżących poniżej obszarów mózgu. Koncepcja ta wywarła duży wpływ na medycynę, naukę i kulturę pierwszej połowy XIX wieku (51). Chociaż jej założenia były fałszywe, to jednak stała się początkiem badań ustalających właściwą lokalizację korowych ośrodków mózgowych (2, 3, 16). Jednocześnie dała impuls do rozważań nad psychochirurgią (5).

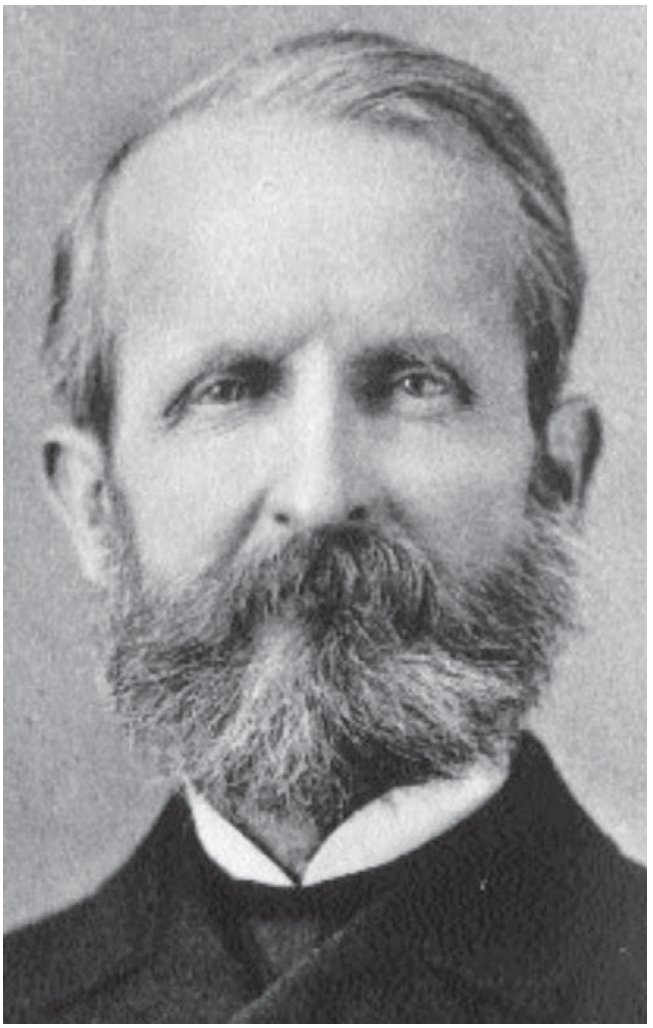
Pierwszym wydarzeniem które podważyło wiarygodność frenologii (4) był niezwykły i wyjątkowy uraz głowy, o nieprawdopodobnym zakończeniu, którego doznał Phineas Gage, 25-letni pracownik kolei (14, 24, 38).

Phineas Gage był nadzorcą robotników kolejowych pracujących niedaleko Cavendish, w stanieVermont. Był człowiekiem obdarzonym praktyczną inteligencją, najbardziej zdolnym nadzorcą w firmie cechującym się zrównoważonym umysłem (28).

W dniu 13. września 1848 r., podczas układania torów kolejowych, doszło do wypadku. Gage ubijał ładunek wybuchowy specjalnie do tego celu stosowanym żelaznym prętem. Używany przez Gage'a pręt miał długość




***Rycina 9.*** *Schemat przedstawiający przejście metalowego pręta przez czaszkę Gage'a; cyt. wg 17.*



***Rycina 10.*** *Fotografia John'a M. Harlow'a, lekarza Gage'a.*

43 cali (109 cm), 1,25 cala (3 cm) średnicy i wagę około 13 funtów (6,5 kg). Ubijanie polegało na zapakowaniu ładunku do małej dziury i przygotowaniu go do późniejszej detonacji. Przypadkowa eksplozja ładunku wydarzyła się, gdy umieścił metalowy pręt w dziurze. Spowodowało to jego „wystrzelenie" w głowę Gage'a. Pręt wszedł przez lewy policzek, poniżej kości szczękowej, wyszedł przez szczyt głowy i upadł w odległości 25 do 30 jardów (1 jard=91 cm) (ryc. 9). Gage był oszołomiony, ale utrata przytomności była tylko chwilowa. Po przewiezieniu do pobliskiego hotelu jego leczeniem zajął się miejscowy lekarz, John M. Harlow (ryc. 10), pod którego opieką Gage pozostawał przez następnych 13 lat (30, 31). Dr John Harlow napisał w Boston Medical and Surgical Journal w grudniu 1848 r. (24):

*„Wypadek miał miejsce 13. września o godzinie 4. po południu. Pręt żelazny do ubijania przeleciał przez głowę Phineasa Gage'a w kierunku ku górze i ku tyłowi w odniesieniu do linii środkowej, uszkadzając powłoki, mięśnie żwacz i skroniowy, przechodząc pod łukiem jarzmowym i (prawdopodobnie) łamiąc część skroniową kości klinowej oraz sklepienie oczodołu lewego oka, wchodząc do czaszki i przechodząc przez przednią część lewego płata czołowego. Jego wylot znajdował się w linii środkowej, przy połączeniu szwów strzałkowego i wieńcowego, uszkadzając zatokę podłużną (longitudinal sinus), rozlegle łamiąc kości ciemieniowe i czołową oraz niszcząc znaczne części mózgu. Spowodował wytrzeszcz lewej gałki ocznej o blisko połowę jej średnicy... Zostałem poinformowany, że pacjent upadł na plecy, wystąpiły drgawki kończyn, ale po kilku minutach już mógł mówić... Na miejsce wypadku przyjechałem o 6. po południu, wraz z Dr. Williams'em... Włożyłem do rany w policzku palec wskazujący na całą jego długość, nie napotykając najmniejszego oporu. Części obu przednich kości ciemieniowych były odłamane wraz z półokrągłym kawałkiem kości czołowej, tworząc kolisty otwór średnicy ok. 3 cali ... a żelazny pręt został znaleziony w pewnej odległości z przylegającymi do niego kawałkami mózgu..."*

U pacjenta wystąpiła pourazowa deterioracja polegająca na niepokoju, stanach deliryjnych i odczynie zapalnym. Pomimo tak ciężkiego urazu stan jego zdrowia uległ szybkiej poprawie. Mógł chodzić, mówić i miał normalną świadomość. Chociaż przykładnie pracował przed wypadkiem, jego pracodawca nie mógł go zatrudnić z powodu całkowitej zmiany jego osobowości. Gage nie potrafił nawiązać kontaktu ze współpracownikami: stał się impertynentem, był wulgarny, niecierpliwy, często wybuchał gniewem, był niezdecydowany, kapryśny i niezdolny do przeprowadzenia jakiegokolwiek planu. Zdaniem znajomych stał się inną osobą (37). Nadal potrafił samodzielnie wykonać różne czynności nie wymagające nadmiernego wysiłku intelektualnego, takie jak powożenie konnym wozem, do którego zaprzęgnięto nawet sześć koni (2, 25, 27, 44).

Po jego śmierci Harlow pisał: *„...wydaje się, że równowaga pomiędzy zdolnościami intelektualnymi a skłonnościami zwierzęcymi, została zniszczona. Gage stał się nierówny w usposobieniu. Pobłażając swoim zachciankom, okazywał brak szacunku dla innych, często przeklinał (co uprzednio nie było jego zwyczajem), z lekceważeniem odnosił się do swoich kolegów, niecierpliwy i nieopanowany jeżeli wpadał w konflikt, niekiedy uparty i zawzięty, kapryśny i niezdecydowany, obmyślający wiele planów na przyszłość, z których szybko rezygnował. Stał się dzieckiem w zakresie zdolności intelektualnych. Przed urazem, chociaż nie chodził do szkoły, posiadał właściwie zrównoważony umysł i był postrzegany przez ludzi nie znających go, jako rzutki, energiczny pracownik dobrze obmyślający i wykonujący plan pracy. Pod tym względem zmienił się radykalnie a przyjaciele mówili, że „nie był już Gage'm"* (22).

Napad drgawek wystąpił w lutym 1860 r., a Gage zmarł 21 maja 1860 r., 4 miesiące po pierwszym napadzie padaczkowym. Nie wykonano sekcji zwłok. W 1867 r. dokonano ekshumacji z San Francisco's Lone Mountain Cemetery. Czaszka wraz ze sławnym żelaznym prętem zostały umieszczone przez dr. Harlow w Warren Museum, Harvard University School of Medicine.

W 1994 czaszkę poddano badaniu tomografii komputerowej, próbując odtworzyć najbardziej prawdopodobną trajektorię metalowego pręta. Wyniki 3-wymiarowej rekonstrukcji KT skorelowano z danymi klinicznymi, zanotowanymi przez dr. Harlow'a w 1848 r. Badania wykazały, że uraz był ograniczony do lewego płata czołowego i nie przechodził na przeciwną stronę, nie uszkodził układu komorowego ani dużych naczyń krwionośnych. Stwierdzono, że obszar uszkodzonej kory odpowiada zakresowi obserwowanemu w zespole czołowym (41, 47, 56).

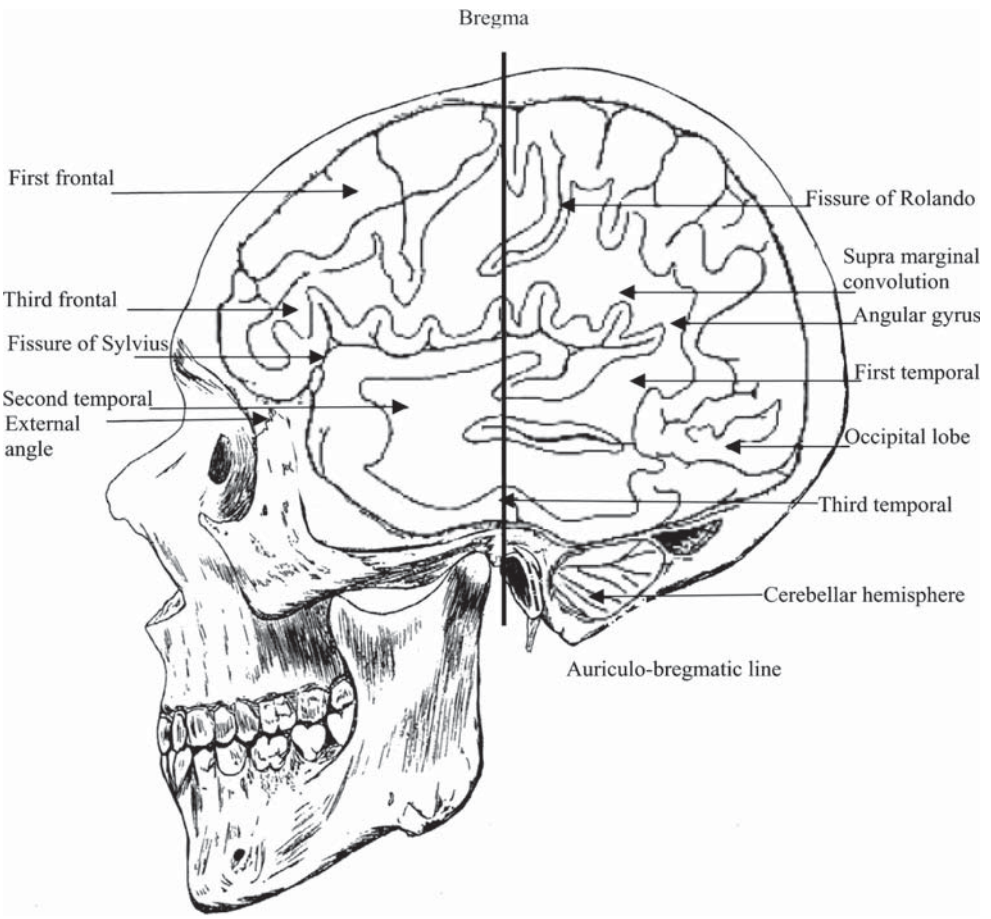
W 1998 r., dla upamiętnienia 150 rocznicy tego wydarzenia, wydano znaczek pocztowy przedstawiający Gage'a i dra Harlow'a oraz postawiono monument z odpowiednim opisem w miejscu wypadku. Przypadek Phineas'a Gage'a pozostaje żywotną częścią neurochirurgicznego folkloru i edukacji (22, 31, 36, 47, 56).

## Wzmożone ciśnienie wewnątrzczaszkowe leczone operacyjnie

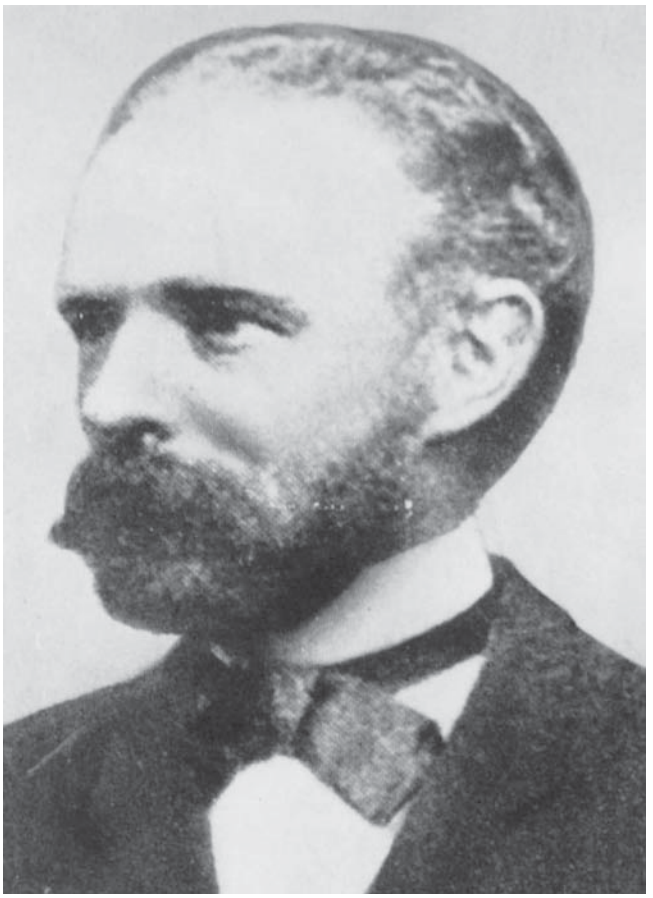
Era współczesnej neurochirurgii rozpoczyna się w 1879 r. połączeniem anestezji, antyseptyki/aseptyki i lokalizacji mózgowej. Zapoczątkowują ją operacje mózgu wykonywane przez William'a Macewen'a (32, 43, 45, 55), chirurga z Glasgow, który zastosował te trzy technologie do operacji na mózgu (ryc. 11).

Jednakże do paradygmatu neurochirurgicznego, oprócz trzech czynników wymienionych, należy zaliczyć również zrozumienie patofizjologii ciśnienia wewnątrzczaszkowego co pozwoliło Harvey'owi Cushing'owi (1869-1939) obniżyć śmiertelność operacyjną w guzach mózgu z około 50% do 11,6% (12).

O tym, że chirurdzy zdawali sobie sprawę z tego, iż wzmożone ciśnienie wewnątrzczaszkowe zmniejsza szanse chorego na przeżycie i że interwencja chirurgiczna może być jedyną szansą obniżenia ciasnoty wewnątrzczaszkowej oraz uratowania pacjenta świadczy opis przypadku, policjanta Mulvihill'a z Chicago, zamieszczony w Sprawozdaniach Amerykańskiego Towarzystwa Neurochirurgów z 1882 r. Autorzy Fenger i Lee (15) dokładnie opisali operację mózgową pokazu-




***Rycina 11.*** *Struktura korowa mózgu przedstawiona przez Macewen'a w 1893 r. cyt. wg 32.*



***Rycina 12.*** *Christian Fenger (1840-1902); cyt. wg 21.*

jąc sposób ówczesnej operatywy i narzędzia operacyjne jakie stosowano.

Christian Fenger (ryc. 12) chociaż zajmował się chirurgią ogólną opisał tętniaka mózgu, wgłobienie migdałków móżdżku oraz technikę aspiracyjnego nakłucia mózgu. Jako pierwszy chirurg używał kauczukowych rękawiczek operacyjnych (21).

## Przypadek policjanta Mulvihill'a z Chicago (15)

### Wstęp

Antyseptyczne metody operacji, które dokonały tak wielkiego postępu w sztuce chirurgicznej, nie zostały jeszcze sprawdzone w operacjach na mózgu. Jest zrozumiałe, że tkwi w nas lęk przed zajmowaniem się tym organem, którego większość chorób jest niebezpieczna lub wręcz śmiertelna, a nasza wiedza o czynnościach fizjologicznych mózgu i ich patologicznej modyfikacji jest, w najwyższym stopniu, uboga. Nie jesteśmy w stanie określić dokładnie uszkodzeń w mózgu wymagających interwencji chirurgicznej. Jednakże w ostatnim dziesięcioleciu nauka energicznie zajęła się tym problemem a wspaniała monografia von Bergman'a „On injuries to the Head" dała nadzieję, że dokładne obserwacje kliniczne i doświadczalne pozwolą, z upływem czasu, nieco przeniknąć ciemności jakimi otoczony jest dzisiaj przedmiot naszego zainteresowania.

Chcemy przedstawić nasze spostrzeżenia dotyczące zagadnień chirurgicznych, takich jak diagnoza i leczenie ropnia mózgu na podstawie następującego przypadku.

### Opis przypadku

Policjant, patrolowy Mulvihill, z sił policyjnych Chicago, w dniu 3. grudnia 1882 r., około godziny drugiej po południu, kiedy to zatrzymywał przestępcę, został postrzelony z pistoletu powyżej lewego łuku brwiowego. Pocisk, jak to można w przybliżeniu odtworzyć, kalibru 32, trafił w lufę pistoletu Mulvihill'a i rykoszetując uderzył w jego lewą okolicę nadoczodołową. Strzał został oddany z odległości 10 lub 15 stóp. Policjant poczuł uderzenie w głowę i upadł nieprzytomny na podłogę. Po minucie odzyskał świadomość i poczuł niewielki ból. Wstał i wyszedł z pokoju. Wezwano wóz patrolowy, do którego pacjent wszedł o własnych siłach i został odwieziony do swojego mieszkania, w odległości około pół mili, gdzie na ranę założony został opatrunek. W tym czasie pacjent mógł jeszcze widzieć lewym okiem. Wezwano dr. Howe, który stwierdził obecność małej rany wlotowej powyżej lewej krawędzi nadoczodołowej, gdzie łączą się jej części środkowa i zewnętrzna. Do rany wprowadził sondę i stwierdził złamanie kości. Postępując torem pocisku około 2 cm ku górze wyczuł wyraźny, twardy opór pod skórą. Po przecięciu skóry ukazał się kawałek nieregularnego kształtu ołowiu, który został usunięty. Ranę przemyto 2% roztworem kwasu karbolowego i założono drenaż przechodzący przez całą długość kanału rany oraz opatrunek antyseptyczny. Pod wieczór pojawił się obrzęk obu powiek lewego oka tak znaczny, iż otworzenie szpary powiekowej okazało się niemożliwe. Zmusiło to lekarza do rezygnacji z badania gałki ocznej. Przez następnych 48 godzin nie obserwowano żadnych niekorzystnych objawów, pacjent nie czuł bólu, a tętno i temperatura pozostawały w normie.

6. grudnia. Rano chory skarżył się na intensywny ból lewej połowy głowy i głęboko za gałką oczną. Temp 99,5° Fahrenheit'a. Poprzedniej nocy wymiotował. Po usunięciu opatrunku nie stwierdzono ropienia. Niewielkie obrzmienie bylo widoczne w miejscu rany, obrzęk powiek byl mniejszy lecz nadal znaczny. Prof. Holmes, ze Szpitala Oka i Ucha, zbadał oko i stwierdzil umiarkowany wytrzeszcz. Pacjent zgłosił, że nie widzi lewym okiem; zakroplono mu krople atropinowe.

W czasie kolejnych 2 dni bóle głowy i w oczodole ciągle narastały, ale nie było wymiotów i innych objawów mózgowych. Rozpoczęło się sączenie z rany. Pacjentem zaopiekowali się dr Lee i dr Fenger.

9. grudnia. Temperatura 102,5°. Ból ciągle narastał. W oparciu o te objawy zdecydowaliśmy o wykonaniu

narkozy i operacji. Asystował nam dr J.B. Murphy, który niedawno wrócił z Wiednia.

**Opis zabiegu**

Cięcie rozpoczęliśmy od otworu wlotowego prowadząc je ku górze, przez kanał rany, aż do miejsca gdzie usunięto pocisk. Drugie cięcie poprowadzono od rany wlotowej poprzez brew wzdłuż brzegu oczodołu. Odsłonięto wieloodłamowe złamanie brzegu nadoczodołowego. Wśród fragmentów kości znaleziono liczne drobne kawałki ołowiu. A kilka z nich wbitych w szczeliny krawędzi oczodołu mogło być usuniętych tylko przez wydłutowanie nierównych brzegów złamania. Doprowadziło to do otwarcia zatoki czołowej ale sonda nie wykazała jakiś złamań, ani też nie przeszła przez blaszkę wewnętrzną do jamy czaszki. Nacięto mały ropień w stropie oczodołu skąd wypłynęły 2 drachmy (1 drachma=3,55 ml), ale jakiegoś złamania tam również nie znaleziono. Po przemyciu rany 2% roztworem kwasu karbolowego, założono rurkę drenującą 7 mm średnicy do jamy ropnia, a drugą mniejszą do kanału rany. Rany zeszyto i założono opatrunek antyseptyczny. Dwa razy dziennie ranę przepłukiwano 2% roztworem kwasu karbolowego.

10. grudnia. Temp. 100,5°. Złe samopoczucie spowodowane narkozą eterową. Poza tym nastąpiła poprawa, bóle głowy i oczodołu znacznie się zmniejszyły, obrzęk powiek i spojówek pozostały takie jak przed zabiegiem.

14. grudnia. Tętno i temperatura w normie, bez bólów głowy, mniejsza wydzielina z rany.

24. grudnia. Pacjent czuje się bardzo dobrze, przesypia całą noc, ma apetyt, wstaje z łóżka i chodzi po domu, nawet po schodach. Występują sporadycznie ataki bólu (nie codziennie), od lewego czoła do potylicy. Bólowi nie towarzyszą nudności ani wymioty, trwa od 2 do 4 godzin. Pojawiło się poczucie światła w lewym oku.

30. grudnia. Tętno i temperatura w normie. Pacjent skarży się na bóle głowy i nudności, zalecono dietę płynną i środki przeczyszczające.

31. grudnia. Bóle głowy i nudności ustąpiły.

5. stycznia 1883 r. Tętno i temperatura w normie, bez bólów głowy, rany pooperacyjne wygojone. Pacjent poczuł się silniejszy i po raz pierwszy wyszedł z domu, od czasu urazu, zamierzając odbyć przejażdżkę kutrem. Jednak w komisariacie, który odwiedził, poczuł się niedobrze, było to około 1. po południu. Pojechał samochodem do domu. Zaczął wymiotować, ból lewej polowy głowy zmusił go do położenia się do łóżka. Wieczorem tętno wynosiło 70, temperatura była prawidłowa, skarżył się na ból głowy i depresję, często wzdychał, ale zapytany odpowiadał logicznie.

6. stycznia. Tętno 68, dobrze wypełnione, temperatura normalna. Przemijające bóle głowy i nudności, intelektualne otępienie ale odpowiada zrozumiale.

7. stycznia. Ciągły ból głowy, nudności nieco mniejsze, tętno 63 ze wzrastającą siłą. Temperatura prawidłowa, zdolność do porozumiewania się jest nadmiernie obniżona. Tętno powoli zwalnia, temperatura pozostaje w normie, chory staje się coraz bardziej śpiący. Jednakże nadal jeszcze odpowiada na pytania. Nie wystąpiła afazja ani też nie obserwowano niedowładu kończyn.

11. stycznia. Wieczór. Tętno 54, temperatura 99,5°. Śpiączka się rozwinęła tak, że chorego bardzo trudno wybudzić.

12. stycznia. Chory w głębokiej śpiączce, bezwiednie oddaje mocz. Tętno 56, temperatura 99°. Operacja. Narastająca śpiączka, której towarzyszyło wolne tętno i prawie normalna temperatura wyraźnie wskazywały na podwyższone ciśnienie międzyczaszkowe (intercranial pressure). Powody tego mogły być następujące:

1. ropień lub nagromadzenie ropy pomiędzy czaszką a oponą twardą, gdzieś w pobliżu miejsca złamania; lub
2. ostre zapalenie opon idące od miejsca urazu; lub
3. ropień mózgu pomimo braku objawów lokalizujących. Taki ropień byłby prawdopodobnie umiejscowiony w płacie czołowym, poza miejscem urazu.

Naszym zdaniem prawidłowa temperatura wskazywała raczej na obecność ropnia niż zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. W takich okolicznościach uważaliśmy za konieczne wykonanie trepanacji.

Pacjent został położony na stole. Śpiączka była tak głęboka, że nie podano eteru.

Lewa połowa głowy, wraz z brwią, została ogolona a skóra obmyta mydłem i wyszorowana szczotką do paznokci oraz 5% roztworem kwasu karbolowego.

Cięcie skórne poprowadzono w starej ranie i przedłużono je ku górze – około 2 cale. Przemieszczono czepiec wraz z okostną i wykonano trzy otwory trepanacyjne, trepanem o średnicy 17 mm w taki sposób, aby nie otworzyć zatoki czołowej. Usunięta część kości nie miała złamań i była całkowicie zdrowa. Opona twarda była normalnego koloru, napięta i wpuklająca się w miejsce usuniętej kości. Oponę nacięto krzyżowo nie napotykając na ropę. Nie było też śladów zapalenia opon. Nakłuliśmy mózg igłą skórną w kierunku oczodołu aspirując treść strzykawką – było tylko trochę krwi i debris substancji mózgu. Następne nakłucie wykonaliśmy poziomo, ku tyłowi i środka, ale z takim samym rezultatem. Doszliśmy do wniosku, ze ropień musi być głębiej i użyliśmy dłuższej igły, wprowadzając ją na głębokość 2-2,5 cali. Strzykawka wypełniła się wodnistym, bladoróżowym, prawie przezroczystym płynem. Przelana do szklanki wydzielała szczególny zapach, nieco cuchnący. Ponownie wprowadziliśmy igłę w tym samym kierunku i na tę samą głębokość aspirując znowu ten sam płyn. Igła została użyta teraz jak prowadnica, wzdłuż której wprowadziliśmy

wąskie kleszczyki chirurgiczne. Delikatnie je rozwierając uzyskaliśmy wypływ płynu uprzednio już opisanego, po którym pojawiła się żółta, gęsta ropa w ilości nie mniejszej niż zmieściłaby się na łyżce. Następnie wprowadziliśmy okienkowatą rurkę długości 10 cm, szerokości zewnętrznej 8 mm a wewnętrznej 6 mm. Rurkę pozostawiono na głębokości 8 cm i natychmiast pojawiły się cztery lub pięć kropli ropy. Wystającą na zewnątrz część igły zabezpieczono zdezynfekowaną zatyczką. Drugą rurkę drenującą wprowadzono wzdłuż stropu oczodołu jednakże nie napotkano treści ropnej. Brzegi rany zeszyto, założono opatrunek antyseptyczny, a na dreny przyłożono jodoform i pacjenta przeniesiono do łóżka.

Dwie godziny po operacji tętno wzrosło do 64, po trzech godzinach odzyskał przytomność, powoli ale logicznie zaczął odpowiadać na pytania.

13. stycznia. Tętno 68, temperatura 101,5°. Bez bólów głowy i nudności. Jest ubrany i leży w łóżku, bo czuje się słabo gdy próbuje przyjąć pozycję siedzącą. Jamę po ropniu przepłukano słabym roztworem kwasu bornego przy pomocy strzykawki. Następnie rurkę drenującą usunięto i umieszczono ponownie w tym samym miejscu.

Opatrunek był zmieniany dwa razy dziennie przez dwa tygodnie. Od 15. do 30. stycznia stan pacjenta uległ znacznej poprawie, tętno i temperatura się unormowały tak jak i wzajemne rozumienie. Chory nie zgłasza bólów głowy, śpi dobrze i ma doskonały apetyt. Występują zaparcia i co kilka dni podawane są środki przeczyszczające.

Pacjent otrzymuje płynną dietę i pozostaje w łóżku. Rurka drenująca jest stopniowo skracana – do 4 cm, a próby jej głębszego wprowadzenia napotykają na opór.

12. lutego. Pomimo, że pacjent pozostaje w łóżku, znowu zaczynają się bóle głowy i nudności, bez wyraźnej przyczyny. Temperatura poranna wynosi 98,5° a wieczorna 99,5°.

Po tygodniu tętno zaczyna powoli zwalniać, a stan pacjenta przypomina stupor.

20. lutego. Tętno 64, temperatura 99°. Chory zgłasza bóle głowy i nudności, rozwija się stan podśpiączkowy.

Operacja. – Doszliśmy do przekonania, że ponowne wystąpienie objawów mózgowych, spowodowane jest niewystarczającą długością drenu, bo tylko 4 cm, względnie też wytworzeniem „kieszeni" ropnej, powodującej wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego i śpiączkę.

Pacjenta uśpiono i rozwarto ranę. Wprowadzono długą igłę z dołączoną do niej strzykawką, na głębokość 2,5 i 3 cali, 4 lub 5 krotnie w różnych kierunkach uzyskując tylko trochę krwi i debris tkanek mózgu. Wreszcie, gdy igłę skierowaliśmy w kierunku starej jamy zaaspirowaliśmy do strzykawki pół łyżeczki gęstej, żółtej ropy. W tym kierunku włożyliśmy 6 cm rurkę drenującą, ranę przemyliśmy jodoformem i założyliśmy opatrunek antyseptyczny.

21. lutego. Tętno 66, temperatura 99°. Mniejszy ból głowy, nudności prawdopodobnie spowodowane narkozą eterową.

22. lutego. Tętno 66, temperatura 99,5°. Brak nudności, słaby ból glowy, nadal niekontrolowane oddawanie moczu.

23. lutego. Tętno 70, temperatura 98,5°. Wraca normalne rozumienie, jednak wolniej niż po poprzedniej operacji.

Wydzielina z rany ciągle jest mniejsza i staje się bardziej surowicza. W czasie następnych dwóch tygodni znowu przybiera bardziej ropny charakter. Dlatego zrezygnowaliśmy z używania kwasu bornego a w jego miejsce zastosowaliśmy słaby roztwór kwasu karbolowego i tymolu, co zmniejszyło wydzielanie. Rurkę drenującą skracano co 3 dni. Stan chorego stopniowo się poprawiał.

10. kwietnia. Usunięcie drenu,

15. kwietnia. Pacjent wstaje z łóżka.

30. kwietnia. Pierwszy spacer poza domem.

15. maja. Powrót do pracy w policji. Nie występują bóle głowy, nie odczuwa osłabienia i uważa, że jest tak sprawny jak dawniej. Chociaż ustąpił obrzęk powiek to nadal nieco zwężona jest lewa szpara powiekowa. Poprawił się wzrok lewego oka – liczy palce z odległości 2 i pół stopy. Czerwona blizna długa na 5 cm ciągnie się od brwi w górę czoła. Znajdujący się tam ubytek kości czaszki powoduje pulsowanie skóry, której uciśnięcie nie wywołuje bólu. Pamięć i mowa, oraz zdolność do myślenia są takie dobre jak kiedyś. Pacjent twierdzi, że łatwiej się męczy niż przed wypadkiem. Apetyt ma dobry, a czynność jelit uległa normalizacji.

Pacjent wykonywał lżejsze prace policyjne zarówno w obrębie komisariatu, jak i poza nim. W lipcu 1883 r. z powodu trzech napadów padaczkowych pozostawał w łóżku przez 10 dni. W tym czasie powróciły bóle w lewej okolicy czołowej. Napad padaczkowy powtórzył się w grudniu, gdy siadał do stołu celem spożycia kolacji.

Odtąd napady drgawek nie występowały i pacjent mógł wykonywać swoją zwykłą pracę. W czasie ostatnich 2 miesięcy bóle w okolicy czołowej pojawiały się rzadziej i z mniejszą intensywnością. Obecnie odczuwa je dwa lub trzy razy w miesiącu przez okres trzech do czterech godzin.

W dniu 2. marca 1884 r. w miejscu trepanacji utworzyła się przetoka, z której wypływa 5-10 kropli ropy w ciągu 24 godzin.

Podsumowanie - jak uczy nas ten przypadek, nie zalecamy zbyt śmiałego i ryzykownego postępowania w tak trudnej i delikatnej materii jak operacyjne leczenie

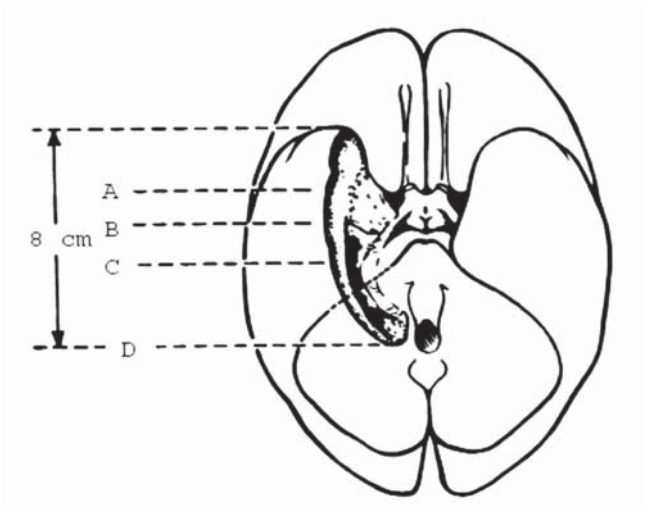
ropnia mózgu. Sądzimy, ze przedstawione w opisanym przypadku postępowanie przekona do zastosowania metod współczesnej chirurgii w leczeniu ropni mózgu. Jednocześnie ten przypadek pozwala odpowiedzieć twierdząco na pytanie: czy jest możliwym pomyślne leczenie ropni mózgu na tych samych zasadach co ropni innych części ciała.

### Odkrycie znaczenia hipokampa – przypadek H.M.

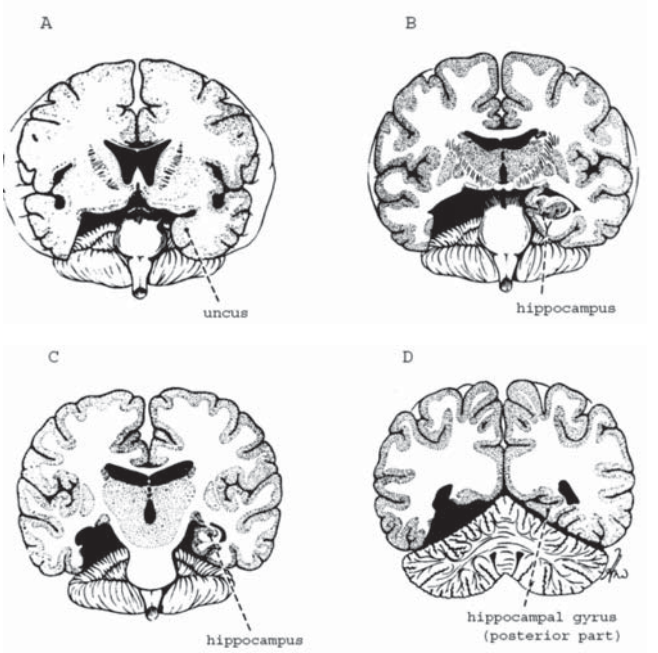
Do historii neurochirurgii przeszedł pacjent Henry M. (H.M.), u którego w 1953 r. dokonano operacyjnego leczenie padaczki. W wyniku obustronnej hipokampektomii rozwinęła się niepamięć. Amnezja H.M. stała się początkiem jego sławy po publikacji w 1957 r. pracy Scoville'a i Milner w Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry: „Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions" (46). Od tego czasu H.M. był badany przez ok. 100 neurochirurgów, neurologów i psychologów początkowo w Montreal Neurological Institute, a od 1966 w Massachusetts Institute of Technology, gdyż jego przypadek stanowił rzadką sposobność poznania i zrozumienia procesów pamięciowych (42). W czasie następnych 40 lat praca Scoville'a i Milner była cytowana 1744 razy (9).

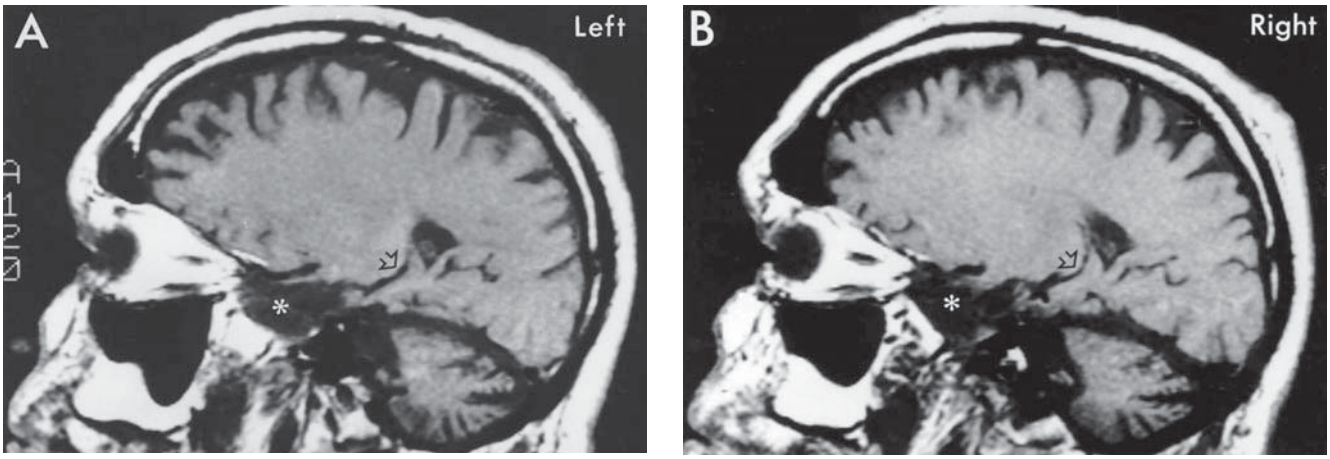
Chory H.M., urodzony w Connecticut, w 1926 r., cierpiał na ograniczone napady padaczkowe od 10 r. ż. (pojawiły się po upadku na rowerze, z utratą przytomności) a napady uogólnione (typowe grand mal) wystąpiły w 16 r. ż. Leczenie farmakologiczne pozostawało nieskuteczne. Po ukończeniu szkoły średniej H.M. pracował jako elektryk. Ze względu na lekooporną padaczkę zdecydowano o wykonaniu nowatorskiej operacji - obustronnej hipokampektomii. W dniu 01.09.1953 r. William Scoville (uczeń Wilder'a Penfield'a) (ryc. 13) wykonał obustronną resekcję przyśrodkowych części płatów skroniowych – obejmującą usunięcie jądra migdałowatego, haka, zakrętu hipokampa (2/3 przedniej części formacji hipokampa) (ryc. 14). W tym czasie nie wiedziano, że taka operacja prowadzi do głębokiego upośledzenia pamięci.

***Rycina 13.*** *William Scoville (1906-1984).*



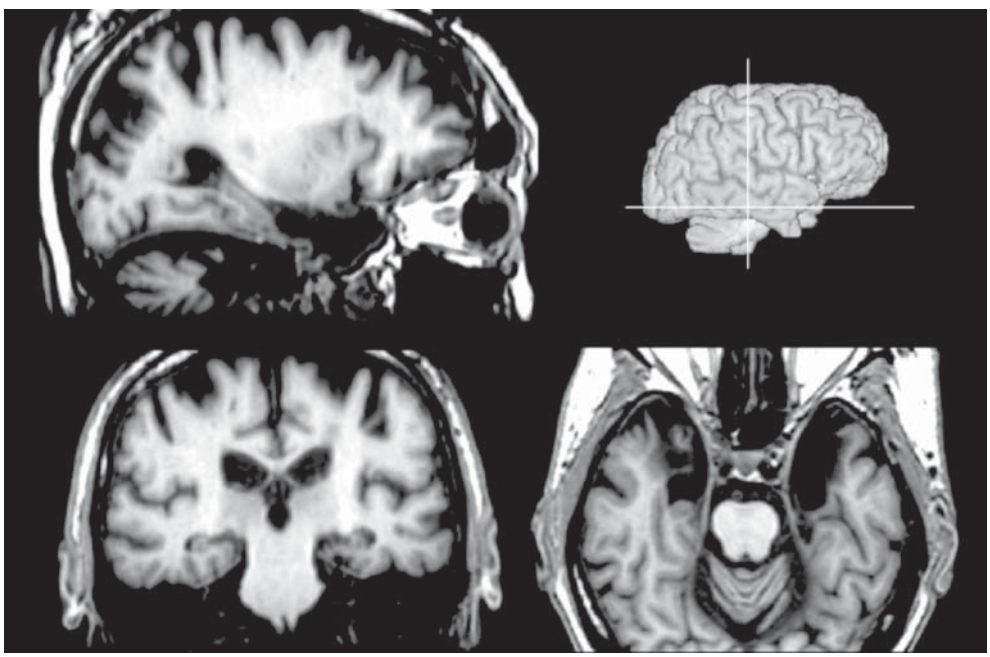

***Rycina 14.*** *Schematy przekrojów czołowych mózgu ilustrujące zakres jednostronnej przyśrodkowej resekcji płata skroniowego; cyt. wg 46.*



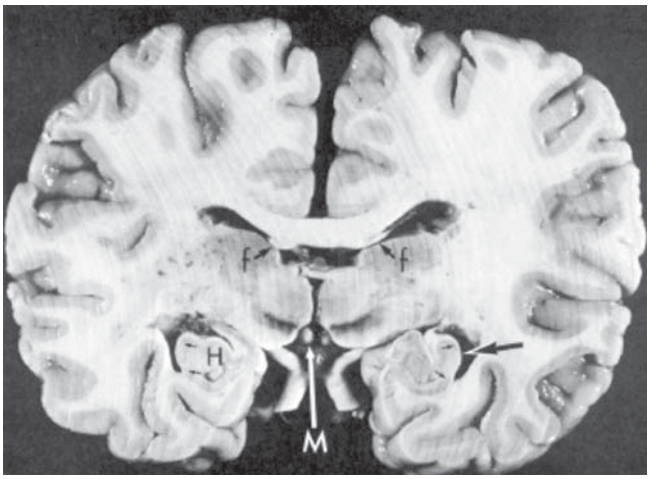



***Rycina 15.*** *Przyp. H.M., w wieku lat 67. Obraz MR w sekwencji T1 - przekroje przystrzałkowe po stronie lewej (A) i prawej (B). Usunięte segmenty przednich części hipokampa oznaczone są obustronnie gwiazdką. Pozostałą część formacji hipokampa wskazuje strzałka. Obustronnie są widoczne 2 cm części zachowanego hipokampa; cyt. wg 8.*

Po zabiegu ustąpiły napady drgawkowe, ale pojawiła się niepamięć w zakresie pamięci świeżej. H.M. posiadał zdolność przypominania sobie tylko tego, co wydarzyło się przed kilku sekundami, natomiast pamiętał wydarzenia sprzed operacji. Milner (35) tak opisała utratę jego pamięci: „Matka pacjenta zauważyła, że codziennie bawi się w układanie tej samej składanki, jednak zupełnie nie nabiera w tym wprawy, że codziennie czyta te same gazety, chociaż nie zna ich treści. Ponadto nie pamięta osób, z którymi zetknął się po operacji. Jego reakcje emocjonalne mogą być w pierwszej chwili bardzo żywe, jednak trwają krótko, ponieważ zapomina o wydarzeniach, które je spowodowały. Doznał dużego wzburzenia, gdy mu zakomunikowano o śmierci wuja, którego bardzo lubił. Jednak wkrótce o tym zapomniał, a później zapytywał wielokrotnie, kiedy go wuj odwiedzi. Gdy mu mówiono, że umarł – reagował za każdym razem podobnym, głębokim załamaniem". Milner zauważyła, że H.M. potrafił zapamiętać, przez okres 15 minut, liczbę trzycyfrową – 584, ponieważ ją w tym czasie stale powtarzał. Ale wystarczyło odwrócić jego uwagę aby zatarła się pamięć tego co czynił wcześniej. Tę krótką pamięć Milner opisał następująco:



***Rycina 16.*** *Przyp. H.M., w wieku lat 72. Obraz MR - gwiazdka oznacza miejsce przecięcia 3 rozpatrywanych płaszczyzn. Na górze po lewej – przekrój strzałkowy, na dole po lewej – przekrój wieńcowy, na dole po prawej – przekrój osiowy. Skróty: CS - sulcus collateralis; EC - cortex entorhinalis; H - hippocampus; L - lewy; PH – zakręt parahipokampalny; R – prawy; cyt. wg 9.*




***Rycina 17.*** *Przekrój mózgu w płaszczyźnie wieńcowej mózgu pacjenta R.B. na wysokości przedniej części formacji hipokampa. Hipokamp (H po stronie lewej, duża strzałka – po prawej) jest względnie prawidłowy z wyjątkiem wyraźnego, obustronnego ścieńczenia obszaru CA1 (obszar ten jest zawarty pomiędzy mniejszymi strzałkami). M – corpus mamillaris, f - fornix; cyt. wg 58.*

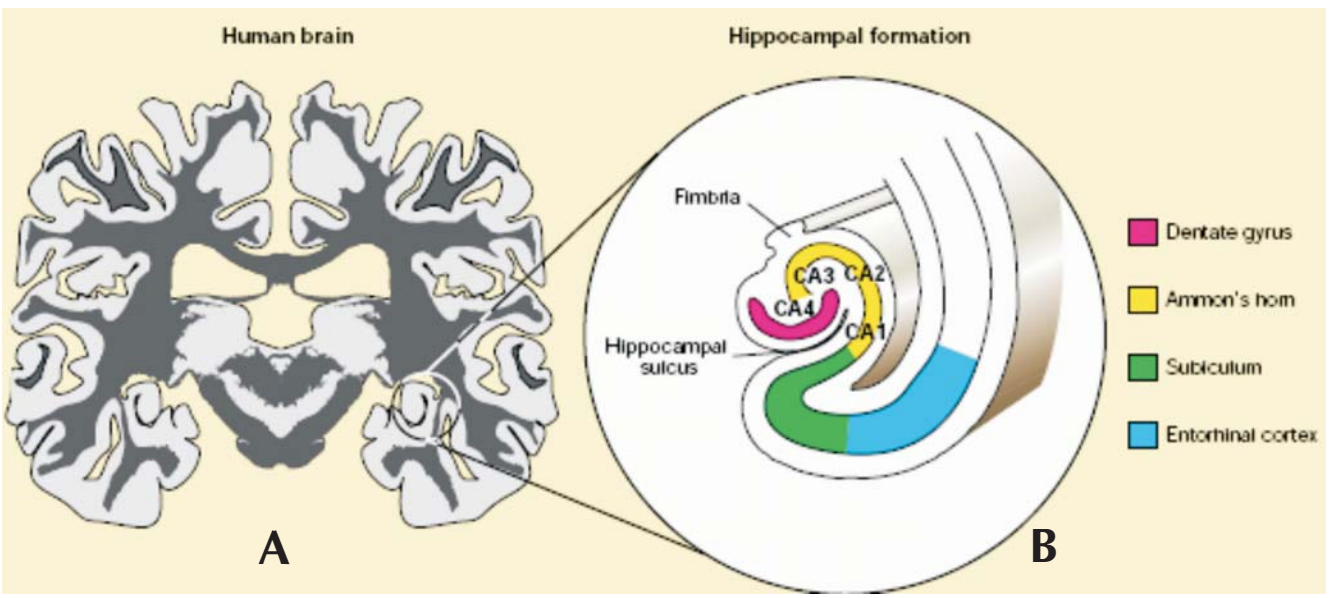
„H.M. potrafi tylko wówczas zachować w pamięci nową informację, jeżeli ją bez przerwy recytuje. Z chwilą, gdy przerwie powtarzanie z powodu innej czynności wymagającej uwagi, zapomina o niej natychmiast. Ponieważ w życiu codziennym przedmioty uwagi stale się zmieniają, taki chory wykazuje objawy stałej niepamięci następowej. Wypowiedzi, jakie H.M. czynił podczas niedawnego badania, dają wyobrażenie czym jest stan amnezji. W przerwie pomiędzy poszczególnymi testami spojrzał nagle na mnie i powiedział lękliwie: 'Zadaję sobie właśnie pytanie, czy nie uczyniłem lub nie powiedziałem czegoś błędnego. Bo w tej chwili wszystko jest dla mnie jasne, ale co działo się przedtem? To właśnie mnie niepokoi. Mam uczucie jakbym zbudził się ze snu i niczego nie potrafię sobie przypomnieć".

U pacjenta wykonano badania rezonansu magnetycznego (MR) mózgu w 1993 r. (ryc. 15) i w 1998 r. (ryc. 16).

Znaczenie pracy Scoville'a i Milner (46) polega na poinformowaniu neurochirurga, że obustronne uszkodzenie przyśrodkowych struktur hipokampa zaburza pamięć świeżą a pamięć ma wyraźne podłoże neuronalne. Praca ta inauguruje cztery dekady badań neurologicznych i psychologicznych pacjenta H. M. (13, 26). Dzięki uzyskanym wynikom badań było możliwe stworzenie zwierzęcego modelu ludzkiej amnezji (1).

Chociaż Scoville wykazał, że obustronne usunięcie hipokampa było przyczyną wystąpienia amnezji to jednak pozostawały wątpliwości co do tego, która część hipokampa jest szczególnie za to odpowiedzialna. Odpowiedź uzyskano gdy Zola-Morgan i wsp. (58) opublikowali w 1986 r. przypadek pacjenta R.B., pracownika poczty. Pacjent ten chorował na dusznicę bolesną i dwukrotnie miał wykonywane „by-passy" serca. Pięć lat przed zgonem, który nastąpił w 57 r. życia z powodu zawału serca, wystąpił udar mózgu, po którym chory stracił pamięć obejmującą również dwa lata przed udarem. Badanie mózgu post mortem (ryc. 17) wykazało obustronne uszkodzenie hipokampa w zakresie pola CA1.

Takie przypadki jak H. M., R. B. ale też inne, pozwoliły na poznanie struktury formacji hipokampa (ryc. 18) (5, 7, 39, 49, 50, 57).




***Rycina 18.*** *Hipokamp. (A) schemat przekroju wieńcowego mózgu z zaznaczeniem umiejscowienia formacji hipokampa; (B) topograficzne przedstawienie stref formacji hipokampa; kolor czerwony – zakręt zębaty, żółty – róg Ammona, zielony – podkładka, niebieski – kora węchowa; cyt wg. 39.*

## Piśmiennictwo


1. *Alvares P., Zola-Morgan S., Squire L.R.:* The animal model of human amnesia: Long-term memory impaired and short-term memory intact. Proc. Nati. Acad. Sci. USA 1994, 91, 5637-5641
2. *Anckarsater H.:* Central nervous changes in social dysfunction: Autism, aggression, and psychopathy. Brain Res. Bull. 2006, 69, 259-265
3. *Anderson S.W., Damasio H., Damasio A.R.:* A neural basis for collecting behaviour in humans. Brain 2005, 128, 201-212
4. *Barker F.G:* Phineas among the phrenologists: the American crowbar case and nineteenth-century theories of cerebral localization. J. Neurosurg. 1995, 82, 672-682
5. *Boling W., Olivier A., Fabinyi G.:* Historical Contributions to the Modern Understanding of Function in the Central Area. Neurosurgery 2002, 50, 1296-1310
6. *Brett G.S.:* An address on Francis Joseph Gall, and the state of medicine at the end of the 18th century. Can Med Assoc J. 1927, 3, 352-355
7. *Channon S., Polkey C.E.:* Memory and temporal lobe surgery: a review. J. Roy. Soc. Med. 1990, 83, 100-103
8. *Corkin S., Amaral D.G., Gonzalez R.G., Johnson K.A., Hyman B.T.:* H. M.'s Medial Temporal Lobe Lesion: Findings from Magnetic Resonance Imaging. J. Neurosci. 1997, 10, 3964-3979
9. *Corkin S.:* What's new with the amnesic patient H.M.? Nature 2002, 3, 153-160
10. *Critchley M.:* Neurology's Debt to F. J. Gall (1758-1828). Br. Med. J. 1965, 2, 775-781
11. *Crumplin M.K.H., Pearce R.:* Beatty's box. Br. Med. J. 2005, 331, 1531-1532
12. *Cushing H:* Intracranial Tumors: Notes Upon a Series of Two Thousand Verified Cases with Surgical-Mortality Percentages Pertaining Thereto. Charles C. Thomas, Springfield, 1932 cyt wg 43
13. *Eccles J.C.:* Mózg ludzki- uczenie się, pamięć, świadomość. Hex. Roche 1979, 3, 1-10
14. *Feldman R.P., Goodrich J.T.:* Psychosurgery: A Historical Overview. Neurosurgery 2001, 3, 647-659
15. *Fenger C., Lee E.W.:* An opening and drainage of abscess cavities in the brain. Illustrated by the case. W: Transactions of the American Surgical Association. Red.: J.E. Myears, Philadelphia, P. Blakiston, Son&Co., 1885, 65-83
16. *Finger S.:* Paul Broca (1824-1880). J Neurol. 2004, 6, 769-770
17. *Glynn I.:* Legacy of a flying tamping iron. Nature 2001, 409, 561-562
18. *Goldstein L.H.:* Neuropsychological investigation of temporal lobe epilepsy. J. Roy. Soc. Med. 1991, 84, 460-465
19. *Goody W.:* Admiral Lord Nelson's Neurological Ilnesses. Proc. Roy. Soc. Med. 1970, 63, 299-300
20. *Greenblatt S.:* Phrenology in the Science and Culture of the 19th Century. Neurosurgery 1995, 4, 790-805
21. *Griffith B.H., Yao J.S.:* A Centennial History of the Chicago Surgical Society. J. Am. Coll. Surg. 2000, 191, 4, 419-434
22. *Haas L.F.:* Phineas Gage and the science of brain localisation. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2001, 71, 761
23. *Hanigan W.C., Sloffer C.:* Nelson's wound: treatment of spinal cord injury in 19th and early 20th century military conflicts. Neurosurg. Focus 2004, 16 (1), 1-13
24. *Harlow JM:* Passage of an iron rod through the head. Bost Med. Surg J 39:389-383, 1848 cyt wg 4
25. *Houser D., Bechara A., Keane M., McCabe K, Smith V.:* Identifying individual differences: An algorithm with application to Phineas Gage. Games Econ. Behav. 2005, 52, 373-385
26. *Kensinger E.A., Piguet O., Krendl A.C., Corkin S.:* Memory for Contextual Details: Effects of Emotion and Aging. Psych. Aging 2005, 2, 241-250
27. *Koenigs M., Young L., Adolphs R., Tranel D., Cushman F., Hauser M., Damasio A.:* Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgements. Nature 2007, 446, 908-911
28. *Longfield-Jones G.M.:* The Case Memory of 'Sir H.M.'. Med. Hist. 1988, 32: 449-460
29. *Lykken D.T.:* Mental energy. Intelligence 2005, 33, 331-335
30. *Macmillan M.:* John Martyn Harlow: „Obscure country physician"? J.Hist. Neurosci. 2001, 10, 149-162
31. *Macmillan M.:* An Odd Kind of Fame: Stories of Phineas Gage. J. Hist. Med. 2001, 56, 192-194
32. *Macmillan M.:* ''I could see, and yet, mon, I could na'see'': William Macewen, the agnosias, and brain surgery. Brain&Cognition 2004, 56, 63-76
33. *Marshall J.C., Fink G.R.:* Cerebral localization, then and now. NeuroImage 2003, 20, S2-S7
34. *Mellinkoff S.M.:* James Lind's legacy to clinical medicine. West. J. Med.1995, 162, 367-369
35. *Milner B.:* Amnesia Following Operation on the Temporal Lobes. W: Amnesia. Red.: C.W.M. Whitty, O.I.Zangwill. Londyn, Buttersworths, 1966, cyt wg 13
36. *Mobbs D., Lau H.C., Jones O.D., Frith C.D.:* Law, Responsibility, and the Brain. PLoS Biol. 2007, 4, 693-700
37. *O'Driscoll K., Leach J.P.:* "No longer Gage": an iron bar through the head. Early observations of personality change after injury to the prefrontal cortex. Br.Med.J. 1998, 317, 1673-1674
38. *O'Keeffe F. M., Murray B., Coen R.F., Dockree P.M., Bellgrove M.A., Garavan H., Lynch T., Robertson I.H.:* Loss of insight in frontotemporal dementia, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy Brain 2007, 130, 753-764
39. *Parkin A.J.:* Human memory: The hippocampus is the key. Curr. Biol. 1996, 6, 1583-1585
40. *Pugh P. D. G.:* Nelson and His Surgeons (Nelson Chirurgiique): Being an Account of the Illnesses and Wounds Sustained by Lord Nelson and of His Relationship with the Surgeons of the Day. Livingstone, Edinburgh, 1968; cyt wg 52
41. *Ratiu P, Talos IF, Haker S, Lieberman D, Everett P.:* The tale of Phineas Gage, digitally remastered. J. Neurotrauma 2004, 5, 637-643
42. *Sagar H.J., Gabrieli D.E., Sullivan E.V., Corkin S.:* Recency and frequency discrimination in the amnestic patient H.M. Brain 1990, 113, 581-602
43. *Salcman M.:* Historical development of surgery for glial tumors. J. Neurooncol. 1999, 42, 195-204
44. *Sanfey A.G., Hastie R., Colvin M.K., Grafman J.:* Phineas gauged: decision-making and the human prefrontal cortex. Neuropsychologia 2003, 41, 1218-1229
45. *Schiller F.:* Early Approaches to Brain Tumors. Legacy. Neurosurgery 1996, 38, 1023-1030
46. *Scoville W.B., Milner B.:* Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1957, 20, 11-21
47. *Shammi P., Stuss D.T.:* Humour appreciation: a role of the right frontal lobe. Brain 1999, 122, 657-666
48. *Singer M., Glynne P.:* Treating Critical Illness: The Importance of First Doing No Harm. PLoS Med. 2005, 2, 497-502
49. *Squire L.R.:* Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. Neurobiol. Learn. Mem. 2004, 82, 171-177

50. *Strange B.A., Fletcher P.C., Henson R.N.A., Friston K.J., Dolan R.J.:* Segregating the functions of human hippocampus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96, 4034–4039

51. *Stone J.L.:* Mark Twain on Phrenology. Neurosurgery 2003, 6, 1414-1417

52. *Sturtz D.L., Rhee P.M., Rich N.M.:* Unique aspects of anticipated shipboard vascular trauma Cardiovasc. Surg. 1998, 4, 337-341

53. *Wang D., El-Masry W.S., Crumplin M., Eisenstein S., Pusey R.J., Meagher T.:* Admiral Lord Nelson's death: known and unknown-a historical review of the anatomy. Spinal CordSpinal Cord 2005, 43(10), 573-576Spinal CordSpinal Cord 2005, 43(10), 573-576Spinal Cord

54. *Watt J.:* Some forgotten contributions of naval surgeons. J.Roy. Soc. Med. 1985, 78, 753-762

55. *White H.:* An Outstanding ISS/SIC Surgeon: William Macewen. World J. Surg. 2003, 27, 509-510

56. *Young K., Saver J.L.:* The Neurology of Narrative. SubStance 2001, 94/95, 72-84

57. *Zola S.M.:* Memory, amnesia and the issue of recovered memory: neurobiological aspects. Clin.Psych.Rev. 1998, 8, 915–932

58. *Zola-Morgan S., Squire L.R., Amaralt G.:* Human Amnesia and the Medial Temporal Region: Enduring Memory Impairment Following a Bilateral Lesion Limited to Field CA1 of the Hippocampus. J. Neurosci. 1986, 10, 2950-2967

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

# Oponiaki tylnego dołu czaszki – wyniki leczenia

## Posterior fossa meningeomas – treatment results

Tomasz Blok[1], Tomasz Majewski[1], Stanisław Nowak[1], Janusz Szymaś[2], Michał Wieloch[1], Włodzimierz Liebert[1], Rafał Piestrzeniewicz[1]

[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**

Oponiaki stanowią niezbyt liczną grupę zmian patologicznych zlokalizowanych podnamiotowo. Z uwagi na bogactwo struktur anatomicznych – nerwowych i naczyniowych zlokalizowanych w obrębie tylnego dołu czaszki mogą stanowić poważne wyzwanie dla neurochirurga. Celem pracy jest prezentacja własnych doświadczeń w leczeniu operacyjnym tych guzów.

W latach 1997-2006 w Katedrze i Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu wykonano 504 zabiegi usunięcia oponiaków zlokalizowanych w obrębie czaszki i kanału kręgowego. Wśród tych chorych było 49 pacjentów w wieku od 27 do 77 lat operowanych z powodu oponiaków podnamiotowych. Guzy najczęściej wyrastały z namiotu (13 przypadków), opony twardej zatoki esowatej (11), piramidy kości skroniowej (10), rzadziej wyrastały z miejsca przejścia zatoki poprzecznej w esowatą (3), zatoki poprzecznej (3), stoku (3), opony pokrywającej półkule móżdżku (3), czy też otworu wielkiego (2) lub spływu zatok (1).

W leczeniu operacyjnym wykorzystano przede wszystkim dojście podpotyliczne boczne (38), jednoczasowe dojście nad i podnamiotowe (5), podpotyliczne pośrodkowe (2) w połączeniu z laminektomią C1 (1), podskroniowe (2) oraz dojście Fukushimy (1). Do oceny radykalności zabiegu wykorzystywano skalę Simpsona. Stopnień I i II uzyskano w 42 przypadkach, III w dwóch, u pięciu chorych oceniono usunięcie na stopień IV i V. W 40 przypadkach uzyskano wynik dobry lub bardzo dobry, w 4 zadowalający, w 2 zły, zaś 3 chorych zmarło we wczesnym okresie pooperacyjnym.

Oponiaki tylnojamowe stanowią niejednorodną grupę guzów o zróżnicowanym przebiegu klinicznym. Radykalne usunięcie guzów bywa trudne do osiągnięcia z uwagi na możliwość przerastania zatok żylnych opony twardej, niszczenia kości podstawy czaszki oraz ograniczeń dostępów operacyjnych, jednakowoż wykorzystanie współczesnych technik operacyjnych w istotny sposób poszerzyło możliwości terapii tych guzów.

**Summary**

Posterior fossa meningeomas are not frequent lesions located subtentorially. Due to riches of neural and vascular structures their removal can be a real challenge. The aim of this study is to present our experience in operative treatment of these lesions.

Between years 1997-2006 there were 504 operations of cranial and spinal meningeomas carried out at the Department of Neurosurgery and Neurotraumatology, Poznan University of Medical Sciences. There were 49 patients among them, where lesions were located subtentorially. The major origin site were tentorium (13 cases), sigmoid sinus (11), petrosal part of temporal bone (10), some of them arised from the point where transverse sinus goes to sigmoid one (3), from transverse sinus (3), clivus (3), dura covering cerebellar hemispheres (3) or foramen magnum (2) and confluens sinuum.

Lateral suboocipital approach was mostly used (38), in some cases one time supra and infra tentorial approach (5) and middle suboccipital approach (2) with C1 laminectomy (1) were used. In some cases subtemporal approach (2) and Fukushima approach (1) were administered. Simpson scale was used to evaluate the removal. Ist and IInd grade removal was achived in 42 cases, III in two, five patients were grade IV and V. The results were good and very good in 40 cases, satisfactory in 4, bad in 2 cases, 3 patients died in early perioperative period.

Posterior fossa meningeomas are not homogenus group of clinically differentiated tumors. Radical removal can be difficuld due to sinuses or bone tumor penetration and surgical approaches limitations, still modern operative techniques that can be applied broadened the possibility of therapy of these tumors.

**Słowa kluczowe:** oponiaki, tylna jama, guz mózgu
**Key words:** meningeomas, posterior fossa, brain tumor

## Wstęp

Oponiaki są drugą co do ilości grupą zmian nowotworowych centralnego układu nerwowego i stanową ponad 1/4 wszystkich pierwotnych guzów mózgu (5). Większość z nich jest zmianami łagodnymi, choć guzy złośliwe stanowią dość istotny odsetek przypadków (5), mogąc być źródłem przerzutów (10). Metodą leczenia z wyboru jest leczenie operacyjne (13), choć nie zawsze bywa skuteczne. Guzy zlokalizowane w obrębie tylnej jamy stanowią szczególne wyzwanie dla operatora z uwagi na bogactwo struktur nerwowych i naczyniowych zajmujących tę stosunkowo niewielką przestrzeń (17).

## Materiał i metody

W latach 1997-2006 operowano 506 chorych z oponiakami CUN (Centralnego Układu Nerwowego). W 49 przypadkach guz zlokalizowany był w obrębie tylnej jamy. Wśród nich było 45 kobiet i 4 mężczyzn, w wieku od 27 do 77 lat (średnia 54,3 ± 10,96). Objawy zgłaszane przez chorych prezentowane w tab. 1 trwały od 2 tygodni do 5 lat. Zgłaszano również pogorszenie wzroku, ból podpotyliczny, ból karku, osłabienie, napad padaczkowy, ograniczenie ruchomości szyi, ból barku, obrzęk twarzy. Objawy neurologiczne stwierdzane w chwili przyjęcia do Kliniki prezentuje tab. 2. Część pacjentów dodatkowo obciążona była nadciśnieniem tętniczym (13), dysfunkcjami kardiologicznymi (4), cukrzycą (3), gruźlicą (2) i, w pojedynczych przypadkach, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, alergią, zaawansowaną miażdżycą, rakiem esicy, patologiczną otyłością, udarem mózgu, zaawansowanymi żylakami KKD, dodatkowo jeden z chorych w dzieciństwie przebył operację guza tylnej jamy z następową radioterapią. Nie zachowały się żadne dokumenty dotyczące tego zabiegu, wobec czego nie można było ustalić szczegółów przebytego leczenia.

Analiza stanu klinicznego, dokumetacji radiologicznej (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) pozwoliły wybrać adekwatne dla pacjentów typy dojścia operacyjnego. W 38 przypadkach zastosowano dojście podpotyliczne boczne, w 5 dojście złożone nad i podnamiotowe, u 2 chorych wykonano dojście podpotylicze środkowe, kolejnych 2 chorych operowano drogą podskroniową. W pojedynczych przypadkach użyto dojścia podpotylicznego pośrodkowego z laminektomią C1 oraz dojścia typu Fukushimy (przedesowate zabłędnikowe przeznamiotowe).

**Tabela 1.**

| Zgłaszane objawy | Ilość chorych |
|---|---|
| bóle głowy | 27 |
| zaburzenia równowagi | 26 |
| zawroty głowy | 21 |
| nudności, wymioty | 10 |
| niedosłuch | 8 |
| niedowład kończyn | 6 |
| szumy uszne | 6 |
| zaburzenia koordynacji | 4 |
| zaburzenia świadomości | 4 |
| bóle twarzy | 4 |
| drżenia kończyn | 3 |
| drętwienie kończyn | 2 |
| bóle gardła i ucha | 2 |
| niedoczulica twarzy | 2 |
| zaburzenia pola widzenia | 2 |
| dwojenie | 2 |
| trudności z połykaniem | 2 |

## Wyniki

Śródoperacyjnie stwierdzono, że punktem wyjścia nowotworu były zatoki opony twardej (18 chorych), namiot móżdżku (13), opona piramidy (10), opona nad sklepistością półkul (3), opona stoku (3), opona otworu wielkiego (2). Ocenę radykalności zabiegu dokonano na podstawie skali Simpson'a. W 42 przypadkach uzyska-

**Tabela 2.**

| Zgłaszane objawy | Ilość chorych |
|---|---|
| zespół móżdżkowy | 32 |
| uszkodzenie nn czaszkowych | 17 |
| ciasnota śródczaszkowa | 10 |
| niedowład kończyn | 5 |
| bez objawów klicznych | 4 |
| ataksja tylnosznurowa | 3 |
| niedowidzenie, ograniczenie ruchomości szyi, zaburzenia czucia tułowia | pojedyncze przypadki |

no pełne usunięcie guza (stopień 1 – 7, stopień 2 – 35). Częściowe usunięcie wykonano w 4 przypadkach (stopień 3 – 2, stopień 4 -2). Poszerzoną biopsję zastosowano u 3 chorych (stopień 5). Ocenę wczesnych wyników leczenia oparto o skalę GOS. Bardzo dobre i dobre wyniki leczenia uzyskano u 40 chorych (odpowiednio 21 i 19), zadowalające u 4, złe u 2. Trzech pacjentów zmarło. Wszystkie zgony nastąpiły w wyniku powikłań krwotocznych. W dwóch przypadkach doszło do powstania krwiaka w loży po guzie (ryc. 1), w jednym z nich rozwinęło się ostre wodogłowie, które pomimo zastosowania drenażu zewnętrznego doprowadziło do zgonu. Trzeci przypadek przebiegał bardzo dramatycznie z krwawieniem do dna komory czwartej, etiologii którego nie wyjaśniono.

Powikłania pooperacyjne obserwowane w grupie chorych dotyczyły zarówno narastania istniejących objawów jak i pojawienia się nowych. U dwóch chorych obserwowano istotne narośnięcie zespołu móżdżkowego. Pośród nowych objawów dominowało uszkodzenie nerwów czaszkowych - niedowład n. VI - 1, VII - 1 oraz VI i VII – 2), zespół móżdżkowy (2), zespół opuszkowy (1), niewydolność oddechowa (2). Dodatkowo stwierdzonym powikłaniem było wystąpienie krwiaka w loży, po usunięciu którego objawy kliniczne ustąpiły. Większość powikłań pooperacyjnych miała charakter przemijający.

Tab. 3 prezentuje wyniki badań histologicznych.

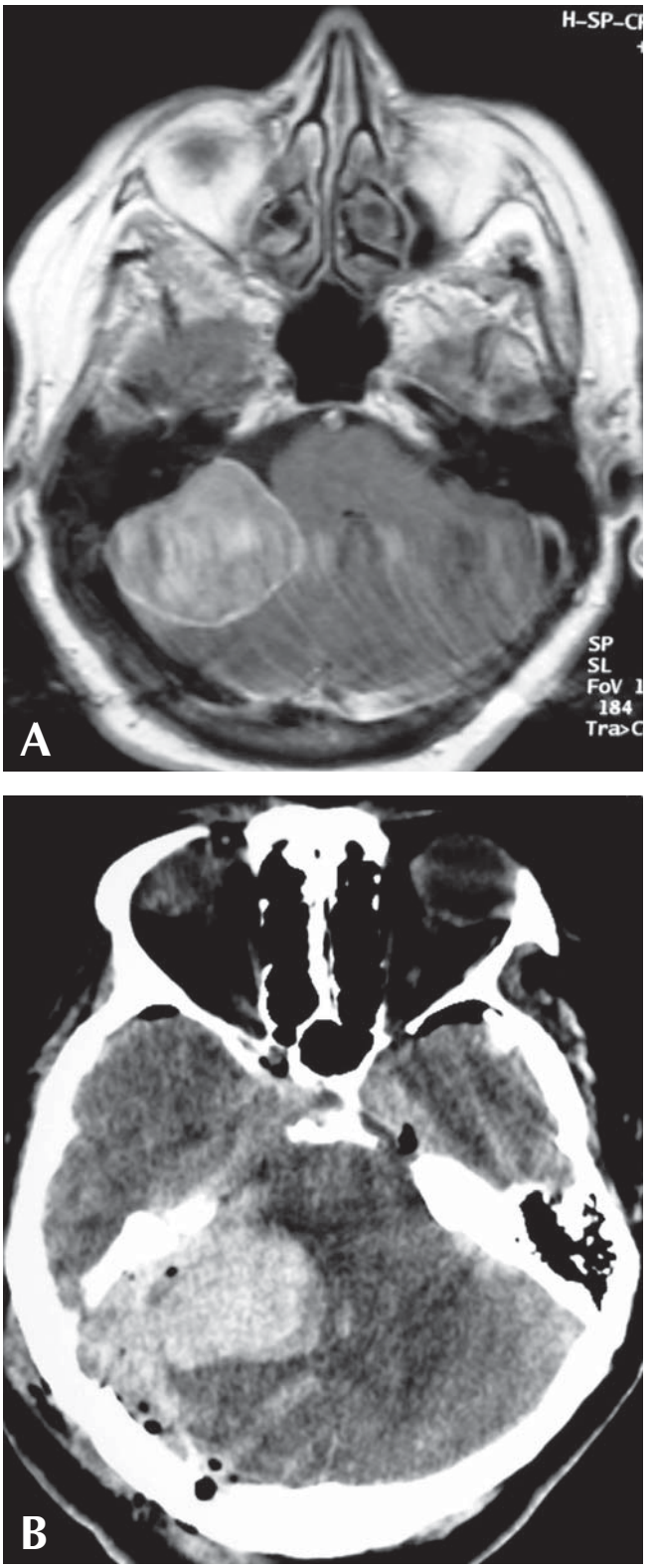
Dwie chore wymagały reoperacji. Jedna z nich miała guza wychodzącego ze spływu zatok, który był operowany w sumie trzy razy, zaś druga miała guza przerastającego namiot móżdżku, penetrującego aż do żyły Galena (operowana 2x).

## Dyskusja

Brak dobrego modelu doświadczalnego rozwoju oponiaków (6) w istotny sposób utrudnia badania zarówno

**Tabela 3.**

| Wynik badania histopatologicznego | Ilość chorych |
|---|---|
| meningeoma fibrosum | 25 |
| meningeoma meningotheliale | 8 |
| meningeoma transitionale | 5 |
| meningotheliale partim psammomatosum | 3 |
| meningeoma psammomatosum | 2 |
| meningeoma meningotheliale partim metaplasticum | 1 |
| meningeoma transitionale partim metaplasticum | 1 |
| bez dalszego różnicowania | 4 |

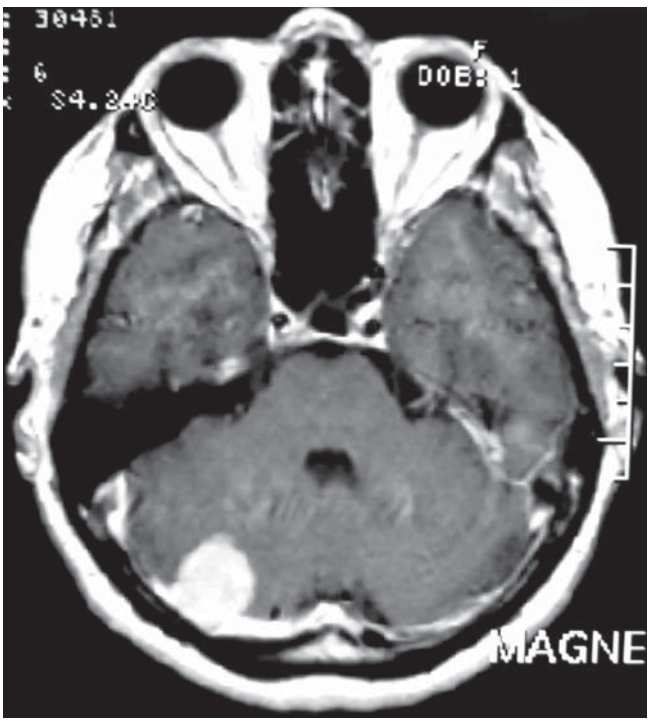



***Rycina 1 A, B.*** *Chora lat 68, z niedowładem połowiczym od 2 tygodni, oponiak wychodzący z opony piramidy, powodujący jej destrukcję, dojście podpotyliczne, Simpson 2, reoperowana z powodu krwiaka w loży guza, GOS 1.*

nad przyczyną powstania tego nowotworu, jak i sposobami leczenia. Czynnikami mającymi wpływ na rozwój oponiaków są bez wątpienia mutacje genu NF2 i delecje chromosomu 22q (23). Większy odsetek oponiaków spotyka się u kobiet i osób poddanych napromieniowaniu (4). Postulowany wpływ wysokich częstotliwości radiowych na rozwój oponików nie znalazł potwierdzenia w badaniach klinicznych (15) podobnie jak przebycie urazu czaszkowo-mózgowego. Jeden przypadek oponiaka z naszego materiału klinicznego mógłby spełniać kryteria wystąpienia po napromieniowaniu, niestety brak jakiejkolwiek dokumentacji leczenia uniemożliwia dokonanie weryfikacji.

Objawy kliniczne zgłaszane przez chorych, jak i badane przez lekarzy, odpowiadały tym podawanym w piśmiennictwie (17, 30). W grupie badanej obserwowano zaskakująco wysoki odsetek kobiet, niespotykany w piśmiennictwie.

Z uwagi na zaawansowane stadium choroby w wielu przypadkach nie można było zakwalifikować poszczególnych oponiaków w zależności od lokalizacji, tak jak jest to w piśmiennictwie (1, 19). Część guzów bowiem swoją objętością pokrywała zarówno sklepistość półkul móżdżku, namiot lub też okolice kąta mostowo-móżdżkowego, stok, piramidę a nawet otwór wielki. Zdecydowaliśmy się przedstawić miejsce przyczepu guza, jako element podlegający nie indywidualnym odczuciom odczytującego zdjęcie lecz poddający się weryfikacji śródoperacyjnej. Nie obserwowaliśmy w obrębie tylnej jamy guzów bez uchwytnego przyczepu oponowego (33).




***Rycina 2.*** *Chora lat 47 zgłaszająca zawroty głowy i zaburzenia równowagi od 4 lat, w badaniu klinicznym bez odchyleń, dojście nad i podnamiotowe z wycięciem zatoki poprzecznej, Simpson 1, GOS 5.*

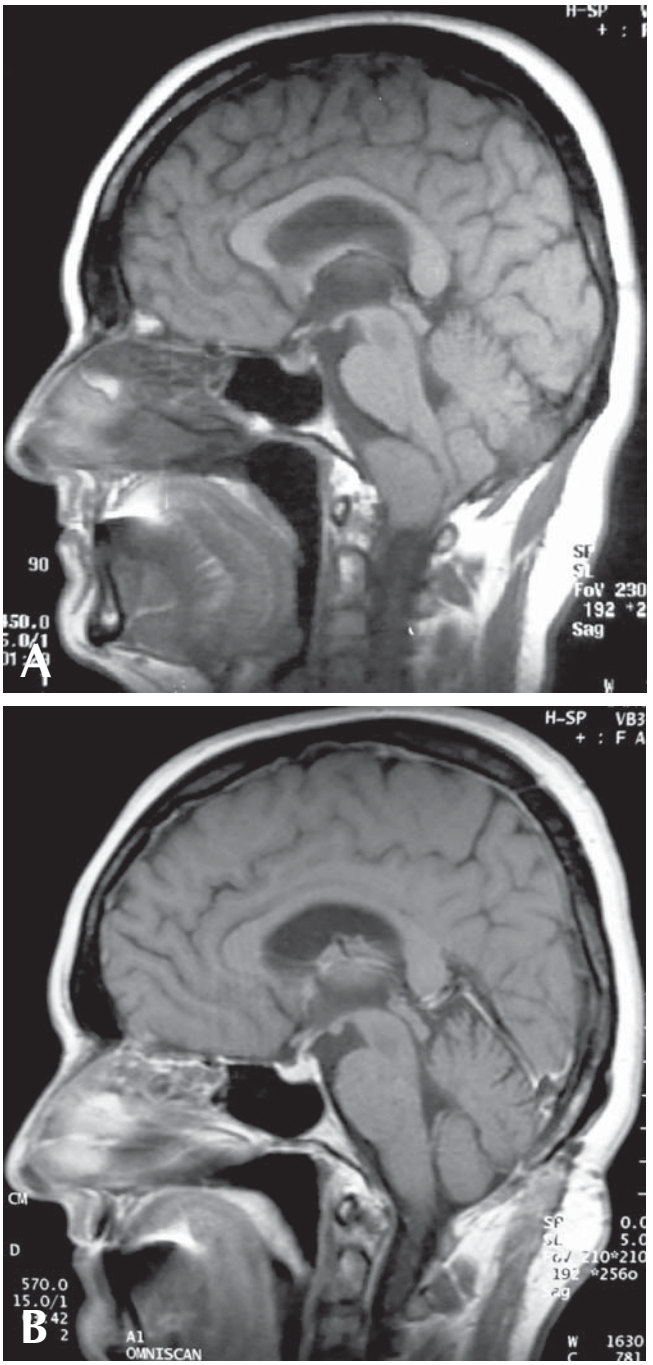
Elementem przygotowującym do zabiegu operacyjnego może być embolizacja wewątrznaczyniowa, nosząca w sobie małe ryzyko powikłań, a w wybranych przypadkach istotnie zmieniająca przebieg zabiegu operacyjnego (18). W jednym przypadku zastosowaliśmy embolizację przed leczeniem radykalnym, nie obserwując powikłań związanych z tą procedurą.

Leczenie operacyjne uznawane jest za metodę z wyboru (9, 13). Warto pamiętać, że radykalne resekcje winne być zarezerowowane dla wybranej grupy chorych (ryc. 2). W sytuacji gdy wypreparowanie guza z pajęczynówki zbiorników okolicy pnia mózgu jest trudne, lub gdy guz jest ściśle związany z naczyniami oraz w sytuacji przerastania ściany zatok żylnych subtotalna resekcja z obserwacją kliniczną i ewentualną radioterapią wydają się być bezpieczniejsze dla chorych (3, 7, 17). Lokalizacja guza w okolicach szczególnie wrażliwych na uszkodzenie i o trudnym dostępie może wymagać stosowania właśnie takiej, nieco zachowawczej metody. Zabiegi pełnego usunięcia winno się rezerwować dla guzów małych i średnich, młodszych pacjentów, w dobrym stanie ogólnym (27). W przypadkach, gdy dojdzie do uszkodzenia zatok żylnych winno się dążyć do odtworzenia ich ciągłości (29), bowiem prawidłowy odpływ stanowi jeden z elementów udanego zabiegu operacyjnego. Pełne usunięcie guza z zachowaniem właściwego marginesu bezpieczeństwa zapewnić mogą nowoczesne techniki diagnostyczne i operacyjne, takie jak pozytronowa tomografia emisyjna (26), fluoroskopia śródoperacyjna (12), neuronawigacja (14).

Publikowane raporty o skuteczności radiochirurgii i radioterapii w kontrolowaniu oponiaków, zarówno tych które odrastają jak i pozostawionych „nieoperacyjnych" fragmentów, napawają optymizmem (11, 13, 20, 21, 22). Nie wolno jednak zapominać, że nie zawsze mamy do czynienia z satysfakcjonującymi wynikami, a okres obserwacji naświetlanych guzów musi być bardzo długi (8).

Wśród naszych pacjentów znajdowali się tacy, u których w momencie przyjęcia nie obserwowano objawów klinicznych. Aktualne zalecenia terapeutyczne wskazują na celowość prowadzenia długotrwałej obserwacji (32), warto jednak pamiętać, że pierwotnie chorzy ci mieli dolegliwości, a do Kliniki trafiali po wdrożonym leczeniu na oddziałach neurologii.

Stwierdzane przez nas powikłania pooperacyjne są doskonale udokumentowane w literaturze (17, 19). Duży postęp w technice operacyjnej (19) istotnie zmniejszył ilość zgonów i następstw neurologicznych. W wyselekcjonowanych grupach chorych nie obserwuje się już po-




***Rycina 3 A, B.*** *Chora lat 50, objawy od 2 lat: zaburzenia równowagi, trudności w połykaniu, ból karku, ograniczenie ruchomości szyi, niedowład n. VII. Dojście podpotyliczne środkowe z laminektomią C1, Simpson 2, GOS 4.*

wikłań śmiertelnych (30), większość raportów klinicznych donosi jednak o kilkuprocentowej śmiertelności (17, 24). Pojawienie się krwiaka tylnej jamy wraz z towarzyszącym mu wzrostem ciasnoty śródczaszkowej może być początkowo trudne do wykrycia, szczególnie w przypadku chorych utrzymywanych w sedacji. Klasyczne monitorowanie ciśnienia wewnątrzczaszkowego (nadnamiotowe) może nie dawać adekwatnych informacji o ciasnocie tylnojamowej, wyprzedza ona bowiem zmiany ciśnienia nadnamiotowego co najmiej o kilka godzin (25).

Najczęściej stosowanym przez nas dojściem operacyjnym było dojście podpotyliczne zazatokowe (podpotyliczne boczne). Warto pamiętać o jego mankamentach i możliwościach które oferują pozostałe dojścia operacyjne, cechując się odmiennością dotarcia do guza, innymi powikłaniami pooperacyjnymi zdecydowanie jednak ubogacając arsenał zabiegów operacyjnych możliwych do wykonania w guzach tylnej jamy czaszki (2, 3, 28) (ryc. 3).

Przyszłość leczenia oponiaków tylnej jamy czaszki obejmować będzie leczenie chirurgiczne uzupełniane o inne techniki terapii obejmujące chemioterapię, antagonistów receptorów, anatgonistów czynników wzrostowych i innych (31). Szczegółowa analiza molekularna nowotworów pozwoli dobierać leczenie w oparciu o charakterystyczne cechy guza, indywidualne w każdym przypadku – z takimi próbami leczenia można się już spotkać w literaturze (16).

## Wnioski

1. Oponiaki podnamiotowe stanowią 9,7% wszystkich oponiaków OUN – materiał własny
2. Stwierdza się znaczącą przewagę występowania u kobiet (11.2-1) – materiał własny
3. Cechują się długotrwałym przebiegiem klinicznym z przewagą niecharakterystycznych objawów utrudniających rozpoznanie
4. W przeważającej części przypadków dostępne są z najczęściej stosowanych dojść operacyjnych
5. Cechują się stosunkowo niewielkim odsetkiem odrostów.

## Piśmiennictwo

1. *Al-Mefty O., Origitano T.C.:* Meningiomas w „Principles of Neurosurgery", editor Rengechery S. R. Wilkins, 1994, Chapter 28, Mosby-Yeur Book Europe
2. *Alliez J.R., Pellet W., Roche P.H.:* Value of retrolabyrinthine approach for surgical resection of meningiomas inserted around the lateral sinus between the transverse and sigmoid parts. Neurochirurgie 2006, 52(5), 419-31
3. *Bassiouni H., Ntoukas V., Asgari S., Sandalcioglu E.I., Stolke D., Seifert V.:* Foramen magnum meningiomas: clinical outcome after microsurgical resection via a posterolateral suboccipital retrocondylar approach. Neurosurgery 2006, 59(6), 1177-85
4. *Black P.M.:* Meningiomas. Neurosurgery 1993, 32(4), 643-57
5. *Bruna J., Brell M., Ferrer I., Gimenez-Bonafe P., Tortosa A.:* Ki-67 proliferative index predicts clinical outcome in patients with atypical or anaplastic meningioma. Neuropathology 2007, 7(2), 114-20
6. *Cargioli T.G., Ugur H.C., Ramakrishna N., Chan J., Black P.M., Carroll R.S.:* Establishment of an in vivo meningioma model with human telomerase reverse transcriptase. Neurosurgery 2007, 60(4), 750-9

7. *Colli B.O., Carlotti C.G. Jr, Assirati J.A. Jr, Dos Santos M.B., Neder L., Dos Santos A.C.:* Parasagittal meningiomas: follow-up review. Surg. Neurol. 2006, 66 Suppl 3, S20-7
8. *Couldwell W.T., Cole C.D., Al-Mefty O.:* Patterns of skull base meningioma progression after failed radiosurgery. J. Neurosurg. 2007, 106(1), 30-5
9. *Cudlip S.A., Wilkins P.R., Johnston F.G., Moore A.J., Marsh H.T., Bell B.A.:* Posterior fossa meningiomas: surgical experience in 52 cases. Acta Neurochir. (Wien). 1998, 140(10), 1007-12
10. *Fabi A., Nuzzo C., Vidiri A., Ciccarese M., Felici A., Cattani F., Cognetti F.:* Bone and lung metastases from intracranial meningioma. Anticancer Res. 2006, 26(5B), 3835-7
11. *Henzel M., Gross M.W., Hamm K., Surber G., Kleinert G., Failing T., Strassmann G., Engenhart-Cabillic R.:* Significant tumor volume reduction of meningiomas after stereotactic radiotherapy: results of a prospective multicenter study. Neurosurgery 2006, 59(6), 1188-94
12. *Kajimoto Y., Kuroiwa T., Miyatake S., Ichioka T., Miyashita M., Tanaka H., Tsuji M.:* Use of 5-aminolevulinic acid in fluorescence-guided resection of meningioma with high risk of recurrence. Case report. J. Neurosurg. 2007, 106(6), 1070-4
13. *Kalamarides M., Goutagny S.:* Meningiomas. Rev. Prat. 2006, 31, 56(16), 1792-8
14. *Keskil S., Bademci G., Goksel M.:* Tracing the dural tail with image-guided surgery. Minim. Invasive Neurosurg. 2006, 49(6), 357-8
15. *Klaeboe L., Blaasaas K.G., Tynes T.:* Use of mobile phones in Norway and risk of intracranial tumours. Eur. J. Cancer Prev. 2007, 16(2), 158-64
16. *Kunishio K., Kobayashi K., Kagawa M., Makabe T., Matsumoto A., Matsumoto Y.:* A case of malignant meningioma treated by individual adjuvant chemotherapy based on the mRNA expression of drug-resistance gene. Gan To Kagaku Ryoho 2007, 34(2), 265-8
17. *Lobato R.D., Gonzaaez P., Alday R., Ramos A., Lagares A., Alen J.F., Palomino J.C., Miranda P., Perez-Nunez A., Arrese I.:* Meningiomas of the basal posterior fossa. Surgical experience in 80 cases. Neurocirugia (Astur). 2004, 15(6), 525-42
18. *Manelfe C., Lasjaunias P., Ruscalleda J.:* Preoperative embolization of intracranial meningiomas. AJNR Am. J. Neuroradiol. 1986, 7(5), 963-72.
19. *Martinez R., Vaquero J., Areitio E., Bravo G.:* Meningiomas of the posterior fossa. Surg. Neurol. 1983, 19(3), 237-43
20. *Mattozo C.A., De Salles A.A., Klement I.A., Gorgulho A., McArthur D., Ford J.M., Agazaryan N., Kelly D.F., Selch M.T.:* Stereotactic radiation treatment for recurrent nonbenign meningiomas. J. Neurosurg. 2007, 106(5), 846-54
21. *Milker-Zabel S., Zabel-du Bois A., Huber P., Schlegel W., Debus J.:* Fractionated stereotactic radiation therapy in the management of benign cavernous sinus meningiomas : long-term experience and review of the literature. Strahlenther Onkol. 2006, 182(11), 635-40
22. *Mindermann T., de Rougemont O.:* The significance of tumor location for Gamma Knife treatment of meningiomas. Stereotact. Funct. Neurosurg. 2004, 82(4), 194-5
23. *Riemenschneider M.J., Perry A., Reifenberger G.:* Histological classification and molecular genetics of meningiomas. Lancet Neurol. 2006, 5(12), 1045-54
24. *Roberti F., Sekhar L.N., Kalavakonda C., Wright D.C.:* Posterior fossa meningiomas: surgical experience in 161 cases. Surg. Neurol. 2001, 56(1), 8-20
25. *Rosenwasser R.H., Kleiner L.I., Krzeminski J.P., Buchheit W.A.:* Intracranial pressure monitoring in the posterior fossa: a preliminary report. J. Neurosurg. 1989, 71(4), 503-5
26. *Rutten I., Cabay J.E., Withofs N., Lemaire C., Aerts J., Baart V., Hustinx R.:* PET/CT of skull base meningiomas using 2-18F-fluoro-L-tyrosine: initial report. J. Nucl. Med. 2007, 48(5), 720-5
27. *Tasic G., Jovanovic V., Radulovic D., Djurovic B., Piscevic I., Nikolic I., Janicijevic M.:* Clinical characteristics and results of surgical treatment of petroclival meningioma. Srp. Arh. Celok Lek. 2006, 134(5-6), 183-6
28. *Shen T., Friedman R.A., Brackmann D.E., Slattery W.H. 3rd, Hitselberger W.E., Schwartz M.S., Fisher L.:* The evolution of surgical approaches for posterior fossa meningiomas. Otol. Neurotol. 2004, 25(3), 394-7
29. *Sindou M.P., Alvernia J.E.:* Results of attempted radical tumor removal and venous repair in 100 consecutive meningiomas involving the major dural sinuses. J. Neurosurg. 2006, 105(4), 514-25
30. *Symon L., Pell M., Singh L.:* Surgical management of posterior cranial fossa meningiomas. Br. J. Neurosurg. 1993, 7(6), 599-609
31. *Wen P.Y., Drappatz J.:* Novel therapies for meningiomas. Expert. Rev. Neurother. 2006, 6(10), 1447-64
32. *Yano S., Kuratsu J. Kumamoto Brain Tumor Research Group.:* Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. J. Neurosurg. 2006, 105(4), 538-43
33. *Zhang J., Chi L.Y., Meng B., Li F., Zhu S.G.:* Meningioma without dural attachment: case report, classification, and review of the literature. Surg. Neurol. 2007, 67(5), 535-9

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

# Wewnątrznaczyniowa embolizacja oponiaków wewnątrzczaszkowych jako wstępny etap leczenia operacyjnego

## Preoperative endovascular embolization of intracranial meningeiomas

Robert Juszkat[1,2], Stanisław Nowak[1], Bartłomiej Kopaczewski[1], Tomasz Blok[1], Jakub Moskal[1], Włodzimierz Paprzycki[2]

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

[2] *z Zakładu Neuroradiologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu kierownik: prof. UM dr Włodzimierz Paprzycki*

**Streszczenie**

Cząstki alkoholu poliwinylowego (PVA) wykorzystywane są w procedurze wewnątrznaczyniowej embolizacji naczyń odżywiających guzów mózgu. Autorzy przedstawiają doświadczenia własne z użyciem PVA do wstępnej embolizacji oponiaków wewnątrzczaszkowych leczonych operacyjnie w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM w Poznaniu.

**Summary**

Polyvinyl alcohol particles (PVA) are used in the endovascular embolization of vessels vascularizating brain tumors. Authors present their own experience in operative treatment with preoperative embolization of meningiomas using PVA particles in the Department of Neurosurgery and Neurotraumatology Karol Marcinkowski Medical University in Poznań.

**Słowa kluczowe:** oponiaki, przedoperacyjna embolizacja, cząstki PVA

**Key words:** meningiomas, preoperative embolization, PVA particles

### Wstęp

Oponiaki są najczęściej spotykanymi łagodnymi guzami wewnątrzczaszkowymi. Częstość występowania tych guzów oceniana jest na poziomie 13-19% wszystkich guzów wewnątrzczaszkowych (Cushing, Youmans) (11). Oponiaki są guzami bardzo dobrze unaczynionymi, z obecnością dodatkowych naczyń patologicznych. Z uwagi na powolny, bezobjawowy wzrost chorzy zgłaszają się do leczenia neurochirurgicznego zwykle w czwartej-piątej dekadzie życia z guzami o dużych rozmiarach, co sprawia, że ryzyko operacyjne związane z wiekiem chorego, obciążeniami chorobowymi, wielkością guza i obecnością układu naczyń patologicznych jest wysokie. Z uwagi na łagodny charakter histopatologiczny znaczącej większości oponiaków leczenie operacyjne daje pacjentowi szanse na całkowite wyleczenie (11). Dlatego w planowaniu przedoperacyjnym, aby ograniczyć ryzyko dużego krwawienia śródoperacyjnego, diagnostykę obrazową uzupełnia się o badania naczyniowe, które dają możliwość dokładnej oceny naczyń odżywiających guza i stosunku do sąsiadujących dużych naczyń tętniczych i żylnych. Angiografia naczyń mózgowych pozwala na dokładne ustalenie naczyń zaopatrujących oponiaka, ich średnicy i wielkości przepływu krwi przez guza, co umożliwia odpowiedni wybór materiału do wypełnienia układu naczyń patologicznych i ma wpływ na skuteczność embolizacji jako wstępnego etapu leczenia operacyjnego.

Poniżej przedstawiamy wyniki leczenia operacyjnego wybranych chorych operowanych z powodu oponiaków, u których wykonano przedoperacyjną embolizację i wyłączenie z krążenia naczyń odżywiających guza przy pomocy cząstek alkoholu poliwinylowego.

### Materiał i metoda

Materiał obejmuje 7 chorych hospitalizowanych w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM w Poznaniu w okresie od stycznia do października 2007 r.,

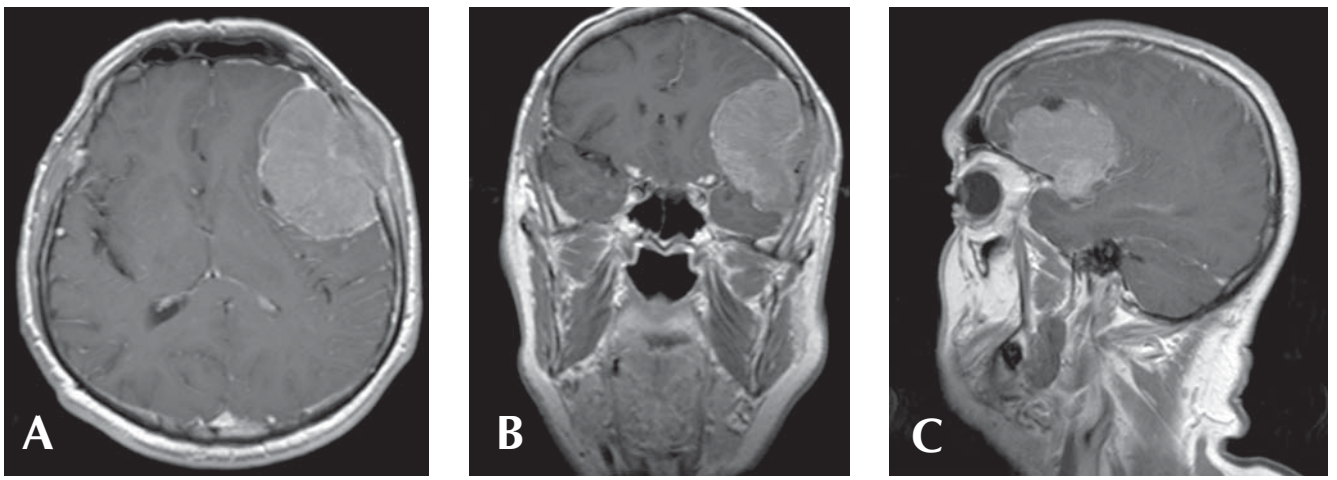
leczonych metodą wewnątrznaczyniowej przedoperacyjnej embolizacji oponiaków wewnątrzczaszkowych z wykorzystaniem alkoholu poliwinylowego o wielkości cząstek od 300μm do 500μm.

Wśród analizowanych chorych było 5 kobiet (71,4%) i 2 mężczyzn (28,6%), wiek chorych wahał się od 49 do 74 lat, średnia wieku wynosiła 64,3 lat. Neurologiczne objawy ubytkowe w postaci niedowładu połowiczego i zaburzeń mowy były przyczyną do wykonania diagnostyki obrazowej u czworga chorych (badanie tomografii komputerowej głowy ze środkiem cieniującym). Dwie chore zgłaszały bóle głowy, zaburzenia równowagi, co było podstawą do wykonania badania tomografii komputerowej głowy. U jednego chorego ze ślepotą obuoczną od około 10 lat diagnostykę obrazową – badanie MR głowy – wykonano „rutynowo w przebiegu schorzenia podstawowego". U pozostałych sześciorga chorych diagnostykę obrazową poszerzono o badanie rezonansu magnetycznego uściślając wielkość i lokalizację guza (ryc. 1A, 1B, 1C).

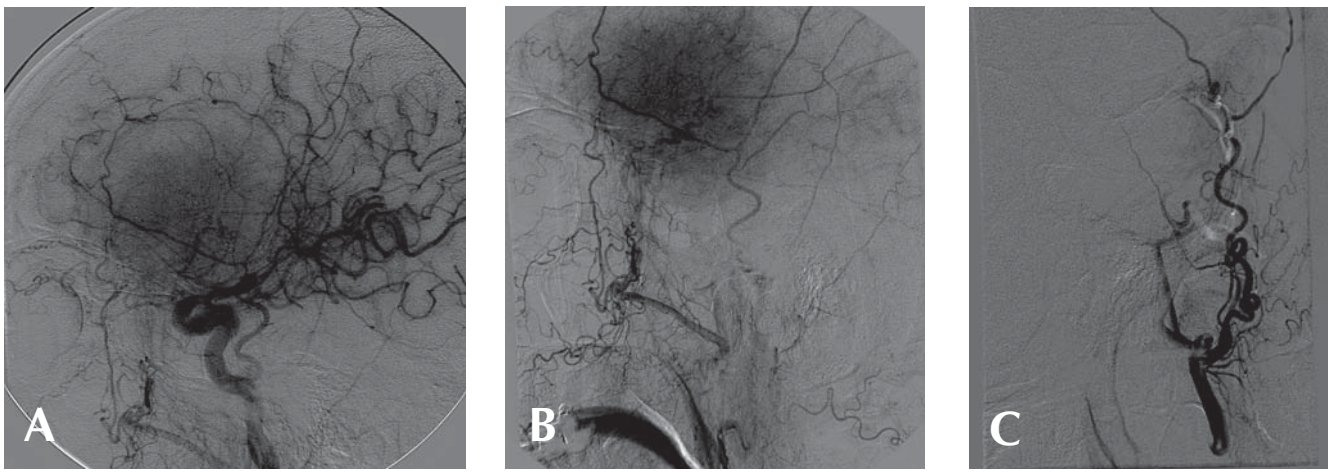
Wymiary guzów były oznaczane na podstawie badań obrazowych, największe wymiary poszczególnych guzów wynosiły od 34mm do 88mm, co stanowiło średnio 64,43mm. Guzy umiejscowione były: nadnamiotowo, związane z podstawą czaszki 5 (71,4%), z czego 4 (57,1%) zlokalizowane w obrębie środkowego dołu czaszki, a jeden (14,3%) w obrębie przedniego dołu czaszki; dwa (28,6%) położone były przystrzałkowo. Po stronie lewej zlokalizowane były 4 (57,1%), po stronie prawej 2 (28,6%), pośrodkowo 1 (14,3%).

Badanie naczyniowe DSA śródtętnicze wykonywano aparatem firmy Philips Alura z dojścia przezudowego selektywnie cewnikując tętnice szyjne wewnętrzne oraz tętnice kręgowe. Ocenę naczyń zaopatrujących guza dokonywano na podstawie angiografii wykonywanych w różnych projekcjach (ryc. 2A, 2B, 2C).

Zabiegi embolizacyjne wykonano z dostępu udowego, metodą Seldingera. Tętnicę szyjną wewnętrzną lub tętnicę kręgową cewnikowano selektywnie za pomocą cewnika




***Rycina 1.*** *Badanie rezonansu magnetycznego głowy wykonane w projekcjach poprzecznej, czołowej i strzałkowej (A, B, C).*




***Rycina 2.*** *Selektywne badanie DSA tętnicy szyjnej wewnętrznej w różnych projekcjach (A i B); stan po embolizacji naczyń patologicznych guza (C).*

prowadzącego 6F Casasco firmy Balt. Naczynia odżywiające guza cewnikowano za pomocą mikroprowadnika 0,007 lub 0,009 SOR oraz mikrocewnika Vasco 10+ firmy Balt. Jako materiału embolizującego użyto cząstki alkoholu poliwinylowego o wielkości cząstek 300μm u wszystkich chorych, w jednym przypadku z uwagi na średnicę naczyń uzupełniono cząstkami PVA o średnicy 500μm.

Całkowite wypełnienie łożyska naczyniowego guza i radiologiczne wyłączenie z krążenia uzyskano w 6 przypadkach (85,7%), u jednej chorej (14,3%) uzyskano wypełnienie łożyska naczyniowego w przedziale 90-95% (ryc. 3A, 3B).

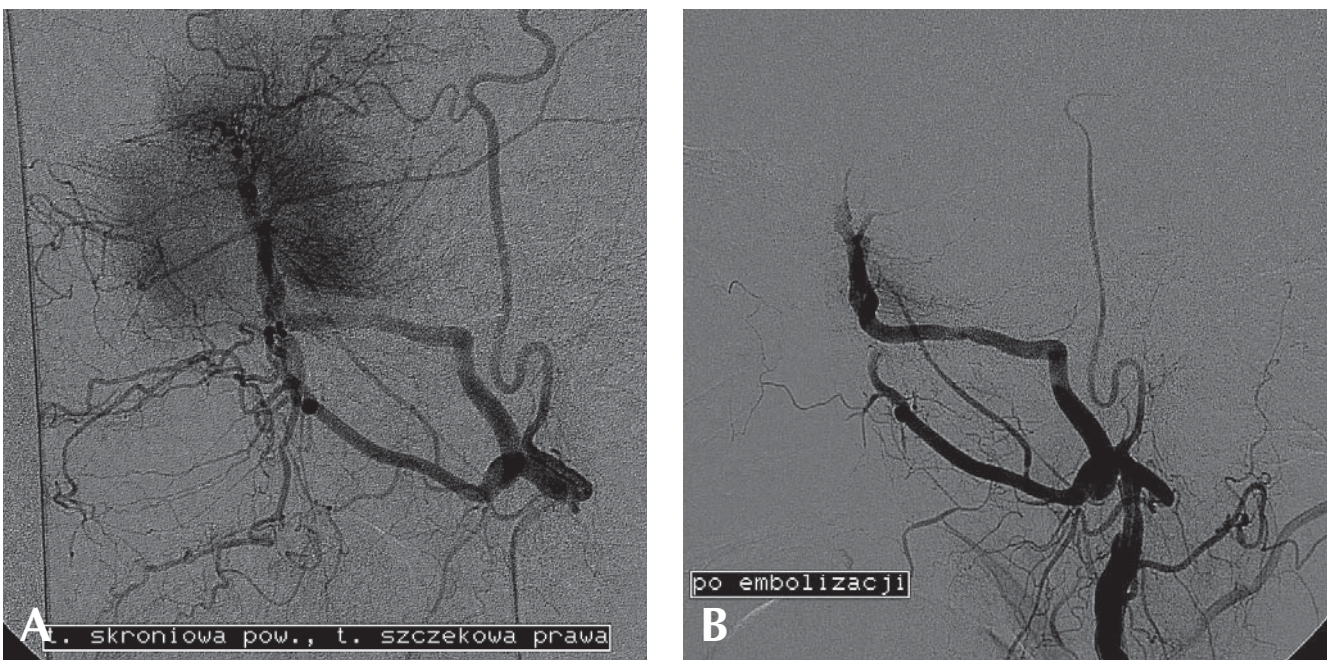
Po zabiegach wewnątrznaczyniowych nie obserwowano powikłań w postaci nasilenia deficytu neurologicznego, powikłań krwotocznych i zapalnych. Wszyscy chorzy byli w stanie ogólnym dobrym, bez zmian stanu neurologicznego. Następnie pacjenci byli zakwalifikowani do leczenia operacyjnego, które nastąpiło w terminie 4-10 dni, średnio 5,43 dni po embolizacji.

Wyniki badań histopatologicznych z materiału uzyskanego w czasie operacji przedstawiały rozpoznanie – oponiaki o I° złośliwości wg WHO u 4 chorych (57,1%) (Meningeoma meningoteliale u 3 chorych, u jednej chorej Meringeoma fibrosum); u jednej chorej (14,3%) usuniętym guzem był Meningeoma atypicum II° biologicznej złośliwości wg WHO; w dwóch przypadkach (28,6%) guzy były złośliwe – Meningeoma malignum III° biologicznej złośliwości wg WHO.

## Omówienie

Wewnątrznaczyniowa embolizacja oponiaków wewnątrzczaszkowych jako wstępny etap leczenia operacyjnego jest wykorzystywana od lat 70-tych XX wieku - po raz pierwszy wykonana w 1973r. (Manelfe i wsp.). Powszechnie uznana jest za metodę bezpieczną i efektywną w leczeniu przedoperacyjnym oponiaków (1, 2, 4, 8). Pozwala na wyłączenie naczyń odżywiających guza, co ma na celu ograniczenie intensywności krwawienia śródoperacyjnego i bezpiecznej dla chorego resekcji guza, co bezpośrednio przekłada się na czas zabiegu operacyjnego – skrócenie operacji, skrócenie czasu znieczulenia operacyjnego, ograniczenie łącznej dawki leków anestetycznych, co wpływa znacząco na stan kliniczny chorych po operacji. Nie bez znaczenia pozostaje fakt, iż pacjenci, u których rozpoznano oponiaka, są najczęściej w podeszłym wieku, z licznymi internistycznymi obciążeniami chorobowymi, co ma wyraz w anestezjologicznej ocenie ryzyka operacyjnego i prowadzenia znieczulenia ogólnego – skala ASA.

Skuteczność leczenia zależy od wielkości oponiaków, od średnicy i układu naczyń doprowadzających. Często w planowaniu przedoperacyjnym wykonuje się badanie angiograficzne, które umożliwia dokładną ocenę naczyń odżywczych i stosunku guza do sąsiadujących dużych naczyń tętniczych i żylnych (2, 3, 7). W prezentowanym materiale wykorzystano cząstki alkoholu poliwinylowego z dwóch powodów: po pierwsze skrócenie czasu trwania operacji i ograniczenie ryzyka krwawienia śródoperacyjnego; po drugie drobiny alkoholu poliwinylowego jako




***Rycina 3.*** *Selektywne danie DSA tętnic: skroniowej powierzchownej i szczękowej prawej (A); stan po całkowitej embolizacji naczyń patologicznych guza (B).*

tzw. stały materiał embolizujący pozwalają na bezpieczną resekcję guza poprzez kawałkowanie bez znaczącego wpływu na konsystencję masy guza. Ponadto z przeglądu piśmiennictwa PVA był najczęściej stosowanym materiałem embolizującym wykorzystywanym we wstępnym etapie leczenia oponiaków wewnątrzczaszkowych (1, 6, 9). Czas referencyjny do leczenia operacyjnego od procedury wewnątrznaczyniowej embolizacji wynosi 5-14 dni (średnio 5-7dni) z uwagi na obecność obrzęku mózgu w pierwszych dobach po embolizacji, w związku z wielkością używanych cząstek PVA po okresie 14 dni wzrasta ryzyko rewaskularyzacji patologicznej guza, co znacznie obniży skuteczność redukcji krwawienia śródoperacyjnego. W prezentowanym materiale wykorzystano PVA o wielkości cząstek 300-500μm, a czas od embolizacji do leczenia operacyjnego wynosił 4-10 dni (średnio 5,43 dni).

Skuteczność leczenia przedoperacyjnego oceniono na podstawie oceny klinicznej krwawienia śródoperacyjnego, które określono jako umiarkowane w dwóch przypadkach (28,6%) – w tych przypadkach chore nie wymagały podawania koncentratu krwinek czerwonych (KKCz); średnio intensywne krwawienie obserwowano u trzech chorych (42,8%) – podano od 1j. do 2j. KKCz w czasie operacji i w okresie pooperacyjnym uzupełniono łożysko naczyniowe koncentratem krwinek czerwonych; w dwóch przypadkach (28,6%) krwawienie śródoperacyjne określono jako intensywne, chorzy w czasie operacji i w bezpośrednim okresie pooperacyjnym wymagali podawania KKCz, łącznie po 4j. Po kontrolnych wynikach badań morfologicznych wykonanych w kolejnych dobach po operacji chorzy nie wymagali dodatkowego uzupełniania elementów morfotycznych.

Innym problemem związanym z embolizacją przedoperacyjną oponiaków śródczaszkowych z użyciem alkoholu poliwinylowego jest występowanie powikłań. Wpływ na częstość występowania powikłań mają techniczne aspekty procedury wewnątrznaczyniowej oraz właściwości użytego materiału embolizującego (5, 6). Powikłania mogą być niedokrwienne jak: skurcz naczyń wskutek manipulacji mikrocewnikiem czy migracja cząstek alkoholu z prądem krwi powodująca zatory w zdrowych naczyniach; krwotoczne, np.: wskutek mechanicznego uszkodzenia ściany naczynia i infekcyjne (5, 6, 10). W analizowanej grupie chorych u jednej osoby w trakcie procedury wewnątrznaczyniowej stwierdziliśmy skurcz naczyniowy poembolizacyjny, który nie był manifestowany klinicznie. U pozostałych pacjentów nie obserwowaliśmy powikłań bezpośrednio w trakcie embolizacji, w kontrolnym poembolizacyjnym badaniu angiograficznym jak i w okresie poprzedzającym leczenie chirurgiczne.

## Wnioski

1. Przedoperacyjna embolizacja naczyń odżywiających oponiaków wewnątrzczaszkowych pozwala na uzyskanie znacznego zmniejszenia intensywności krwawienia śródoperacyjnego i ograniczenia czasu resekcji guza.
2. Ryzyko rewaskularyzacji guza wrasta wraz z upływem czasu od wykonanej przedoperacyjnej embolizacji.
3. Tylko poembolizacyjne leczenie operacyjne daje szanse na całkowite wyleczenie.

## Piśmiennictwo


1. *Bendszus M., Rüdiger K., Burger R. i wsp.:* Efficacy of trisacryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol particles in the preoperative embolization of meningiomas. AJNR 2000, 21, 255-261
2. *Bendszus M., Rao G., Burger R. i wsp.:* Is there a benefit of preoperative maningioma embolization? Neurosurgery 2000, 47, 1306-1311; Comments 1311-1312
3. *Dean B., Flom R., Wallace R. i wsp.:* Efficacy of endovascular treatment of meningiomas: Evalation with matched samples. AJNR 1993, 15, 1675-1680
4. *Gruber A., Killer M., Mazal P. i wsp.:* Pre-operative embolization of intracranial meningiomas: 17-year single-center expirience. Minim. Invasive Neurosurg. 2000, 43, 8-29
5. *Juszkat R., Majewski T., Smól S. i wsp.:* Leczenie wewnątzrnaczyniowe naczyniaków mózgu z zastosowaniem alkoholu poliwinylowego (PVA). Neuroskop 2006, 8, 101-104
6. *Kallmes D.F., Evans A.J., Kaptain G.J. i wsp.:* Hemorrhagic complications in embolization of a meningioma: Case report and review of the literature. Neuroradiology 1997, 39, 877-880
7. *Latchaw R.:* Commentary. Preoperative intracranial meningioma embolization: Technical considerations affecting the risk-to-benefit ratio. AJNR 1993, 14, 583-586
8. *Manelfe C., Lasjaunias P., Ruscalleda J.:* Preoperative embolization of intracranial meningiomas. AJNR 1986, 7, 963-972
9. *Wakhloo A.K., Juengling F.D., van Velthoven V. i wsp.:* Extended preoperative polyvinyl alcohol microembolization of intracranial meningiomas: assessmant of two embolization techniques. AJNR 1993, 14, 571-582
10. *Yen P.C., Lin C.C., Lee C.C. i wsp.:* CNS Clostridium perfringens infection: a rare complication of preoperative embolization of meningioma. AJNR 2006, 27, 1355-1356
11. *Zawirski M.:* Oponiaki wewnątrzczaszkowe. W: Zarys Neurochirurgii. Red.: M. Ząbek, PZWL Warszawa, 1999, 56-82



**Adres do korespondencji:**
Zakad Neuroradiologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

# Wieloletnie przeżycie chorego z glejakiem wielopostaciowym. Opis przypadku.

## Long-term survival of a patients with glioblastoma multiforme. Case report.

Włodzimierz Liebert[1], Janusz Szymaś[2] , Tomasz Majewski[1]

[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**

Glejak wielopostaciowy (GBM) to najczęstszy pierwotny złośliwy guz mózgu stanowiący 50% guzów glejowych i 12-15% nowotworów wewnątrzczaszkowych. Pacjenci z GBM mają bardzo złe rokowanie. Średni okres przeżycia chorych z tym guzem waha się od 6 do 12 miesięcy. Niewielka grupa pacjentów z GBM przeżywa ponad 5 lat. Autorzy przedstawiają przypadek 32 letniego pacjenta, który żyje 7 lat po operacji glejaka wielopostaciowego zlokalizowanego w obu płatach czołowych i spoidle wielkim. Po zabiegu zastosowano radio i chemioterapię.

**Summary**

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common primary brain tumor, accounting for about 50% of gliomas and 12-15% of all intracranial tumors. The overall prognosis for patients with GBM is very poor. The average survival of patients with this tumor ranges from 6 to 12 month. However, a small group of patients experience long-term survival more than 5 years. We describe a case of a 32- year old male who is alive 7 years after diagnosis of a bifrontal and corpus callosum glioblastoma which was treated with surgery, radiotherapy and chemiotherapy.

**Słowa kluczowe:** Glejak wielopostaciowy, wieloletnie przeżycie, badanie histologiczne

**Key words:** glioblastoma multiforme, long-term survival, histological examination

### Wstęp

Glejak wielopostaciowy jest najbardziej złośliwym nowotworem ośrodkowego układu nerwowego i stanowi 50% guzów glejowych (2, 5, 8). Analiza zaburzeń molekularnych wykazła dwie drogi prowadzące do powstania tego nowotworu. W większości przypadków proces transformacji nowotworowej związany jest z mutacją genu p 53. Guz rozwija się w obrębie gwiaździaka włókienkowego lub gemistocytarnego (glejak wielopostaciowy wtórny). Powstanie na tym podłożu GBM może wiązać się z utratą heterozygotyczności (LOH) w chromosomie 10q lub ampilfikacja EGFR bądź MDM2. Druga grupa GBM nie wykazuje zaburzeń genu p 53 i ulega transfromacji złośliwej bezpośrednio do glejaka o IV stopniu złośliwości wg WHO - glejak wielopostaciowy pierwotny. Guzy te charakteryzują się LOH dla chromosomu 10, 19q lub 17p (8, 15,18). W badaniu morfologicznym dla rozpoznania GBM muszą być obecne pasmowate ogniska martwicy otoczone pseudopalisadowatymi układami komórek i wydatna proliferacja śródbłonków naczyń (16, 19). Rokowanie u pacjentów z GBM jest szczególnie złe i przeżycie waha się od 6 do 12 miesięcy (10, 11,17). Wieloletnie przeżycia powyżej 5 lat są bardzo rzadkie i dotyczą tylko od 1% do 5% chorych (2, 3, 7, 9, 11, 12, 18, 21). Autorzy tych doniesień poszukiwali korzystnych czynników prognostycznych, które najczęściej występowały u pacjentów z długoletnim przeżyciem po rozpoznaniu glejaka wielopostaciowego. Spośród czynników mających wpływ na długość przeżycia wymienia się: wiek poniżej 45 lat, powyżej 80 punktów w skali sprawności Karnofsk'yego, makroskopowo całkowite usunięcie guza, mała liczba mitoz, indeks proliferacyjny MIB-1 od 4% do 10%, glejak wielopostaciowy wtórny i olbrzymiokomórkowy, brak amplifikacji EGFR, delecje (1p i 19q), mutacje p53, radio i chemioterapia po zabiegu operacyjnym (1, 4, 6, 9, 16 17, 18, 20, 22).

Celem naszego doniesienie jest przedstawienie przypadku chorego żyjącego 7 lat od operacji subtotalnego

usunięcia „typowego" glejaka wielopostaciowego wtórnego z następową radio i chemioterapią.

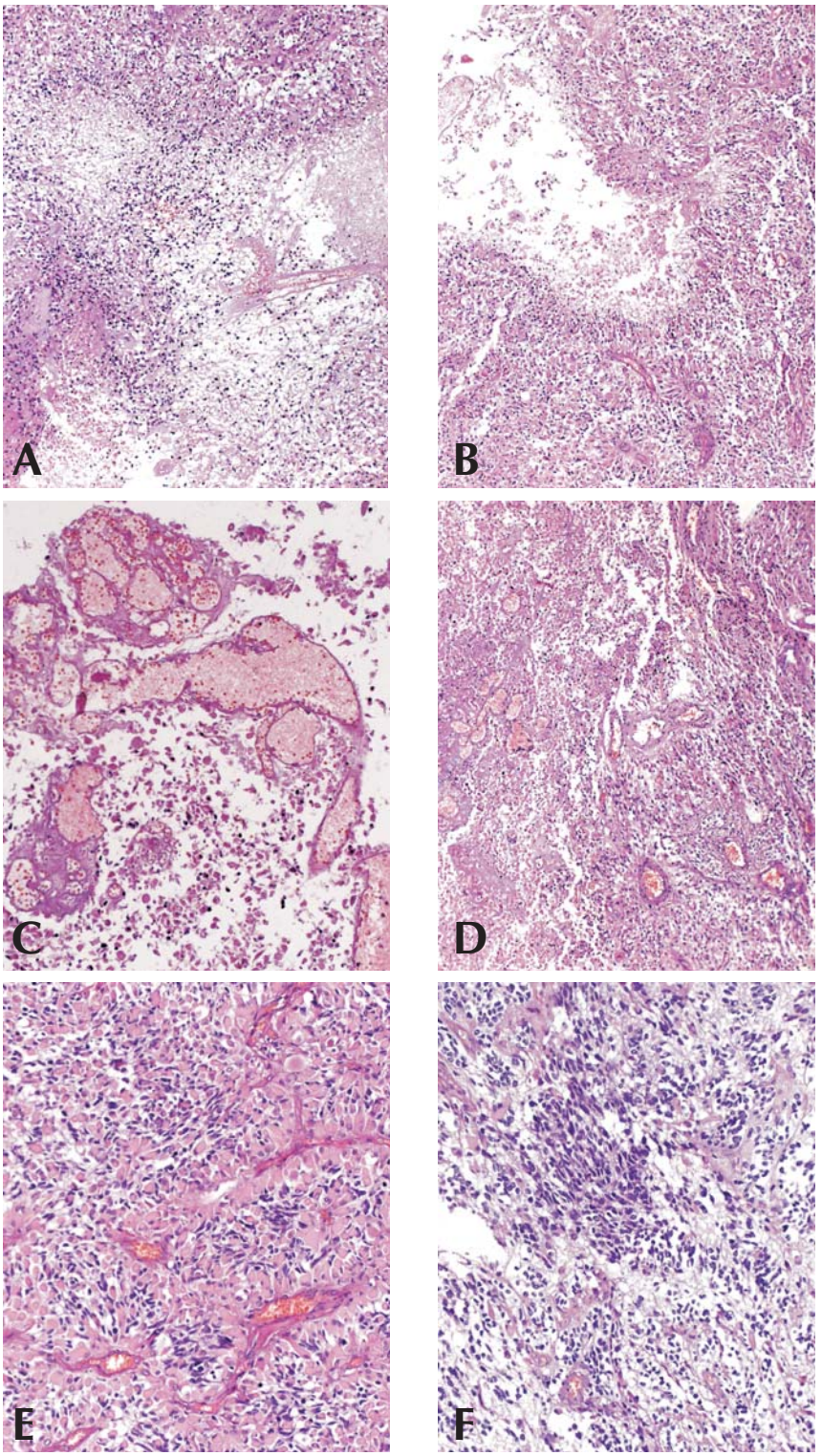
## Opis przypadku

Chory J.C. lat 32 został przyjęty do Kliniki Neurochirurgii A.M. w Poznaniu w dniu 13.11.2000 z powodu narastających od 2 miesięcy zaburzeń osobowości, pamięci i apatii. Na tydzień przed hospitaliazcją dołączyły się silne bóle głowy, nudności i wymioty. W trybie ambulatoryjnym wykonano badanie TK, które wykazało guz hipo i izodensyjny o policyklicznych obrysach torbielowato-lity obejmujący płaty czołowe (większa część guza zlokalizowana była w płacie czołowym lewym) i część przednią spoidła wielkiego o wymiarach 7,5 cm x 6 cm. Guz w części litej ulegał wzmocnieniu kontrastowemu i otoczony był strefą obrzęku. Przy przyjęciu (w tracie leczenia Dexavenem) stan chorego dobry. W badaniu neurologicznym bez niedowładu; 100 punktów w skali sprawności Karnofsk'yego. W badaniu dna oka stwierdzono obustronna tarczę zastoinową. W klinice wykonano badanie RM głowy w przekrojach osiowym, strzałkowym i czołowym w obrazach T1,T2 i PD zależnych. W obrazie T1 zależnym guz lito-torbielowaty o wymiarach 8 cm x 6 cm w obrębie obu płatów czołowych i spoidła wielkiego (ryc. 1A, B, C). W dniu 21.11.2000 wykonano kraniotomię dwuczołową i usunięto guz prawie całkowicie z pozostawieniem niewielkiego fragmentu w spoidle wielkim. Po zabiegu wystąpił niewielki niedowład prawostronny. Badaniem histopatologicznym nr 17998 stwierdzono glejaka wielopostaciowego $IV^0$ z brzeżnie widocznymi wykładnikami różnicowania w kierunku złośliwego glejaka o charakterze astrocytarnym (ryc. 2A, B, C, E, F). Indeks proliferacyjny MIB1 < 10%. W 10 dobie od zabiegu pacjent (chodzący samodzielnie) został wypisany do domu. Po zabiegu zastosowano chemioterapię (Temozolomid-trzy cykle) i radioterapię 55 Gy. Pacjent, obecnie 39 letni, pozostaje w kontroli ambulatoryjnej 7 lat, bez niedowładu, pracuje. Kontrolne badanie TK wykonywane corocznie od 2001 roku nie wykazują progresji niewielkiego fragmentu guza w obrębie spoidła wielkiego, utrzymuje się rozległy obszar hipodensyjny w miejscu usuniętego nowotworu (ryc. 3A, B, C, D, E, F, G).

## Omówienie

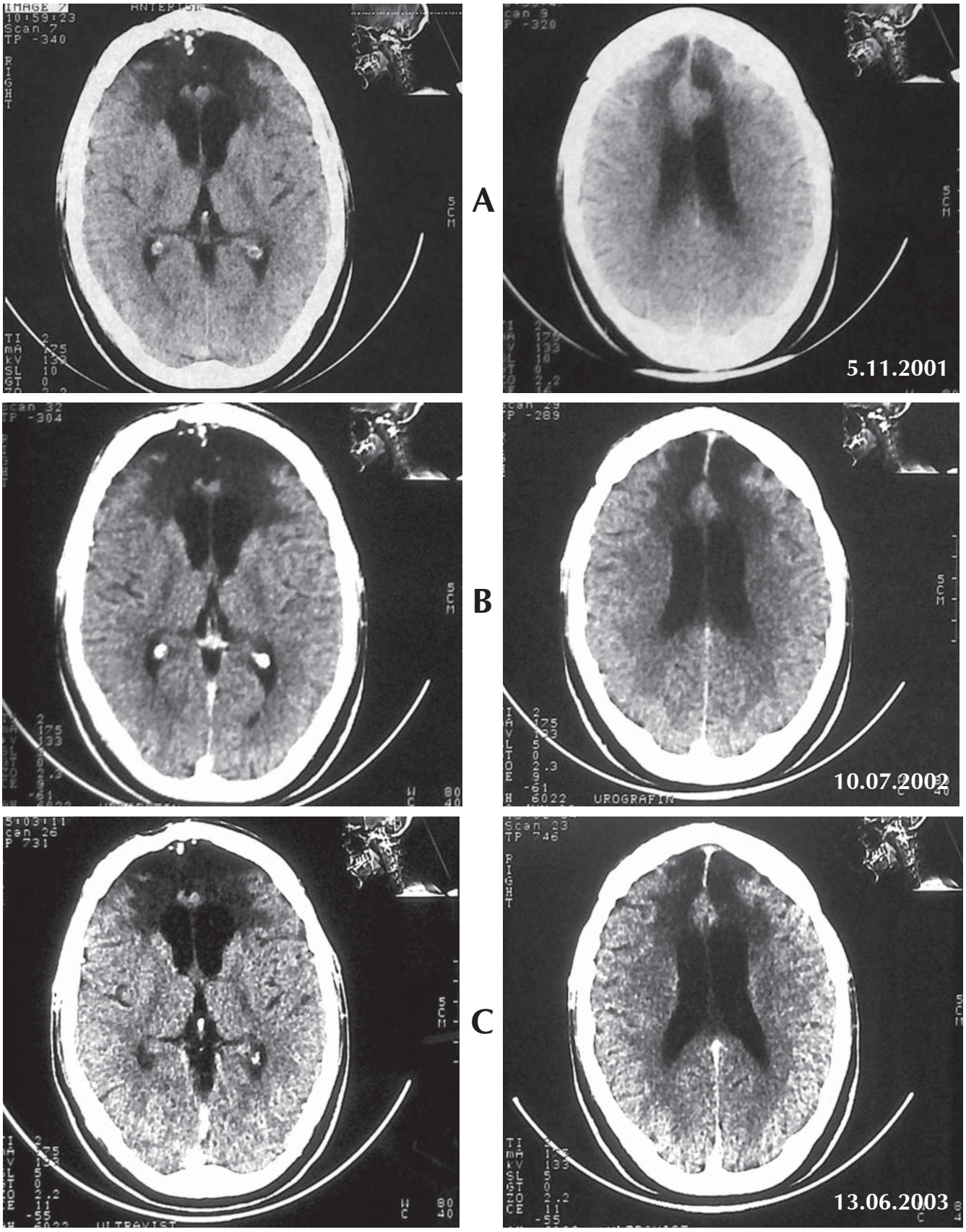
Wieloletnie przeżycia pacjentów z glejakiem wielopostaciowym pomimo „agresywnego" leczenia skojarzonego obejmującego: makroskopowe całkowite usunięcie guza, różne metody radioterapii i chemioterapii są kazuistyką. W piśmiennictwie autorzy przyjmują różne przedziały czasowe za kryterium długoletniego przeżycia pacjentów z glejakim wielopostaciowym (2, 3, 7, 16, 18, 21). Chandler i wsp. (3) i Salvati i wsp. (14), a także inni (2, 7, 12, 14), za kryterium przyjęli przypadki z przeżyciem powyżej 5lat, Vertosick i wsp. (21) z przeżyciem 4-letnim, natomiast Senger i wsp. (18), Shrieve i wsp. (20) z przeżyciem powyżej 3 lat. Chandler i wsp. (3) dokonali retrospektywnej analizy 449 pacjentów operowanych z powodu glejaka wielopostaciowego w latach 1969-1985. W grupie tej 22 (5%) pacjentów przeżyło ponad 5 lat. Mediana przeżycia wyniosła 9,4 lat, a średnia wieku 39,2 lata. W okresie przeprowadzanej analizy 10 chorych żyło od operacji od 5,2 do 13,6 lat. Makroskopowe całkowite usunięcie guza dokonano tylko u 2, a subtotalne u pozostałych 20 chorych. U wszystkich pacjentów po leczeniu operacyjnym zastosowano radioterapię i chemioterapię - CCNU. Autorzy podkreślają, że wśród czynników korzystnych prognostycznie w ich materiale były: doszczętność usunięcia guza, wiek poniżej 40 lat, KPS powyżej 80 punktów i radioterapia. McLendon i Halperin (7) przeprowadzili analizę 766 pacjentów (Duke University Medical Center Tumor Registry) leczonych w latach 1976-1996 z powodu GBM. Ponad 5 lat przeżyło tylko 17 (2%) chorych. W grupie tej było 11 mężczyzn i 6 kobiet, średnia wieku 40 lat. Subtotalne usunięcie guza wykonano w 56% przypadkach. Leczenie operacyjne uzupełniono radioterapią (średnia dawka 62,6 Gy)

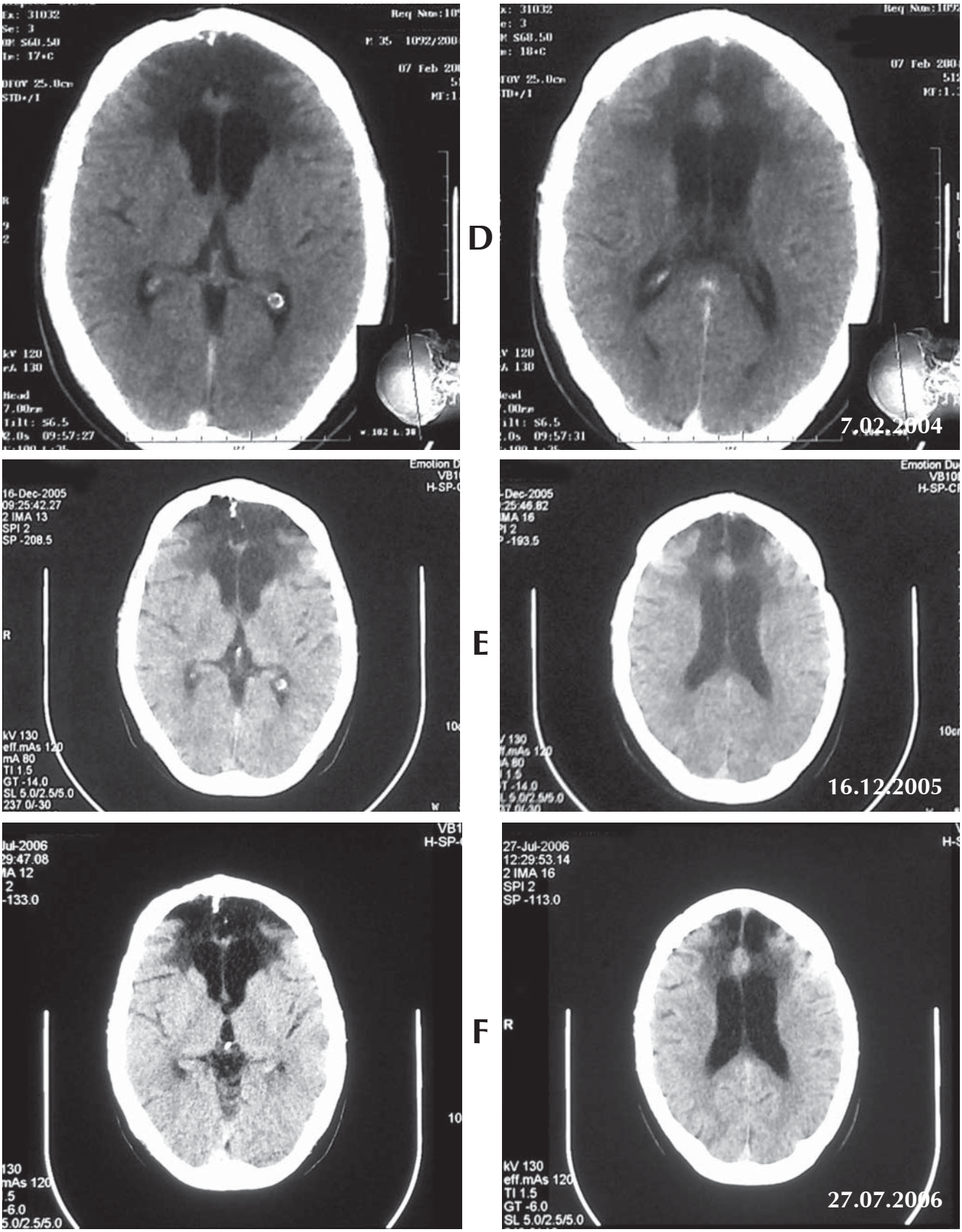
***Rycina 1.*** *RM (17.11.2000) guz lito-torbielowaty o wymiarach 8 cm x 6 cm w obrazach T1 zależnych. A - w płaszczyźnie czołowej. B - strzałkowej. C - osiowej.*

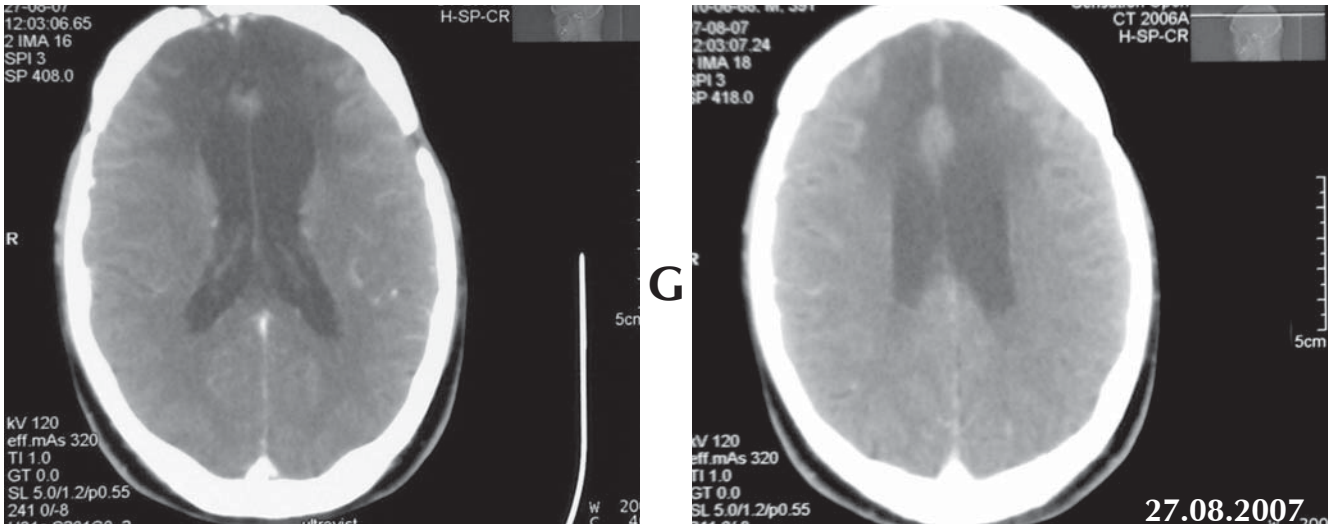



***Rycina 2.*** *Pasmowate obszary martwic otoczone psedopalisadowatymi układami komórek nowotworowych (A, B). Barwienie H&E, Pow. 50x. W utkaniu guza widoczne pomnożenie naczyń krwionośnych i proliferacja śródbłonków naczyniowych (C, D). Barwienie H&E, Pow. 400x, 100x. W brzeżnych obszarach guza wydatne zróżnicowanie astrocytarne z tworzeniem układów astroblastycznych (E) oraz wydatną ogniskową anaplazją (F). Barwienie H&E, Pow. 200x.*

i chemioterapią. Autorzy zwracają uwagę, że istotnym czynnikiem prognostycznym w tej grupie w porównaniu do chorych z „typowym" przeżyciem dla GBM była średnia wieku, odpowiednio 40 i 54 lata. Salvati i wsp. (14) przedstawili 11 pacjentów (6 kobiet i 5 mężczyzn, średnia wieku 39 lat) z przeżyciem od 5 do14 lat (średnia 9 lat). Przed zabiegiem KPS wynosił od 70 do 100 punktów. Wszyscy pacjenci mieli leczenie skojarzone; radioterapię (54-60 Gy) i chemioterapię (BCNU). W 1996 roku Morita i wsp. (9) opublikowali wyniki leczenia 521 chorych z GBM leczonych w latach 1954-1987. W grupie tej 12 (2,3%) chorych leczonych terapią skojarzoną przeżyło ponad 7 lat. Czynnikami pozytywnie prognostycznymi wyróżnionymi przez autorów były makroskopowo całkowicie usunięcie guza i wysoko punktacja w KPS. W badaniach zakresu biologii molekularnej autorzy nie stwierdzili korelacji pomiędzy czasem przeżycia a ekspresją p 53 czy nadekspresją EGFR. Morita i wsp. uważają, że istnieją, dotychczas nie zdefiniowane czynniki, które decydują o progresji guza. Ciekawego spostrzeżenia o znaczeniu korzystnym prognostycznie dokonali Vertosick i wsp. (21). W kontrolnych badaniach TK u 22 pacjentów z okresem przeżycia od 4,2 do 15,8 lat w okresie wolnym od wznowy nie stwierdzali wzmocnienia kontrastowego loży po usuniętym guzie w 75% przypadków. Scott i wsp. (16) dokonali retrospektywnego przeglądu 279 pacjentów z rozpoznanym GBM. Spośród nich tylko 5 (1,8%) przeżyło od 3,2 do 15,8 lat. Średnia wieku wynosiła 45 lat i była istotnie niższa w porównaniu z całą analizowaną grupą - 59 lat. W badaniu morfologicznym do korzystnych wskaźników prognostycznych autorzy zaliczyli niewielką liczbę mitoz i niski indeks proliferacyjny Ki-67. W 1999 roku Scott i wsp. (17) opublikowali wyniki analizy 689 pacjentów z GBM, wieloletnie przeżycie ponad 5 lat


A
5.11.2001
B
10.07.2002
C
13.06.2003


D
7.02.2004
E
16.12.2005
F
27.07.2006




***Rycina 3.*** *Kontrolne badania TK w latach 2001-2007 nie wykazują progresji fragmentu guza w spoidle wielkim.*

stwierdzili w 7 (1%) przypadkach. Po makroskopowo doszczętnym usunięciu guza zastosowano u tych chorych radio i chemioterapię (CCNU bądź BCNU). KPS wahał się od 70-100 punktów, indeks proliferacyjny Ki-67 10%. W obrazie histologicznym guzów w porównaniu z grupą kontrolną (pacjenci o przeżyciu do 12 miesięcy) obecne były limfocyty T i makrofagii. W badanich z zakresu biologii molekularnej nie stwierdzono korelacji pomiędzy długim przeżyciem a ekspresją p 53 lub ampilfikacją EGFR. Podobne spostrzeżenia o korelacji liczby mitoz, indeksu proliferacyjnego MIB1 poniżej 4%, oraz ubogiej proliferacji śródbłonków i czasu przeżycia chorych z GBM opublikowali Puzzilli i wsp. (11). Na szczególną uwagę zasługuje omówienie doniesienia Sabela i wsp. (12). Wspomniani autorzy opisali przypadek, pacjenta 69 letniego, który przeżył po całkowitym usunięciu glejaka olbrzymiokomórkowego z płata skroniowego lewego 17 lat i 9 miesięcy. Po zabiegu nie zastosowano radio i chemioterapii. Pacjent zmarł w wieku 86 lat bez wznowy guza. W doniesieniu autorzy przedstawili 30 przypadków zebranych z piśmiennictwa, pacjentów z glejakiem wielopostaciowy, którzy przeżyli od 10 do 25 lat. W podsumowaniu pracy wymieniono wiele czynników pozytywnych prognostycznie, które w opinii autorów mogą mieć wpływ na wieloletnie przeżycie. Analiza statystyczna wieloczynnikowa nie wykazała jednak istotnych czynników prognostycznych. Wśród wskaźników pozytywnych w badaniach morfologicznych wymieniono: glejak wielopostaciowy wtórny z utkaniem skąpodrzewiaka, wariant GBM olbrzymiokomórkowy, obecność limfocytów T i makrofagów, niska aktywność mitotyczna i niski indeks proliferacyjny Ki-67. W badaniach molekularnych: mutacje p 53, brak amplifikacji EGFR, MDM2 czy delecji CDKN2A. Dalej autorzy wymieniaja brak aberracji chromosomalnych spotykanych w „typowych" GBM jak: utrata LOH w 1p, 10q, 11p i 19q, a także amplifikacje 1q, 4q, 7 i 12. Podobną analizę czynników prognostycznych przeprowadzili Senger i wsp. (18). Niekorzystne czynniki prognostyczne takie jak nadekspresja EGFR czy MDM2 stwierdzano również w przypadkach z wieloletnim przeżyciem. Autorzy wysuwają hipotezę, że GBM z długoletnim przeżyciem jest wariantem molekularnym glejaka występującego u pacjentów żyjących kilka miesięcy.

## Podsumowanie

U pacjenta przedstawionego w naszym doniesieniu stwierdziliśmy w badaniach klinicznych (wiek 32 lata, KPS 100 punktów), neuroradiologicznych (brak wzmocnienia kontrastowego fragmentu guza) i morfologicznych (GBM wtórny, niski indeks mitotyczny i niski indeks proliferacyjny MIB1) wiele czynników korzystnych prognostycznie wymienianych w prezentowanym powyżej przeglądzie piśmiennictwa. Jednak pomimo zwiększającej się liczby przypadków i postępu w badaniach molekularnych i genetycznych, brak na dziś jednoznacznego znacznika prognostycznego mogącego wskazywać na wieleletnie przeżycie w glejaku wielopostaciowym.

## Piśmiennictwo


1. *Brandes A., Fiorentino M.V.:* Treatment of high-grade gliomas in the elderly. Oncology 1998, 55, 1-6
2. *Cervoni L., Celli P., Salvati M.:* Long-term survival in a patient with supratentorial glioblastoma: clinical considerations. Ital J Neurol Sci. 1998, 4, 221-224
3. *Chandler K.L., Prados M.D., Malec M., Wilson C.B.:* Long-term survival in patients with glioblastoma multiforme. Neurosurgery 1993, 5, 716-720
4. *Hulshof M.C., Koot R.W., Schimmel F.C., Dekker F., Bosch D.A., Gonzalez Gonzalez D.:* Prognostic factors in glioblastoma multiforme. 10 years experience of a single institution. Strahlenther. Onkol. 2001, 6, 283-290

5. *Kraus J.A., Wenghoefer M., Schmidt M.C., von Deimling A., Berweiler U., Roggendorf W., Diete S., Dietzmann K., Muller B., Heuser K., Reifenberger G., Schlegel U.:* Long-term survival of glioblastoma multiforme: importance of histopathological reevaluation. J. Neurol. 2000, 6, 455-460
6. *Lacroix M., Abi-Said D., Fourney D.R., Gokaslan Z.L., Shi W., DeMonte F., Lang F.F., McCutcheon I.E., Hassenbusch S.J., Holland E., HessK., Michael C., Miller C., Sawaya R.:* A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. J. Neurosurg. 2001, 95, 190-198
7. *McLendon R.E., Halperin E.C.:* Is the long-term survival of patients with intracranial glioblastoma multiforme overstated?. Cancer 2003, 98, 1745-1748
8. *Mineo J.F., Quintin-Roue I., Lucas B., Buburusan V., Besson G.:* Glioblastomas: clinical study and search for prognostic factors. Neurochirurgie 2002, 6, 500-509
9. *Morita E.K., Rosenblum M.K., Bilsky M.H., Fraser R.A.R., Resenfeld MR.:* Long- term survivors of glioblastoma multifrome: clinical and molecular characteristics. J. Neurooncol. 1996, 27, 259-266
10. *Phuphanich S., Ferrall S., Greenberg H.:* Long-term survival in malignant glioma. prognostic factors. J. Fla. Med. Assoc. 1993,3, 181-184
11. *Puzzilli F., Ruggeri A., Mastronardi L., Di Stefano D., Lunardi P.:* Long-term survival in cerebral glioblastoma. Case report and critical revive of the literature. Tumori 1998, 1, 69-74
12. *Sabel M., Reifenberger J., Weber R.G., Reifenberger G., Schmitt H.P.:* Long-term survival of a patient with giant cell glioblastpma. Case report. J. Neurosurg. 2001, 4, 605-611
13. *Salcman M., Scholtz H., Kaplan R.S., Kulik S.:* Lon-term survival on patients with malignant astrocytoma. Neurosurgery. 1994, 34, 213-220
14. *Salvati M., Cervoni L., Artico M., Caruso R., Gagliardi F.M.:* Long-term survival in patients with supratentorial glioblastoma. J. Neurooncol. 1998, 1, 61-64
15. *Schmidt M.C., Antweiler S., Urban N., Mueller W., Kuklik A., Meyer-Puttlitz B., Wiestler O.D., Louis D.N., Fimmers R., von Deimling A.:* Impact of genotyp and morphology on the ptognosis of glioblastoma. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2002, 4, 321-328
16. *Scott J.N., Rewcastle N.B., Brasher P.M, Fulton D., Hagen N.A., Mackinnon J.A., Sutherland G., Cairncross J.G., Forsyth P.:* Long-term glioblastoma multiforme survivirs: a population-based study. Can. J. Neurol. Sci. 1998, 3, 197-201
17. *Scott J.N., Rewcastle N.B., Brasher P.M.A., Fulton D., MacKinnon J.A., Hamilton M., Cairncross J.G., Forsyth P.:* Which glioblastoma multiforme patient will become a long –term survivor?. A population-based study. Ann. Neurol. 1999, 46, 183-188
18. *Senger D., Cairncross J.G., Forsyth P.A.J.:* Long-term surviviors of glioblastoma: statistical aberration or important unrecognized molecular subtype?. Cancer J. 2003, 9, 214-221
19. *Shinojima N., Kochi M., Hamada J., Nakamura H., Yano S., Makino K., Tsuiki H., Tada K., Kuratsu J., Ishimaru Y, Ushio Y.:* The influence of sex and the presence of giant cells on postoperative long-term survival in adult patients with supratentorial glioblastoma multiforme. J. Neurosurg. 2004, 2, 219-226
20. *Shrieve D.C., Alexander E., Black P.M., Wen P.Y., Fine H.A., Kooy H.M., Loeffler J.S.:* Treatment of patients with primary glioblastoma multiforme with standard postoperative radiotherapy and radiosurgical boost: prognostic factors and long-term outcome. J. Neurosurg. 1999,1, 72-77
21. *Vertosick F.T., Selker R.G.:* Long-term survival after the diagnosis of malignant glioma: a series of 22 patients surviving more than 4 years after diagnosis. Surg. Neurol. 1992, 5, 359-363
22. *Yung W.K.:* Temozolomide in malignant gliomas. Semin. Oncol. 2000, 27 (3 Suppl.), 27-34

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

# Zastosowanie medycyny molekularnej w terapii glejaków

## Application of molecular medicine in brain tumors' therapy

Marta Gabryelska[1], Eliza Wyszko[1], Stanisław Nowak[2], Ryszard Żukiel[2], Jan Barciszewski[1]

[1] *z Instytutu Chemii Bioorganicznej*
*Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu*

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

**Streszczenie**

Konwencjonalna terapia nowotworów mózgu obejmuje resekcję, chemioterapię i radioterapię. Metody te nie wykazują wysokiej skuteczności leczenia. Ze względu na lokalizację, zróżnicowaną histopatologię, podłoże genetyczne oraz stopień złośliwości glejaków, włączenie do leczenia nowych technologii medycyny molekularnej może poprawić rokowania pacjentów. Terapia genowa oraz interferencja RNA stanowią nowe strategie w leczeniu nowotworów.

**Summary**

Conventional brain tumors' therapy includes resection, chemotherapy and radiotherapy. Those methods don't seem to be highly efficient. Due to localisation, differential histopathology, genetic basis and level of malignancy, usage of new molecular medicine technologies can improve patients' health. Gene therapy and RNA interference are the new strategies in cancer therapy.

**Słowa kluczowe:** glejaki, Gli1, szlak SHH-GLI, terapia genowa, interferencja RNA

**Key words:** glioma, Gli1, SHH-GLI pathway, gene therapy, RNA interference

### Wstęp

Wyróżnia się wiele podtypów glejaków złośliwych (40). Wśród nich glejak wielopostaciowy (ang. glioblastoma multiforme), gwiaździak anaplastyczny (ang. anaplastic astrocytoma) oraz skąpodrzewiak anaplastyczny (ang. anaplastic oligodendroglioma) posiadają wspólne cechy dotyczące lokalizacji w obrębie półkul mózgowych, rozlanego przenikania tkanek mózgu oraz szybkiego wzrostu guza z rezultatem śmiertelnym w czasie od kilku miesięcy do kilku lat (40). Rozwój naczyń krwionośnych oraz martwica tkanek są charakterystycznymi cechami złośliwych glejaków, w szczególności glejaka wielopostaciowego (40).

Glejak wielopostaciowy występuje najczęściej i daje niskie szanse na wyleczenie (51). Przeciętna średnica glejaka w trakcie diagnozy wynosi 4 do 5 centymetrów, średnio zawiera on $10^{12}$ komórek, które są wynikiem 30-35 podziałów komórkowych (7).

### Charakterystyka glejaków

Złośliwość nowotworów mózgu oznaczana jest czterostopniową skalą (3) (tab. 1). Podział ten został wprowadzony w 1949 roku przez Kernohan'a (7). Każdy stopień charakteryzują cechy histologiczne oraz prognoza dotycząca wznowy guza i ewentualnego czasu przeżycia (3). U pacjentów, u których zdiagnozowano, a następnie całkowicie usunięto skąpodrzewiaka w 2 stopniu prognozuje się czas wznowy około 10 do 15 lat (3). W przypadku glejaka wielopostaciowego pacjenci umierają w przeciągu roku po zdiagnozowaniu choroby (3, 49). Po chirurgicznym usunięciu, nawroty GBM występują bardzo często, a mutacje drugorzędowe są inne niż pierwotne (26).

Na podstawie wyników badań klinicznych, biochemicznych i genetycznych wyróżnia się dwa podtypy glejaka wielopostaciowego. Pierwszy z nich to guz powstający *de novo* zwany pierwszorzędowym (ang. primary), drugi podtyp GBM tworzy się z glejaków niższych stopni i zwany jest drugorzędowym (ang. secondary) (15). Obie formy charakteryzują się zróżnicowanym profilem ekspresji białek (15). Przekształcanie się glejaków w guzy wyższych stopni charakterystyczne u młodszych pacjentów jest związane z nagromadzeniem zmian genetycznych, inaktywujących geny supresorowe, takie jak *tp53* (ang. tumor protein 53), *p16* (ang. cyclin-dependent kinase inhibitor p16), *RB* (ang. retinoblastoma), *PTEN* (ang. suppressor gene PTEN) lub aktywujących onkogeny np. MDM2 (ang. mouse double minute 2), CDK4/6 (ang. cyclin-dependant

**Tabela 1.** Klasyfikacja nowotworów glejowych pochodzenia neuroepitelialnego.

| Nowotwory glejowe pochodzenia neuroepitelialnego |
|---|
| Astrocytic tumors [categories I-IV] |
| 1. Astrocytoma (WHO grade II) |
| 1. variants: protoplasmic, gemistocytic, fibrillary, mixed |
| 2. Anaplastic (malignant) astrocytoma (WHO grade III) |
| 3. Glioblastoma multiforme (WHO grade IV) |
| 1. variants: giant cell glioblastoma, gliosarcoma |
| 4. Pilocytic astrocytoma [non-invasive, WHO grade I] |
| 5. Subependymal giant cell astrocytoma [non-invasive, WHO grade I] |
| 6. Pleomorphic xanthoastrocytoma [non-invasive |
| Oligodendroglial tumors |
| 1. Oligodendroglioma (WHO grade II) |
| 2. Anaplastic (malignant) oligodendroglioma (WHO grade III) |
| Ependymal cell tumors |
| 1. Ependymoma (WHO grade II) |
| 1. variants: cellular, papillary, epithelial, clear cell, mixed |
| 2. Anaplastic ependymoma (WHO grade III) |
| 3. Myxopapillary ependymoma |
| 4. Subependymoma (WHO grade I) |
| Mixed gliomas |
| 1. Mixed oligoastrocytoma (WHO grade II) |
| 2. Anaplastic (malignant) oligoastrocytoma (WHO grade III) |
| 3. Others (e.g. ependymo-astrocytomas) |

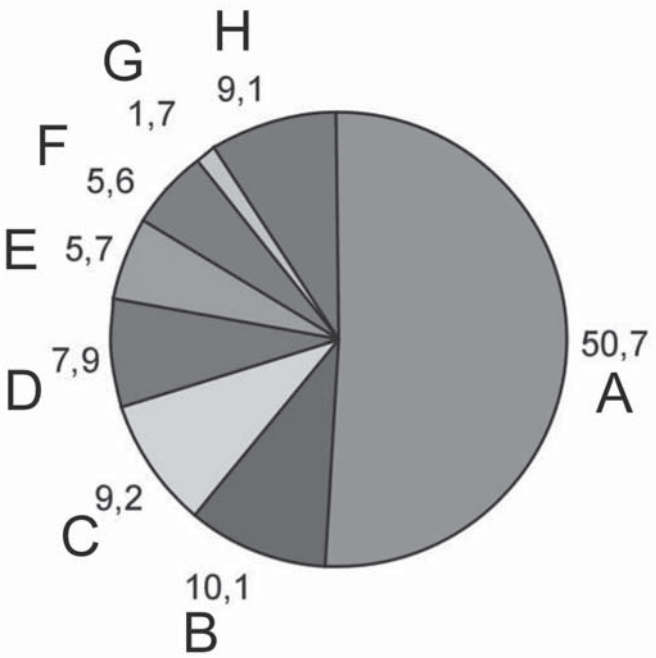
kinase 4/6) (15). Wzrost liczby kopii genu EGFR oraz jego nadmierna aktywność przy zachowaniu niezmutowanej formy p53 prowadzi do pierwszorzędowych glejaków, powstających z reguły u starszych pacjentów (5).

Pierwotne glejaki rozwijają się z normalnych komórek gleju lub astrocytów na drodze wieloetapowej mutagenezy (7). Około 40% wszystkich pierwotnych guzów mózgu wywodzi się z tkanki glejowej i jest zakwalifikowanych jako glejaki (26, 6). Glejaki stanowią 78% złośliwych guzów mózgu, a gwiaździaki i glejaki wielopostaciowe 75% glejaków (ryc. 1) (6). Złośliwe glejaki mogą ujawnić się w każdym wieku, dotyczą także noworodków i dzieci, ale najwięcej przypadków dotyczy dorosłych powyżej 40 roku życia (40). Nowotwór częściej występuje u mężczyzn (0,65% ryzyko diagnozy pierwotnego guza mózgu, 0,49% ryzyko śmierci z tego powodu) niż u kobiet (0,50% ryzyko diagnozy pierwotnego guza mózgu, 0,39% ryzyko śmierci z tego powodu) (6).

W badaniach nad glejakami i ich leczeniem wykorzystuje się modele zwierzęce takie jak glejakomięsak 9L (ang. gliosarcoma), glejaki C6, CNS-1, F98, RG2 pochodzące od szczura oraz modele mysie (26). Wykorzystuje się także heteroprzeszczepy, wszczepiając chorą ludzką tkankę mózgową do myszy lub szczurów (26). Pod względem biologicznym eksperymentalne modele glejaków odpowiadają bardziej guzom przerzutowym niż pierwotnym (53).

Zidentyfikowano dwa rzadkie czynniki wpływające na ryzyko wystąpienia glejaka – ekspozycja na wysokie dawki promieniowania jonizującego oraz dziedziczne mutacje (51). Zaobserwowano niższe ryzyko wystąpienia glejaka u alergików z wysokim poziomem immunoglobulin IgE w surowicy (51). Rodzinne występowanie glejaków dotyczy około 1% pacjentów (7). Po raz pierwszy opisano takie przypadki w 1966 roku. U mężczyzny (lat 50) i jego córki (lat 34) stwierdzono GBM w płacie czołowym mózgu (27). W 1971 roku znaleziono 8 par rodzeństwa ze stwierdzonymi guzami mózgu (38). Opisano wiele podobnych przypadków.

W Stanach Zjednoczonych każdego roku rozpoznaje się guz mózgu u 14,8/100.000 osób (4,3/100.000 osób w wieku 0-19lat, 19,0/100.000 osób w wieku powyżej




***Rycina 1.*** *Częstość występowania określonych podtypów histologicznych glejaka w Stanach Zjednoczonych w latach 1998-2002; A – glejak wielopostaciowy (ang. glioblastoma), B – inne glejaki, C – skąpodrzewiak (ang. oligodendroglioma), D – gwiaździak plastyczny (ang. anaplastic astrocytoma), E – gwiaździak włosokomórkowy (ang. pilocytic astrocytoma), F – wyściółczak (ang. ependymomas), G – gwiaździak rozlany (ang. diffuse astrocytoma), H – inne gwiaździaki (6).*

20 lat) (6). Guzy mózgu są główną przyczyną śmierci dzieci z powodu chorób nowotworowych poniżej 20 roku życia, drugą przyczyną u dorosłych mężczyzn w wieku 20-29 lat i piątą u kobiet w tym samym wieku (6).

Ubytkowe objawy neurologiczne nowotworu mózgu zależą częściej od lokalizacji guza niż od specyfiki histologicznej (7). Objawy mogą mieć charakter ogólny (związany na przykład ze wzrostem ciśnienia śródczaszkowego) lub ogniskowe (np. niedowład połowiczy) (7). Ogólne objawy obejmują bóle głowy, wymioty, zaburzenia świadomości a szczególnie orientacji auto- i allopsychicznej, zmiany osobowości, nastroju oraz spowolnienie psycho-ruchowe (7). Ze względu na lokalizację, guzy najczęściej występują w części nadnamiotowej jamy czaszki – w okolicy czołowej, następnie ciemieniowej, skroniowej i potylicznej, a rzadziej podnamiotowo – w móżdżku (7).

## Molekularne podłoże glejaków

Z występowaniem guzów mózgu związane jest wiele zaburzeń cytogenetycznych, biochemicznych i genetycznych (tab. 2). Zaburzenia ekspresji wielu genów kodujących czynniki transkrypcyjne oraz aktywności ich produktów prowadzi do niewłaściwej aktywacji szlaków biochemicznych i rozwoju nowotworu. Wśród tych czynników znajdują się geny *Gli* (ang. glioma-associated oncogenes) (tab. 3). Białka GLI uczestniczą w przekazywaniu sygnału Hedgehog-Gli (HH-GLI) u kręgowców, ale ich znaczenie może być znacznie (35). GLI1 funkcjonuje jako aktywator, a GLI2 i GLI3 posiadają domeny aktywujące i represorowe (35). Proteoliza przy końcu karboksylowym GLI2 i GLI3 prowadzi do usunięcia domeny aktywującej i powstania form represorowych (35).

Gen *Gli1* został opisany po raz pierwszy w 1987 roku (28). W glejaku wielopostaciowym obserwowano ponad 50-krotny wzrost liczby kopii tego genu. Ulega on silnej ekspresji w GBM oraz w linii komórkowej D-259 MG z niego wyprowadzonej (28).

Na podstawie badań wykorzystujących mikromacierze stwierdzono, że pod wpływem GLI1 następuje zaburzenie ekspresji 30 genów (65). 11 z nich ulega wysokiej ekspresji (65). Są to geny cyklu komórkowego, adhezji komórkowej, transdukcji sygnału oraz regulujących apoptozę (65) (ryc. 2). Analiza nowotworów kości i tkanek miękkich wykazała, że poziom ekspresji *Gli1* jest związany ze stopniem złośliwości nowotworu (57). Zwiększenie liczby kopii genu *Gli1* w niektórych nowotworach oraz specyficzny obraz ekspresji sugerują, że GLI1 pełni rolę zarówno w ich powstawaniu jak i w normalnym rozwoju. Pomimo że *Gli1* został zidentyfikowany początkowo w glejaku wielopostaciowym, jego rola w powstawaniu guzów mózgu nie została w pełni potwierdzona (9).

Czynniki transkrypcyjne GLI (GLI1, GLI2, GLI3) odgrywają rolę w szlaku HH-GLI, istotnym na wczesnych etapach organogenezy w centralnym systemie nerwowym, płucach, prostacie, kościach, kończynach, włosach, zębach i mięśniach (65, 60). W szczególności kontroluje proliferację prekursorów komórek nerwowych w strukturach grzbietowych mózgu oraz reguluje liczbę neuronalnych komórek pnia w embrionalnych, okołonarodzeniowych i dojrzałych segmentach mózgu, takich jak rozwijająca się kora nowa, podkomorowa przestrzeń bocznej komory przodomózgowia oraz hipokamp (55).

U ssaków do rodziny genów *Hh* należą *Sonic hedgehog* (*Shh*), *Indian hedgehog* (*Ihh*) oraz *Desert hedgehog* (*Dhh*). Uczestniczą one w tym samym szlaku sygnalizacyjnym, ale w różnych narządach (60). *Shh* ulega ekspresji w dużej liczbie organów, włączając mózg, skórę, płuca, prostatę, przewód pokarmowy i szkielet, w których odpowiada za ich kształtowanie i wzrost (55).

We wczesnym rozwoju cewy nerwowej, SHH wydzielany jest ze środkowych komórek rdzeniowych, kierując rozwojem komórek strony brzusznej w sposób zależny od stężenia (9, 55). SHH indukuje różnicowanie neuronów dopaminoergicznych i serotonergicznych w brzusznej części śródmózgowia i tyłomózgowia oraz motoneuronów i oligodendrocytów w rdzeniu kręgowym. U ludzi i myszy z defektywnym szlakiem SHH dochodzi do holo-

**Tabela 2.** Zaburzenia genetyczne, cytogenetyczne oraz biochemiczne związane z występowaniem glejaków. *GAS41* - ang. glioma amplified sequence 41, *Gac1* - ang. glioma amplified on chromosome 1, *PDGF* – ang. platelet-derived growth factor, *pRB1* – ang. retinoblastoma susceptibility locus 1, *CDKN2A* – ang. cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, *CDKN4*, *HDM2* – ang. human double minute 2, *uPAR* - ang. plasminogen activator receptor, *FAS* ang. fatty acid synthase.

| Typ zaburzenia | przyczyna | piśm. |
|---|---|---|
| cytogenetyczne | utrata heterozygotyczności w locus 10q23-26, kodującym gen Lgi1 | (8) |
| | nieprawidłowości w locus 15q23-q26.3 | (39) |
| | utrata locus 19q | (54) |
| | dodatkowa kopia chromosomu 7, | (62) |
| | utrata chromosomu 10, | |
| | rearanżacje w chromosomie 9 | |
| | dodatkowy chromosom 12 lub tylko loci 12q | |
| biochemiczne | zakłócenia funkcjonowania szlaków p53, RB, EGFR oraz SHH-GLI | (40) |
| genetyczne | wzrost liczby kopii genu Gli1 | (62), (28) |
| | wzrost liczby kopii zmutowanych genów c-erbB | (64) |
| | wzrost liczby kopii genu GAS41 | (13) |
| | wzrost liczby kopii i ekspresji genu Gac1 | (1) |
| | nadekspresja genów Notch-1 oraz Delta-like-1 | (42) |
| | TP53 (mutacja), PDGF (wzrost ekspresji), pRB1 (delecja lub mutacja), | (48) |
| | CDKN2A (delecja lub mutacja), CDKN4 (wzrost ekspresji lub liczby kopii genu), | |
| | HDM2 (wzrost ekspresji lub liczby kopii genu) | |
| | wzrost ekspresji uPAR | (18) |
| | wzrost ekspresji FAS | (68) |

prosencefalii i cyklopii z powodu błędnego kształtowania (ang. patterning) i nie rozdzielenia obustronnych płatów przodomózgowia (55). W późnych stadiach embrionalnych oraz po urodzeniu, *Shh* ulega ekspresji w grzbietowej części mózgu w tym w móżdżku, korze nowej, pokrywie (ang. tectum), hipokampie, ciele migdałowatym oraz w przegrodzie (ang. septum) (55).

SHH może zostać związany przez receptor (ang. Patched1, PTCH1 lub ang. Patched2, PTCH2), znajdujący się na powierzchni komórki docelowej lub uwalniającej sygnał (10) (ryc. 3). Związanie liganda prowadzi do endocytozy i transdukcji sygnału do wnętrza komórki, co aktywuje czynniki transkrypcyjne GLI (43).

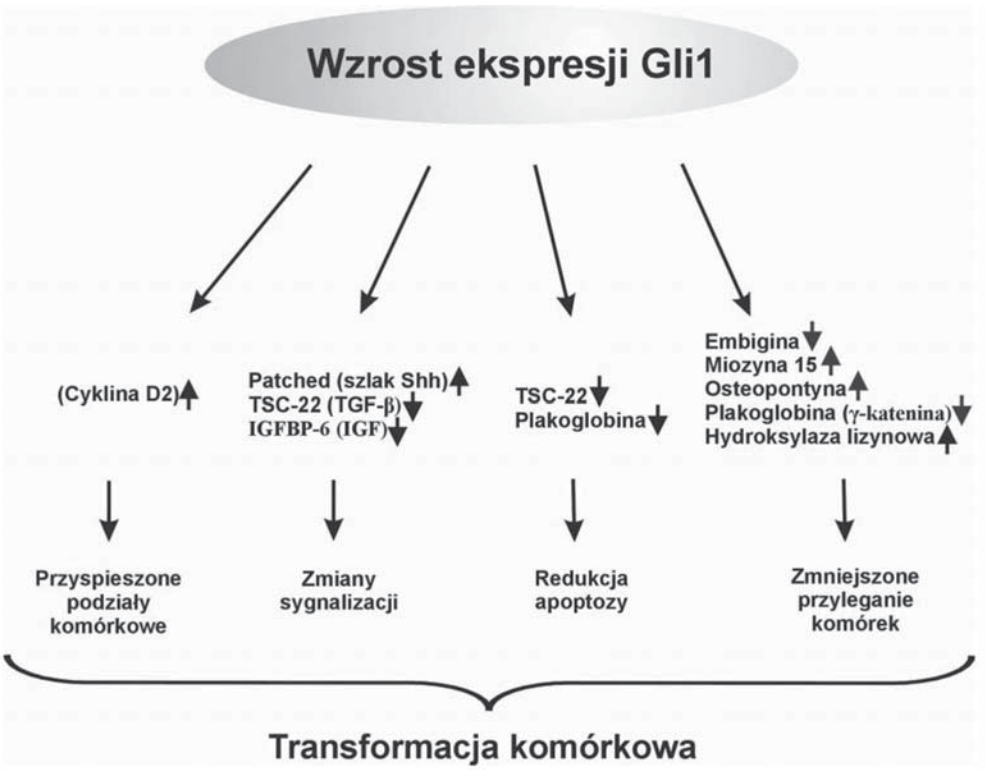
Zaburzenia funkcjonowania szlaku HH-GLI odgrywają rolę w procesach nowotworzenia, gdzie podtrzymana sygnalizacja umożliwia wzrost i przetrwanie guza (55). Jedna trzecia wszystkich śmiertelnych nowotworów jest związana z nadmierną aktywacją szlaku HH-GLI poprzez mutacje jego komponentów sygnalizacyjnych lub zwiększoną odpowiedź komórek na HH (44). Ligandy HH, uwalniane w dużej ilości z komórek rakowych mogą być zaangażowane w bezpośrednie pobudzanie wzrostu innych nowotworów (10).

Szlak SHH-GLI prowadzi do wzmożenia proliferacji poprzez aktywację szlaku ERK (ang. extracellular regulated kinase) oraz zwiększenia ekspresji cyklin fazy S (44). Mutacje w komponentach szlaku zostały wykryte w przypadku cewiaka nerwowego (55). Szlaki sygnalizacyjne EGF (ang. epidermal growth factor) i IGF (ang. insuline-like growth factor) wpływają na szlak HH-GLI (45). Aktywność GLI regulowana jest z udziałem białek RAS, MAP (ang. mitogen-activated protein) i AKT (ang. serine-threonine kinase AKT) (45).

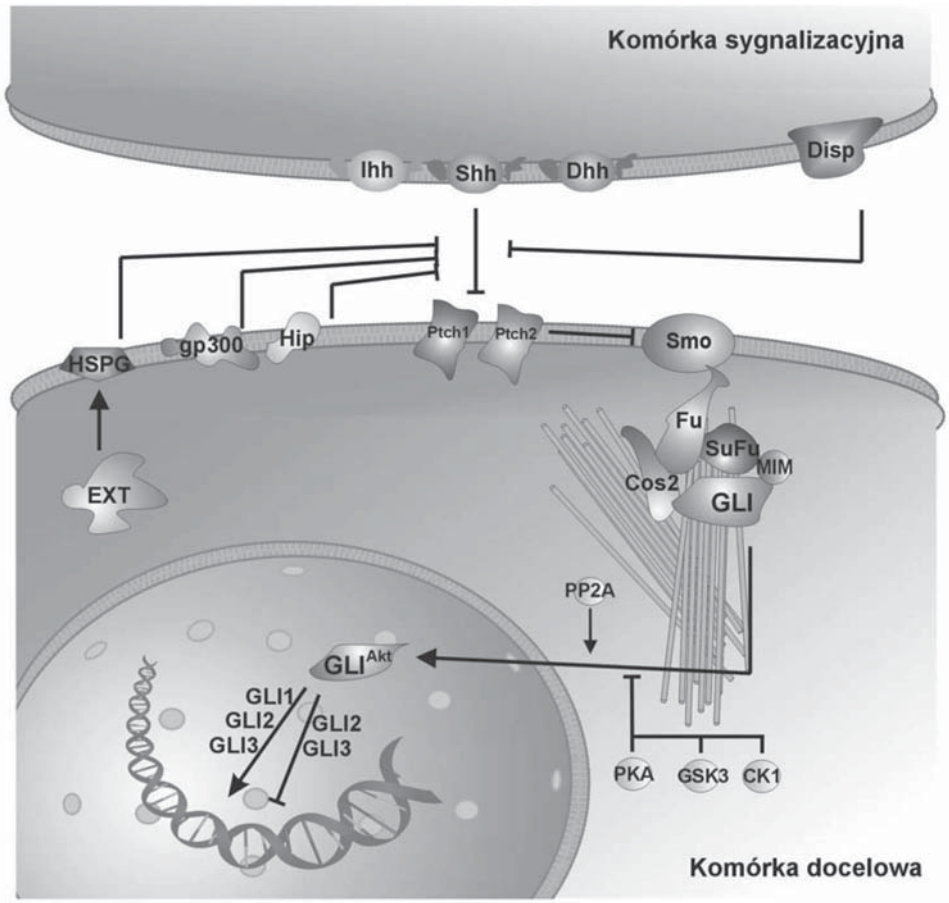
Inhibicję szlaku sygnałowego SHH-GLI powodują antagoniści, blokując szlak na różnych etapach (tab. 4). Cyklopamina jest roślinnym alkaloidem (3β-hydroksysteroidem), który specyficznie hamuje szlak SHH-GLI. Związki tego typu w zależności od struktury wywierają zróżnicowany wpływ na SMO (45). Cyklopaminę zidentyfikowano jako czynnik wywołujący holoprosencefalię i cyklopię u embrionów ssaków. Wykazano, że cyklopamina hamuje wzrost cewiaka nerwowego i glejaka (55). Podobne działanie wykazywał inhibitor HhAntag w modelu mysim (46). Jego zastosowanie prowadziło do zredukowania nadmiernej ekspresji kilku genów,

**Tabela 3.** Udział czynnika transkrypcyjnego *Gli1* w powstawaniu nowotworów.

| Mutacja | nowotwór | piśm. |
|---|---|---|
| wzrost liczby | glejak wielopostaciowy | (28) |
| kopii genu Gli1 | tłuszczakomięsak (ang. liposarcoma) | (29) |
| | kostniakomięsak (ang. osteosarcoma) | (29) |
| | potworniakorak (ang. teratocarcinoma) | (29) |
| translokacja | tłuszczak (ang. lipoma) | |
| locus Gli1 | śluzopodobny tłuszczakomięsak (ang. myxoid liposarcoma) | |
| | perycytoma | |
| | macicznego mięśniaka gładkiego (ang. uterine leiomyomas) | |
| | wielopostaciowy gruczolak gruczołu ślinowego (ang. pleomorphic adenomas) | |
| nadmierna | rak podstawnokomórkowy (ang. basal cell carcinoma) | (65, 30) |
| ekspresja | cewiak nerwowy (ang. medulloblastoma) | (65, 30) |
| | mięśniak | (65, 30) |
| | rak piersi | (65, 30) |
| nieprawidłowe | syndrom Gorlina (ang. Gorlin's or basal-cell naevus syndrome) | (55) |
| działanie szlaku | dziedziczny stan z predyspozycją do cewiaka nerwowego (ang. medulloblastoma) | (55) |
| SHH | mięśniakomięsak prążkowany (ang. rhabdomyosarcoma) | (55) |
| | rak podstawnokomórkowy (ang. basal cell carcinoma). | (55) |




***Rycina 2.*** *Wzrost ekspresji Gli1 wpływa na zmianę ekspresji określonych genów w procesie nowotworzenia. Shh – ang. Sonic hedgehog, TSC-22 – ang. transforming growth factor-β stimulated gene 22, IGFBP-6 – ang. IGF2-binding protein (65).*




***Rycina 3.*** *Szlak SHH-GLI. Uwolnienie SHH z powierzchni komórki sygnalizacyjnej zależne jest od białka DISP. Negatywne regulatory (HSPG, gp300, Hip) wpływają na wiązanie się liganda do Ptch. Związanie liganda do receptora Ptch1/Ptch2 powoduje aktywację Smo i transdukcję sygnału. Kompleks zawierający GLI dysocjuje od mikrotubul. Aktywność GLI zależy od białek PP2A, PKA, GSK3, CK1. Ihh – ang. indian hedgehog, Shh – ang. sonic hedgehog, Dhh – ang. desert hedgehog, Disp – ang. dispatched, HSPG – ang. heparyn sulphate proteoglican, gp300 – megalina, HIP – ang. hedgehog interacting protein, EXT – glikozylotransferaza, Ptch1/2 – ang. Patched1/2, Smo – ang. Smothened, Fu – ang. fused, SUFU – ang. suppressor of fused, cos2 – ang. costal2, GLI – ang. glioma associated oncogene, MIM – ang. missing in methastasis, PP2A – ang. protein phosphatase 2A, GSK3 – ang. glycogen synthase kinase 3, CK1 – ang. casein kinase 1, PKA – ang. protein kinase A.*

zahamowania proliferacji, aktywacji procesów apoptotycznych, a w największych dawkach do całkowitej remisji nowotworu (46). Syntetyczny inhibitor HH (CUR61414) zatrzymywał proliferację komórek o charakterze raka podstawnokomórkowego, indukując w nich apoptozę, nie wpływając na sąsiednie komórki zdrowej skóry (61). Prowitamina D3 (7-dehydrocholesterol) wiąże się do SMO z wysokim powinowactwem, co efektywnie hamuje aktywność GLI w linii komórkowej (4). Zewnątrzkomórkowe blokowanie ligandów HH może stanowić strategię redukcji sygnalizacji HH-GLI. Hamowanie szlaku można by także uzyskać poprzez zastosowanie represorowych form GLI2/3 (55).

Produkt genu REN$^{KCTD11}$ hamuje wzrost cewiaka nerwowego poprzez negatywną regulację szlaku SHH-GLI (11). Jest to antagonista GLI i uniemożliwia transkrypcję genów docelowych szlaku poprzez zakłócanie transportu białka GLI1 do jądra (11, 2). Zidentyfikowano dwie sekwencje sygnalne niezbędne do destrukcji GLI1, $D_N$ (aminokwasy 51-116 przy końcu aminowym) oraz $D_C$ (aminokwasy DSGVEM przy końcu karboksylowym) (21). Usunięcie tych sygnałów stabilizuje białko i przyspiesza tworzenie się nowotworu u transgenicznych myszy (21).

GLI2 wiąże się do konserwatywnej sekwencji w rejonie promotora *Gli1*, indukując jego ekspresję w ludzkich keratynocytach (23). Estry forbolu (ang. phorbol esters) z udziałem kinazy białkowej C-δ (ang. protein kinase C-δ, PKC δ) oraz białka MEK-1 (ang. mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase-1) stymulują aktywność białek GLI oraz indukują ekspresję *Gli1* i *Ptch1* w linii komórkowej (44). Aktywność sygnalizacyjna EGFR (ang. epidermal growth factor receptor) wpływa na obraz

**Tabela 4.** Induktory i represory szlaku SHH-GLI.

| Wpływ na szlak Shh-Gli | czynnik | piśm. |
|---|---|---|
| inhibicja szlaku | cyklopamina | (45) |
| | HhAntag | (46) |
| | CUR61414 | (61) |
| | prowitamina D3 (7-dehydrocholesterol) | (4) |
| | formy represorowe GLI2/GLI3 | (55) |
| | produkt genu RENKCTD11 | (11) |
| aktywacja szlaku | forma aktywatorowa GLI2 | (23) |
| | estry forbolu z udziałem kinazy białkowej C-? oraz białka MEK-1 | (44) |

ekspresji genów zależnych od białek GLI prawdopodobnie przez bezpośrednią modyfikację aktywatorów GLI lub regulację aktywności innych czynników transkrypcyjnych lub kofaktorów oddziałujących z GLI1 lub GLI2 (25).

## Konwencjonalne metody leczenia nowotworów mózgu

Histologia guza, tempo jego proliferacji, wiek i stan pacjenta, zakres przeprowadzonej operacji oraz dawki zastosowanej radioterapii i chemioterapii wpływają na przeżywalność pacjentów (7). Wraz ze wzrostem wieku maleje średnia wartość przeżywalności pacjentów, prawdopodobnie ze względu na pojawianie się mechanizmów oporności w tkance nowotworowej (7). Prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat po zdiagnozowaniu pierwotnego złośliwego guza mózgu wynosi 64.8% dla osób w wieku 0-19 lat, 23.1% w wieku 45-54 lat i tylko 4.8% dla osób w wieku powyżej 74 roku życia (6).

Inwazyjność komórek nowotworowych glejaka jest główną przyczyną niepowodzeń w leczeniu (tab. 5) (40). Komórki glejaka oddziałują z matriks zewnątrzkomórkową oraz komórkami zdrowej tkanki (40). Konwencjonalna terapia obejmująca chirurgiczne usunięcie, radioterapię i chemioterapię nie prowadzi do wyleczenia chorego, a przedłuża tylko czas jego przeżycia (49). Ze względu na dużą inwazyjność nowotworu oraz specyfikę lokalizacji, całkowite usunięcie guza jest praktycznie niemożliwe, a pozostałości komórek nowotworu są przyczyną wznowienia choroby (26). Pełna resekcja guza dotyczy 10-15% pacjentów (7). Mimo postępów w diagnostyce i terapii, okres przeżycia po operacji GBM wynosi około 6 miesięcy, tylko 7-8% pacjentów żyje do dwóch lat po diagnozie (26). Radioterapia i chemioterapia mogą wydłużyć ten czas do 9-12 miesięcy (26).

W radioterapii można wyróżnić dwie strategie. Pierwsza opiera się o wprowadzenie radioaktywnego źródła do mózgu pacjenta (strategia ang. gamma knife), druga polega na wykorzystaniu ściśle ukierunkowanej wiązki promieniowania jonizującego (ang. linear accelerator) (7). Najlepsze rezultaty w pomocniczej chemioterapii są osiągane za pomocą pochodnych nitrozomocznika (ang. nitrosourea): karmustyny (ang. carmustine, BCNU), kombinacji prokarbazinu (ang. procarbazine) i lomustyny (ang. lomustine, CCNU) oraz winkrystyny (ang. vincristine) znanej jako terapia PCV-3 (7). Rentgenografia naczyń krwionośnych (ang. angiography) pozwala na zwiększenie stężenia chemioterapeutyku w regionie guza (48). Metylacja promotora metylotransferazy metyloguaniny (ang. methylguanine methyltransferase, MGMT), usuwającej grupy alkilowe z DNA, w glejaku wielopostaciowym oraz delecja locus 1p19q w skąpodrzewiaku plastycznym mają istotne znaczenie w odpowiedzi na chemioterapię (40). Umożliwia to zastosowanie temozolomidu (ang. temozolomide) – czynnika metylującego DNA, prowadzącego do zahamowania replikacji (48).

## Strategie molekularne w terapii glejaków

Wśród metod dostarczania terapeutyku do guzów mózgu wyróżnia się systemy oparte na wektorach adenowirusowych, AAV (ang. adeno-associated virus), herpeswirusowych, lentiwirusowych, a także nowe strategie wykorzystujące komórki transportowe (ang. cerrier cell systems) w tym komórki neuronalne oraz śródbłonkowe komórki progenitorowe (22). Duże nadzieje budzi zastosowanie transplantacji komórek pnia jako nośników cząsteczek toksycznych dla guza (33). Bezpośrednie wszczepianie do guza komórek pakujących, zwanych też komórkami produkującymi wektory (ang. vector-producing cells, VPCs) jest często wykorzystywaną techniką w terapii genowej glejaków (53). Trwają badania nad skonstruowaniem VPCs, które posiadałyby zdolność migracji w OUN i docierania do rozlegle naciekających komórek guza (53). Komórki glejaków (przebadane linie U251, U373, GaMG oraz komórki pierwotnych guzów) wykazują podatność na transfekcję bez negatywnego wpływu na fenotyp (20).

**Tabela 5.** Cechy charakterystyczne glejaków i ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz ich znaczenie dla skuteczności terapii (53).

| Lp. | wybrane cechy glejaków oraz ośrodkowego układu nerwowego | konsekwencje |
|---|---|---|
| 1 | heterogenność składu komórkowego | negatywne |
| 2 | rozproszenie komórek guza na dużym obszarze (inwazyjność) | negatywne |
| 3 | miejscowa złośliwość (rzadko występują odległe przerzuty) | pozytywne |
| 4 | zróżnicowanie genetyczne i cytogenetyczne | negatywne |
| 5 | bariera krew-mózg i/lub krew-mózg-guz, (trudność dostarczenia terapeutyku) | negatywne |
| 6 | ochrona przed układem immunologicznym (immunouprzywilejowanie) | negatywne |
| 7 | proliferacja komórek guza w środowisku nie dzielących się komórek gospodarza (możliwość zastosowania wektorów wirusowych namnażających się w komórkach proliferujących) | pozytywne |

Wprowadzanie nieszkodliwych enzymów do glejaka, w którym, po ogólnoustrojowym wprowadzeniu nieaktywnego leku, dochodzi do jego konwersji do cytotoksycznego produktu, prowadzi do zniszczenia guza (26). W złośliwych glejakach następuje wzrost ekspresji genów kodujących powierzchniowe receptory komórkowe, które wiążą ligandy i wprowadzają do komórki, co pozwala na projektowanie specyficznych metod dostarczenia do komórek rakowych radioizotopów lub toksyn (48). Wśród ligandów wykorzystuje się interleukinę 13 (ang. interleukin 13, Il-13), interleukinę 4 (Il-4), transformujący czynnik wzrostu α (ang. transforming growth factor α, TGFα), transferynę, a jako czynniki przeciwnowotworowe egzotoksynę *Pseudomonas* i toksynę dyfterytu (ang. diphteria toxin) (48).

Zastosowanie inhibitora FAS – ceruleniny prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego oraz obniżenia żywotności komórek glejakowych (68). Wzrost ekspresji genu RFT (ang. regulator of fibroblast growth factor 2 – FGF2 transcritption) indukuje apoptozę komórek glejakowych w niektórych liniach komórkowych (24).

Immunoterapia stanowi bardzo obiecującą strategię w terapii guzów mózgu, trwają poszukiwania nowych specyficznych antygenów glejaków (52). Doguzowe wszczepianie myszom z glejakiem fibroblastów transfekowanych genem interleukiny 4 (IL-4) za pomocą retrowirusa przedłuża czas przeżycia (53). Badania przedkliniczne z wykorzystaniem znaczonych jodem $^{131}$I przeciwciał monoklonalnych przeciwko tenascynie wykazały znaczące opóźnienie wzrostu guza (48).

Pierwsze badania kliniczne terapii genowej złośliwych glejaków przeprowadzono w latach 90-tych (41, 22). Wśród zastosowanych strategii znalazły się HSV-tk (ang. herpes-simplex-thymidine kinase gene therapy), wektory pochodzenia adenowirusowego oraz z wirusów herpes simplex, interleukiny, interferony oraz antysensowne oligonukleotydy (41). Próby leczenia glejaków obejmują hamowanie ekspresji czynników angiogennych oraz onkogenów, stymulację odpowiedzi immunologicznej, wprowadzanie genów supresorowych w miejsce zmutowanych (ang. gene replacement), wykorzystanie receptorów specyficznych dla glejaków, stosowanie wirusów onkolitycznych (26, 53, 37). Przeszkodą dla terapii genowej opartej na wektorach wirusowych jest mała efektywność włączania wprowadzonych genów do genomu gospodarza (37). Wśród terapeutyków przechodzących badania kliniczne znajdują się: inhibitory EGFR, PDGFR (ang. platelet-derived growth factor receptor), VEGF (ang. vascular endothelial growth factor), inhibitory kinaz, farnezylotransferaz, Akt (ang. v-akt murine thymoma viral oncogene), mTOR (ang. mammalina target of rapamycin), HDAC (ang. histone deacetylase), Hsp-90 (ang. heat-shock protein 90), PKC (ang. protein kinase C), czynniki wpływające na inwazyjność nowotworu, toksyny zkoniugowane z cytokinami, radioaktywnie znakowane przeciwciała monoklonalne oraz czynniki wpływające na odpowiedź apoptotyczną (49).

## Wykorzystanie kwasów nukleinowych w leczeniu glejaków

Głównym ograniczeniem chemioterapii, terapii genowej oraz wykorzystania technologii interferencji RNA (ang. RNA interference) jest bariera krew-mózg. Pomimo tego, że w pewnych miejscach bariera ta jest przerwana przez rozwijający się guz, jest on nadal dobrze izolowany (48). Zwarte połączenia pomiędzy komórkami śródbłonka wyścielającego kapilary mózgowe stanowią przeszkodę dla teraputyków. Bariera krew-mózg jest nieprzepuszczalna dla siRNA o średniej masie cząsteczek w okolicach 14 kDa (około 40 nukleotydów) (34). Wykorzystywana jest strategia zwiększenia przepuszczalności bariery krew-mózg z wykorzystaniem czynników osmotycznych np. mannitolu (48). Prowadzone są także próby przełamania tej bariery metodami farmakologicznymi za pomocą

analogu bradykininy RMP-7 (53). *In vivo* u szczura przez barierę krew-mózg oraz błonę guza efektywnie przechodziły immunoliposomy PILs (ang. pegylated immunoliposomes) o średnicy 85 nm, połączone z monoklonalnym przeciwciałem dla receptora transferyny szczura (TfR) (66). Zawierały wewnątrz wektor, z którego ekspresji ulegał shRNA (ang. short hairpin RNA), wyciszający gen reporterowy lucyferazy (66). Inną możliwością jest wykorzystanie opłaszczonych nanopęcherzyków (ang. coated nanoparticles) przypominających lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. low-density lipoproteins, LDL), które mogą oddziaływać z receptorami LDL śródbłonka i w ten sposób przekraczać barierę (34).

Syntetyczne oligodeoksynukleotydy wykorzystano do hamowania lub modulacji ekspresji oraz aktywności biologicznej produktów wielu genów (36). Wśród genów docelowych dla terapii guzów mózgu znajdują się transformujący czynnik wzrostu α (TGFα), podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów (ang. basic fibroblast growth factor, bFGF), receptor czynnika wzrostu fibroblastów (ang. fibroblast growth factor receptor, FGFR), czynnik wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF), telomeraza, podjednostka α topoizomerazy II, kinaza białkowa C α (ang. protein kinase C α, PKC α) oraz związane z mikrotubulami białko 1A (ang. microtubule-associated protein 1A, MAP1A) (36).

Mimo postępu w badaniach nadal nie rozpoczęto fazy trzeciej badań klinicznych, która pozwoliłaby ominąć potencjalne problemy związane z małą liczbą oraz niedbałą selekcją pacjentów, a także nadmierną interpretacją wyników opartych na kilku pacjentach o dłuższym czasie przeżycia (41).

## Zastosowanie interferencji RNA w terapii nowotworów

Interferencja RNA (ang. RNA interference, RNAi) jest naturalnym mechanizmem odpowiedzialnym za ochronę genomu oraz kontrolę ekspresji genów (16). W procesie tym uczestniczą niskocząsteczkowe RNA, które prowadzą do degradacji komplementarnego RNA. RNAi może być wykorzystany jako metoda terapeutyczna. Choroby nowotworowe, genetyczne czy wirusowe związane są z nieprawidłową ekspresją określonych genów (17). Możliwość ich wyciszenia daje nadzieję na skuteczne leczenie.

Zastosowanie siRNA (ang. short interfering RNA) w celu wyciszenia ekspresji genu *Gli1* prowadziło do redukcji proliferacji o 60% w przypadku komórek raka prostaty (47). W komórkach NT2 zastosowany siRNA przeciwko *Gli1* prowadził do znacznego obniżenia proliferacji (58). U *Danio rerio* zidentyfikowano mikro RNA (*miR-214*), który hamuje ekspresję *Sufu*, prowadząc do zwiększenia transkrypcji kierowanej przez GLI (14). Inhibicja funkcji *miR-214* umożliwia wzrost ekspresji *Sufu* (14).

Wykorzystanie RNAi do wyciszenia ekspresji genu *EGFR* powodowało inhibicję wzrostu ludzkich komórek glejaka wielopostaciowego *in vitro* oraz *in vivo* u myszy (50, 67). W innym przypadku wyciszanie ekspresji genu EGFR za pomocą siRNA nawet o 70-90% nie było wystarczające do inhibicji proliferacji glejakowych linii komórkowych U373, MG, LN18, co sugeruje konieczność stosowania w terapii kilku interferencyjnych RNA skierowanych przeciwko różnym genom docelowym (59). shRNA (ang. short hairpin RNA) efektywnie redukował ekspresję genu receptora angiotensyny II w komórkach glejaka szczura (63). Wyciszanie ekspresji genu FAS prowadzi do obniżenia żywotności komórek glejakowych (68). Zastosowanie wektora mającego hpRNA (ang. hairpin RNA) lub siRNA w celu indukcji procesu interferencji skierowanej przeciwko genom MMP-9 i katepsynie B w linii komórkowej SNB19 wyprowadzonej z glejaka wielopostaciowego prowadzi do zmniejszenia inwazyjności komórek (32, 31). Zastosowanie tego samego wektora *in vivo* zahamowało wzrost glejaka oraz cofnęło (na 4 miesiące) rozwój jeszcze nie ustabilizowanego guza (32). shRNA skutecznie obniżał poziom mRNA MDR1 (ang. multidrug resistance homolog 1) oraz białka glikoproteiny P (P-gp) w glejakowej linii komórkowej, prowadząc do zwiększenia wrażliwości na chemioterapię (31). Wyciszanie ekspresji genów *uPA* (ang. urokinase-type plasminogen activator), *uPAR* (ang. urokinase-type plasminogen activator receptor) oraz katepsyny B prowadzi do reaktywcji genów proapoptotycznych, zmniejszenia inwazyjności i rozwoju naczyń w ludzkiej glejakowej linii komórkowej SNB19 oraz *in vivo* (31, 18, 19). Wyciszanie ekspresji genu *Bcl2L12* (ang. Bcl2-like-12) osłabia wzrost guza poprzez zwiększenie apoptozy *in vitro* oraz *in vivo* (56). Technologię RNAi wykorzystano do wyciszania ekspresji genu tenascyny-C (TN-C), białka, którego ilość silnie wzrasta w nowotworach (12). Zwiększona ekspresja TN-C w tkankach łącznych otaczających guzy, w ranach i w stanach zapalnych tkanek powoduje, że może ona regulować morfologię, wzrost i migrację komórek poprzez aktywację zróżnicowanych międzykomórkowych szlaków sygnalizacyjnych (12). dsRNA o długości 164 nt skutecznie wyciszał gen TN-C *in vitro* i *in vivo* (69). Wykorzystany ATN-RNA był wystarczająco długi, aby być źródłem kilku siRNA i na tyle krótki, że nie powodował niespecyficznych efektów (69).

## Perspektywy

Zakłada się, że w przyszłości wybór strategii leczenia glejaków będzie uzależniony od rozpoznania histopatologicznego oraz profilu zaburzeń ekspresji poszczególnych genów (53). Połączenie współczesnych technik neurochirurgicznych i metod biologii molekularnej oraz współdziałanie lekarzy i naukowców doprowadziło do powstania nowej dyscypliny – tzw. neurochirurgii komórkowej i molekularnej (53).

## Piśmiennictwo


1. *Almeida A., Zhu X.X., Vogt N., Tyagi R., Muleris M., Dutrillaux A.M., Dutrillaux B., Ross D., Malfoy B., Hanash S.:* GAC1, a new member of the leucine-rich repeat superfamily on chromosome band 1q32.1, is amplified and overexpressed in malignant gliomas. Oncogene 1998, 16, 2997-3002
2. *Argenti B., Gallo R., Di Marcotullio L., Ferretti E., Napolitano M., Canterini S., De Smaele E., Greco A., Fiorenya M.T., Maroder M., Screpanti I., Alesse E., Gulino A.:* Hedgehog antagonist REN$^{KCTD11}$ regulates proliferation and apoptosis of developing granule cell progenitors. J. Neurosci. 2005, 25, 8338-8346
3. *Belda-Iniesta C., de Castro Carpeno J., Casado Saenz E., Cejas Guerrero P., Perona R., Gonzalez Baron M.:* Molecular biology of malignant glioma. Clin. Transl. Oncol. 2006, 8, 635-641
4. *Bijlsma M.F., Spek C.A., Zivkovic D., van der Water S., Razaee F., Peppelenbosh M.P.:* Repression of Smoothened by Patched-dependent (Pro-)vitamin D3 secretion. PLoS Biol. 2006, 4, 1397-1410
5. *Boom J., Wolter M., Kuick R., Misek D.E., Youkilis A.S., Wechsler D.S., Sommer C., Reifenberger G., Hanash S.M.:* Characterization of gene expression profiles associated with glioma progression using oligonucleotide-based microarray analysis and real-time reverse transcription-polymerase chain reaction. Am. J. Pathol. 2003, 163, 1033-1043
6. *CBTRUS:* Primary brain tumors in the United States 2005-2006. www.cbtrus.org, 2007
7. *Chamberlain M.C., Kormanik P.A.:* Practical guidelines for the treatment of malignant gliomas. West. J. Med. 1998, 168, 114-120
8. *Chernova O.B., Somerville R.P., Cowell J.K.:* A novel gene, LGI1, from 10q24 is rearranged and downregulated in malignant brain tumors. Oncogene 1998, 17, 2873-2881
9. *Dahmane N., Sanchez P., Gitton Y., Palma V., Sun T., Beyna M., Weiner H., Ruiz ě Altaba A.:* The Sonic Hedgehog-Gli pathway regulates dorsal brain growth and tumorigenesis. Development 2001, 128, 5201-5212
10. *Dellovade T., Romer J.T., Curran T., Rubin L.L.:* The Hegehog pathway and neurological disorders. Annu. Rev. Neurosci. 2006, 29, 539-63
11. *Di Marcotullio L., Ferretti E., De Smaele E., Argenti B., Mincione C., Zazzeroni F., Gallo R., Masuelli L., Napolitano M., Maroder M., Modesti A., Giangaspero F., Screpanti I., Alesse E., Gulino A.:* REN$^{KTD11}$ is a suppressor of Hedgehog signaling and deleted in human medulloblastoma, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 2004, 101, 10833-10838
12. *Drętkiewicz K., Wyszko E., Rolle K., Nowak S., Żukiel R., Braciszewski J.:* Tenascyna C. Na pograniczu chemii i biologii 2005, Tom XII, 47-70
13. *Fisher U., Heckel D., Michel A., Janka M., Hulsebos T., Meese E.:* Cloning of a novel transcription like gene amplified in human glioma including astrocytoma grade I. Hum. Mol. Genet. 1997, 6, 1817-1822
14. *Flynt A.S., Li N., Thatcher E.J., Solnica-Krezel L., Patton J.G.:* Zebrafish miR-214 modulates Hedgehog signaling to specify muscle cell fate. Nat. Genet. 2007, 39, 259-263
15. *Furuta M., Weil, R.J., Vortmeyer A.O., Huang S., Lei J., Huang T., Lee Y., Bhowmick D.A., Lubensky I.A., Oldfield E.H., Zhuang Z.:* Protein patterns and proteins that identify subtypes of glioblastoma multiforme. Oncogene 2004, 23, 6806-6814
16. *Gabryelska M., Nowak S., Żukiel R., Barciszewski J.:* Uniwersalna metoda inhibicji ekspresji genów – interferencja RNA. Na pograniczu chemii i biologii 2005, Tom XII, 235-267
17. *Gabryelska M., Wyszko E., Nowak S., Żukiel R., Barciszewski J.:* Zastosowanie technologii interferencji RNA w medycynie. Neuroskop 2006, 8, 143-159
18. *Gondi C., Kandhukuri N., Kondraganti S., Gujrati M., Olivero W.C., Dinh D.H., Rao J.S.:* RNA interference-mediated simultaneous down-regulation of urokinase-type plasminogen activator receptor and cathepsin B induces caspase-8-mediated apoptosis in SNB19 human glioma cells. Mol. Cancer Ther. 2006, 5, 3197-3208
19. *Gondi C.S., Lakka S.S., Dinh D.H., Olivero W.C., Gujrati M., Rao J.S.:* RNAi-mediated inhibition of cathepsin B and uPAR leads to decreased cell invasion, angiogenesis and tumor growth in gliomas. Oncogene 2004, 23, 8486-8496
20. *Hagemann C., Meyer C., Stojic J., Eicker S., Gerngras S., Kuhnel S., Roosen K., Vince G.H.:* High efficiency transfection of glioma cell lines and primary cells for overexpression and RNAi experiments. J. Neurosci. Methods 2006, 156, 194-202
21. *Huntzicker E.G., Estay I.S., Zhen H., Lokteva L.A., Jackson P.K., Oro A.E.:* Dual degradation signals control Gli protein stability and tumor formation. Genes Dev. 2006, 20, 276-281
22. *Hutterer M., Gunsilius E., Stockhammer G.:* Molecular therapies for malignant glioma. Wien. Med. Wochenschr. 2006, 156, 351-363
23. *Ikram M.S., Neill G.W., Regl G., Eichberger T., Frischauf A., Aberger F., Quinn A., Philpott M.:* Gli2 is expressed in normal human epidermis and BCC and induces Gli1 expression by binding to its promoter. J. Invest. Dermatol. 2004, 122, 1503-1509
24. *Kano H., Arakawa Y., Takahashi J.A., Nozaki K., Kawabata Y., Takatsuka K., Kageyama R., Ueba T., Hashimoto N.:* Overexpression of RFT induces G1-S arrest and apoptosis via p53/p21(Waf1) pathway in glioma cell. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004, 317, 902-908
25. *Kasper M., Schnidar H., Neill G.W., Hanneder M., Klingler S., Blaas L., Schmid C., Hauser-Kronberger C., Regl G., Philpott M.P., Aberger F.:* Selective modulation of Hedgehog/Gli target gene expression by epidermal growth factor signaling in human keratinocytes. Mol. Cell Biol. 2006, 26, 6283-6299
26. *King G.D., Curtin J.F., Candolfi M., Kroeger K., Lowenstein P.R., Castro M.G.:* Gene therapy and targeted toxins for glioma. Curr. Gene Ther. 2005, 5, 535-557
27. *King A.B., Eisinger G.:* May glioma multiforme be hereditary? Guthrie Clin. Bull. 1966, 35, 169-175
28. *Kinzler K.W., Bigner S.H., Bigner D.D., Trent J.M., Law M.L., O'Brien S.J., Wong A.J., Vogelstein B.:* Identification of an amplified, highly expressed gene in a human glioma. Science 1987, 236, 70-73
29. *Kinzler K.W., Vogelstein B.:* The Gli gene encodes a nuclear protein which binds specific sequences in the human genome. Mol. Cell Biol. 1990, 10, 634-42
30. *Kubo M., Nakamura M., Tasaki, A., Yamanaka N., Nakashima K., Nomura M., Kuroki S., Katano M.:* Hedgehog signaling pathway is a new therapeutic target for patients with breast cancer. Cancer Res. 2004, 64, 6071-6074
31. *Lakka S.S., Gondi C.S., Dinh D.H., Olivero W.C., Gujrati M., Rao V.H., Sioka C., Rao J.S.:* Specific interference of urokinase-type plasminogen activator receptor and matrix metalloproteinase-9 gene expression induced by double-stranded RNA results in decreased tumor growth, and angiogenesis in gliomas. J. Biol. Chem. 2005, 280, 21882-21892
32. *Lakka S.S., Gondi C.S., Yanamandra N., Olivero W.C., Dinh D.H., Gujrati M., Rao J.S.:* Inhibition of cathepsin B and MMP-9 gene expression in glioblastoma cell line via RNA interference reduces tumor cell invasion, tumor growth and angiogenesis. Oncogene 2004, 23, 4681-4689
33. *Mapara K.Y., Stevenson C.B., Thompson R.C., Ehtesham M.:* Stem cells as vehicles for the treatment of brain cancer. Neurosurg. Clin. N. Am. 2007, 18, 71-80
34. *Mathupala S.P., Guthikonda M., Sloan A.E.:* RNAi based approaches to treatment of maliganat glioma. Technol. Cancer Res. Treat. 2006, 5, 261-269

35. *Matise M.P., Joyner A.L.:* Gli genes in development and cancer. *Oncogene* 1999, 18, 7852-7859

36. *Matsuno A., Nagashima T.:* Specific gene suppression using antisense strategy for growth suppression of glioma. Med. Electron. Microsc. 2004, 37, 158-161

37. *Mattei T.A., Ramina R., Miura F.K., Aguiar P.H., da Costa Valiengo L.:* Genetic therapy in gliomas: historical analysis and future perspectives. Neurol. India 2005, 53, 19-28

38. *Miller R.W.:* Deaths from childhood leukemia and solid tumors among twins and other sibs in the United States, 1960-1967. J. Nat. Cancer Inst. 1971, 46, 203-209

39. *Paunu N., Lahermo P., Onkamo P., Ollikainen V., Rantala I., Helen P., Simola K.O., Kere J., Haapasalo H.:* A novel low-penetrance locus for familial glioma at 15q23-q26.3. Cancer Res. 2002, 62, 3798-3802

40. *Preusser M., Haberler C., Hainfellner J.A.:* Malignant glioma: neuropathology and neurobiology. Wien. Med. Wochenschr. 2006, 156, 332-337

41. *Pulkkanen K.J., Yla-Herttuala S.:* Gene therapy for maliganat gliomas: current clinical status. Mol. Ther. 2005, 12, 585-598

42. *Purow B.W., Haque R.M., Noel M.W., Su Q., Burdick M.J., Lee J., Sundaresan T., Pastorino S., Park J.K., Mikolaenko I., Maric D., Eberhart C.G., Fine H.A.:* Expression of notch-1 and its ligands, Delta-like-1 and Jagged-1 is critical for glioma cell survival and proliferation. Cancer Res. 2005, 65, 2353-2363

43. *Rahnama F., Shimokawa T., Lauth M., Finta C., Kogerman P., teglund S., Toftgard R., Zaphiropoulos P.G.:* Inhibition of Gli1 gene activation by Patched1. Biochem. J. 2006, 394, 19-26

44. *Riobo N.A., Haines G.M., Emerson Jr C.P.:* Protein kinase C-δ and mitogen-activated protein/extarcellular signal-regulated kinase-1 control Gli activation in Hedgehog signaling. Cancer Res. 2006, 66, 839-844

45. *Robbins D.J., Hebrok M.:* Hedgehogs: la dolce vita. Workshop on Hedgehog-Gli signaling in cancer and stem cells. EMBO Rep. 2007, 8, 451-455

46. *Romer J.T., Kimura H., Magdaleno S., Sasai K., Fuller C., Baines H., Connelly M., Stewart C.F., Gould S., Rubin L.L., Curran T.:* Suppression of the Shh pathway using a small molecule inhibitor eliminates medulloblastoma in $Ptc^{+/-}$ $p53^{-/-}$ mice. Cancer Cell 2004, 6, 229-240

47. *Sanchez P., Hernandez A.M., Stecca B., Kahler A.J., DeGueme A.M., Barrett A., Beyna M., Datta M.W., Datta S., Ruiz i Altaba A.:* Inhibition of prostate cancer proliferation by interference with Sonic Hedgehog-Gli1 signaling. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 2004, 101, 12561-12566

48. *Sathornsumetee S., Rich J.N.:* New approaches to primary brain tumor treatment. *Anticancer Drugs* 2006, 17, 1003-1016

49. *Sathornsumetee S., Rich J.N.:* New treatment strategies for malignant gliomas. Expert Rev. Anticancer Ther. 2006, 6, 1087-1104

50. *Saydam O., Glauser D.L., Heid I., Turkeri G., Hilbe M., Jacobs A.H., Ackermann M., Fraefel C.:* Herpes simplex virus 1 amplicon vector-mediated siRNA targeting epidermal growth factor receptor inhibits growth of human glioma cells *in vivo*. Mol. Ther. 2005, 12, 803-812

51. *Schwartzbaum J.A., Fisher J.L., Aldape K.D., Wrensch M.:* Epidemiology and molecular pathology of glioma. Nat. Clin. Pract. Neurol. 2006, 2, 494-503

52. *Skog J.:* Glioma-specific antigens for immune tumor therapy. Expert Rev. Vaccines 2006, 5, 793-802

53. *Słowiński J., Mrówka R.:* Terapia genowa w leczeniu chorych z glejakami mózgu. Neurol. Neurochir. Pol. 2004, 38, 45-50

54. *Smith J.S., Tachibana I., Pohl U., Lee H.K., Thanarajasingam U., Protier B.P., Ueki K., Ramaswamz S., Billings S.J., Mohrenweiser H.W., Louis D.N., Jenkins R.B.:* A transcript map of the chromosome 19q-arm glioma tumor suppressor region. Genomics 2000, 64, 44-50

55. *Stecca B., Ruiz i Altaba A.:* 2005 Brain as a paradigm of organ growth: Hedgehog-Gli signaling in neural stem cells and brain tumors. J. Neurobiol. 2005, 64, 476-490

56. *Stegh A.H., Kim H., Bachoo R.M., Forloney K.L., Zhang J., Schulze H., Park K., Hannon G.J., Yuan J., Louis D.N., DePinho R.A., Chin L.:* Bcl2L12 inhibits post-mitochondrial apoptosis signaling in glioblastoma. Genes Dev. 2007, 21, 98-111

57. *Stein U., Eder C., Karsten U., Haensch W., Walther W., Schlag P.M.:* Gli gene expression in bone and soft tissue sarcomas of adult patients correlates with tumor grade. Cancer Res. 1999, 59, 1890-1895

58. *Vestergaard J., Pedersen M.W., Hasholt L., Tommerup N., Tumer Z., Larsen L.A.:* siRNA mediated knock-down of the Hedgehog pathway member Gli1 inhibits the proliferation of NT2 neuronal cells. www.wjc.ku.dk. 2005

59. *Vollmann A., Vornlocher H.P., Stempfl T., Brockhoff G., Apfel R., Bogdahn U.:* Effective silencing of EGFR with RNAi demonstrates non-EGFR dependent proliferation of glioma cells. Int. J. Oncol. 2006, 28, 1531-1542

60. *Wicking C., Smyth I., Bale A.:* The hedgehog signaling pathway in tumorgenesis and development. Oncogene 1999, 18, 7844-7851

61. *Williams J.A., Guicherit O.M., Zaharian B.I., Xu Y., Chai L., Wichterle H., Kon C., Gatchalian C., Porter J.A., Rubin L.L., Wang F.Y.:* Identification of a small molecule inhibitor of the hedgehog signaling pathway: effects on basal cell carcinoma-like lesions, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 2003, 100, 4616-4621

62. *Wiltshire R.N., Rasheed A., Friedman H.S., Friedman A.H., Bigner S.H.:* Comparative genetic patterns of glioblastoma multiforme: potential diagnostic tool for tumor classification. Neuro-oncol 2000, 2, 164-173

63. *Xiao C., Qiu L., Zen Q.:* Construction of shRNA targeted to the rat angiotensin II type 1 receptors and its RNAi in cytoplasma. J. Huazhong. Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. 2006, 26, 4-8

64. *Yamazaki H., Fukui Y., Ueyama Y., Tamaoki N., Kawamoto T., Tanigushi S., Shibuya M.:* Amplification of the structurally and functionally altered epidermal growth factor receptor gene (c-erbB) in human brain tumors. Mol. Cell Biol. 1988, 8, 1816-20

65. *Yoon J.W., Kita Y., Frank D.J., Majewski R.R., Konicek B.A., Nobrega M.A., Jacob H., Walterhouse D., Iannaccone P.:* Gene expression profiling leads to identification of Gli1-binding elements in target genes and a role for multiple downstream pathways in Gli1-induced cell transformation. J. Biol. Chem. 2002, 227, 5548-5555

66. *Zhang Y., Boado R.J., Pardridge W.M.: In vivo* knockdown of gene expression in brain cancer with intravenous RNAi in adult rat. J. Gene Med. 2003, 5, 1039-1045

67. *Zhang Y., Zhang Y-F., Bryant J., Charles A., Boado R.J., Pardridge W.M.:* Intravenous RNA interference gene therapy targeting the human epidermal growth factor receptor prolongs survival in intracranial brain cancer. Clin. Cancer Res. 2004, 10, 3667-3677

68. *Zhao W., Kridel S., Thorburn A., Kooshki M., Little J., Hebbar S., Robbins M.:* Fatty acid synthase: a novel target for antiglioma therapy. Br. J. Cancer. 2006, 95, 869-878

69. *Żukiel R., Nowak S., Wyszko E., Rolle K., Gawrońska I., Barciszewska M.Z., Barciszewski J.:* Suppression of human brain tumor with interference RNA specific for Tenascin-C. Cancer Biol. Ther. 2006, 5, 1002-1007

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

# Aromatyczne addukty DNA w guzach mózgu

## The bulky adducts of DNA of brain tumors

Anna-Maria Barciszewska[1], Stanisław Nowak[1], Ryszard Żukiel[1], Mirosława Barciszewska[2]

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

[2] *z Instytutu Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu*

**Streszczenie**

Chemiczna modyfikacja komórkowego DNA jest przyczyną wielu mutacji będących źródłem procesu nowotworzenia. Czynniki modyfikujące DNA pochodzą z wielu źródeł endogennych (utlenianie w mitochondriach) oraz egzodennych jak żywność czy środowisko. Reakcje tych związków z DNA prowadzą do adduktów DNA, które zaburzają ekspresję genów. Przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej na polietylenoimino celulozie (TLC-PEI) określono zawartość wielkocząsteczkowych aromatycznych adduktów w DNA wyodrębnionych z tkanek mózgu. Ich różnorodność oraz poziom mogą być wykorzystane do identyfikacji guzów mózgu.

**Summary**

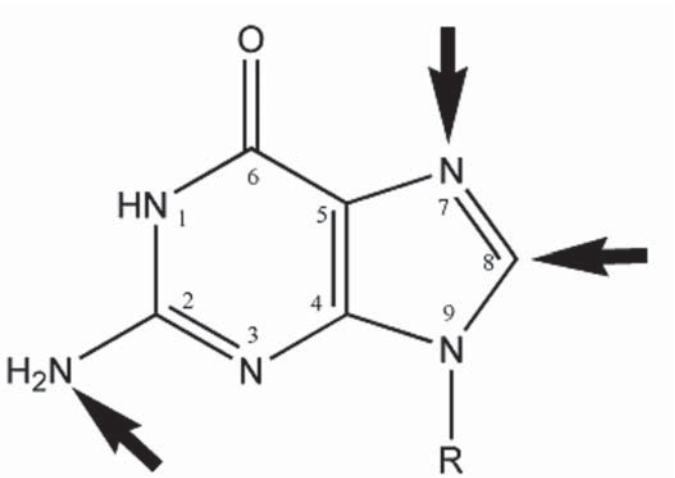
Damage to DNA (base modification) is generally considered to be causative and directly related to tumor formation. Interaction of chemical carcinogens with DNA either directly or after metabolic activation, typically involves covalent binding of an electrophilic compound with a nucleophilic site in DNA. We analysed the occurrence of bulky hydrophobic derivatives of DNA (adducts) in human brain tumor tissues. DNA was isolated, enzymaticaly digested to nucleotides and labeled with [γ-32P]ATP and T4 polynucleotide kinase. Radioactive nucleotides were separated on anion-exchange polyethyleneimine cellulose thin layer chromatography (TLC-PEI). This method of analysis may be very useful in classification and clinical diagnosis of brain tumors.

**Słowa kluczowe:** addukty DNA, PEI - polietylenoimino celuloza, guzy mózgu, diagnostyka, DNA

**Key words:** DNA adducts, PEI - polyethyleneimine-cellulose, brain tumours, diagnostics, DNA

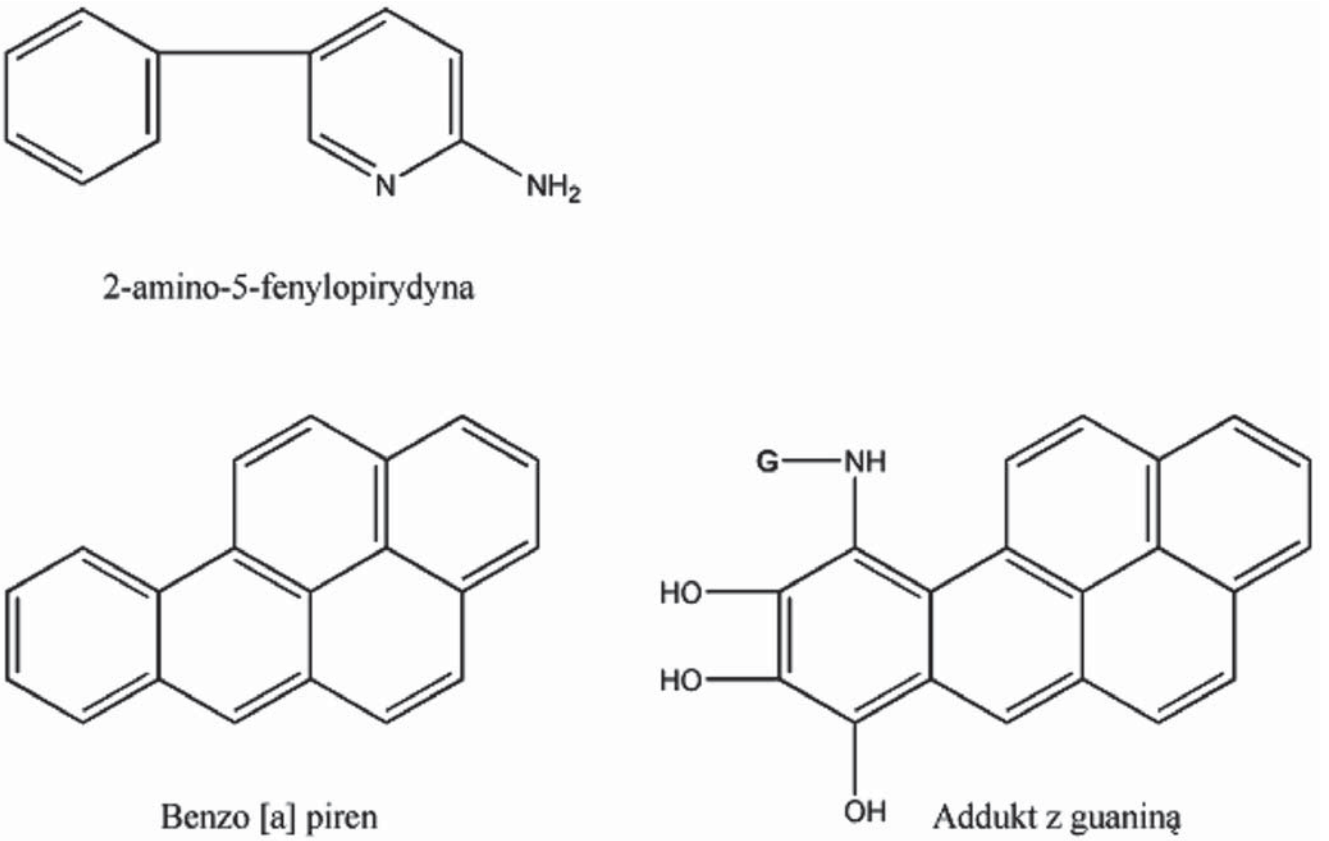
**Wstęp**

Modyfikacje chemiczne (uszkodzenia) materiału genetycznego powstające w wyniku ekspozycji organizmu na endogenne lub egzogenne czynniki genotoksyczne zarówno fizyczne (promienie X, promienie α, β, χ, UV, pole magnetyczne) jak i chemiczne (hydroksyloamina, związki alkilujące, analogi zasad azotowych, policykliczne węglowodory aromatyczne, reaktywne formy tlenu, niektóre klasy cytostatyków, antybiotyków oraz leków psychotropowych) stanowią potencjalne źródło mutacji. Obecność modyfikowanych nukleotydów (ryc. 1) w DNA może mieć istotne znaczenie dla inicjacji i rozwoju procesów nowotworowych.




***Rycina 1.*** *Guanozyna z zaznaczonymi miejscami modyfikacji (strzałki) przez różne czynniki chemiczne. R-ryboza lub dezoksyryboza.*

Uszkodzenia materiału genetycznego mają dwojakiego rodzaju następstwa; doraźnie zaburzają funkcjonowanie komórki, utrudniając odczyt i powielanie informacji genetycznej oraz prowadzą do powstania mutacji. Enzy-




***Rycina 2.*** *Przykłady aromatycznych związków wielkocząsteczkowych.*

matyczne procesy naprawy rozpoznają i usuwają zmiany strukturalne DNA z efektywnością zależną m.in. od typu uszkodzenia i jego lokalizacji w genie. Nierozpoznane mutacje są zmianami nieodwracalnymi i mogą być pierwszym etapem kancerogenezy (4, 6). Chemiczne związki modyfikujące składniki komórki powodują pęknięcia nici DNA, depurynację, tworzenie dimerów pirymidynowych, wiązania krzyżowe DNA-DNA lub DNA-białko a także tworzenie adduktów. Aromatyczne addukty DNA są to najczęściej produkty reakcji wielkocząsteczkowych połączeń aromatycznych z DNA. Takie ugrupowania tworzy np. benzo[a]piren. Jego stężenie w powietrzu jest uzależnione od ilości spalin samochodowych.

Addukty powstają także w wyniku reakcji heterocyklicznych amin aromatycznych powstających podczas wysokotermicznej obróbki białkowych produktów żywnościowych. Produkty pirolizy reagują z kreatyniną i cukrami prowadząc do tworzenia mutagennych heterocyklicznych aminy aromatycznych (np. 2-amino-5-fenylopirydyna, ryc. 2).

Ze względu na niewielkie ilości adduktów DNA (stężenie in vivo prawie 100 fmol/μg DNA lub poniżej 3 adduktów / 105 nukleotydów) metody ich analizy nie należą do prostych i szybkich. Znane są techniki chromatograficzne, fluorescencyjne, immunologiczne i radioizotopowe. Każda metoda ma swoje zalety i ograniczenia w zależności od analizowanych związków. Trzy pierwsze wymagają dużej ilości DNA od 50 μg do 100 μg. Technika radioizotopowa w połączeniu z chromatografią cienkowarstwową jest czuła i uniwersalna, w której znajomość chemicznej struktury tworzonych adduktów nie jest konieczna. Do analizy niezbędne jest około 5 μg DNA. Metoda polega na enzymatycznej hydrolizie DNA do 3′-monofosforanów i piętnowaniu fosforem-32 w obecności T4 polinukleotydowej kinazy i [$\gamma$-$^{32}$P]ATP. Po następnej defosforylacji 5′-radioaktywne fosforany mononukleotydów rozdzielane są na polietylenoimino celulozie (PEI) w czterech kierunkach (1, 3, 7, 8, 10, 11). Powyższą metodę zastosowaliśmy do analizy adduktów DNA w guzach mózgu.

## Materiały i metody

DNA izolowano z tkanek guzów mózgu. Tkanki były przechowywane w -70°C do czasu izolacji. DNA otrzymano i oczyszczano od RNA zgodnie z metodą opisaną wcześniej (5). Do liofilizowanej próbki DNA (5 μg) dodano 6 μl roztworu zawierającego 20 mM bursztynianu sodu pH 6, 20 mM $CaCl_2$ i hydrolizowano do

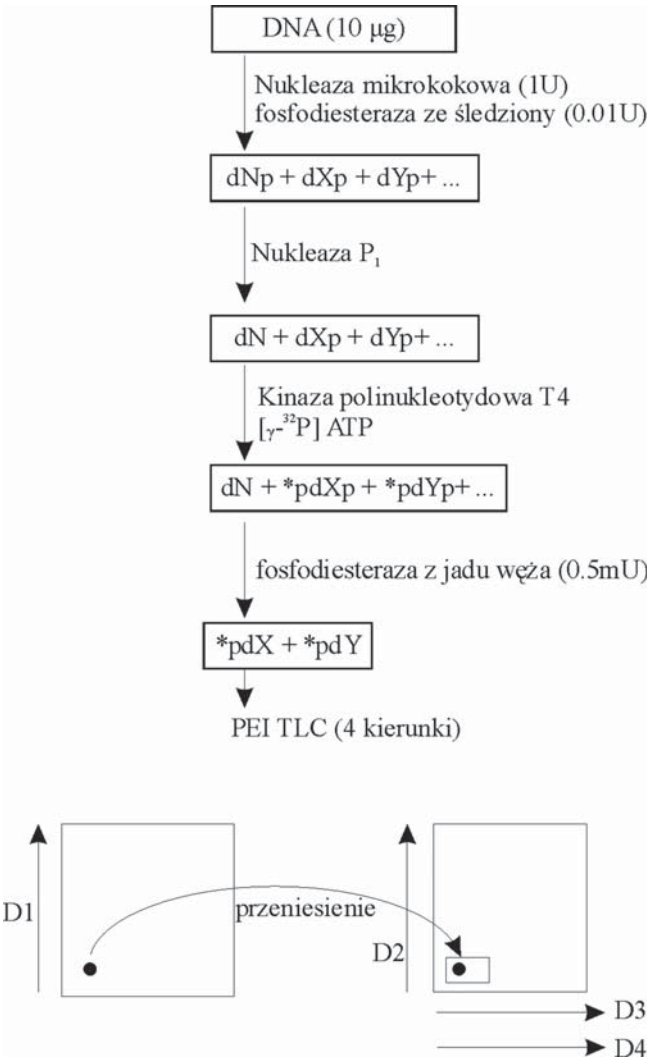
3'monofosforanów nukleozydów 1U nukleazy mikrokokowej (MN) (Sigma) i 0.01U fosfodiesterazy ze śledziony (SPD) (Sigma) przez 6 godzin w 37°C. Na dalszym etapie frakcja hydrofobowych aromatycznych adduktów DNA była „wzbogacana" przez hydrolizę nukleazą P1 (2µg) przez 1 h w 37°C (9). Substratem dla P1 nukleazy są tylko nukleotydy niezmodyfikowane. Ich defosforylacja powoduje, że pozostają one niewidoczne. Nie są rozpoznawane przez kinazę polinukleotydową i nie ulegają fosforylacji, co prowadzi do wzbogacenia hydrolizatu DNA w addukty. Poddaje się je fosforylacji przy pomocy kinazy polinukleotydowej faga T4 (10U), która katalizuje przyłączenie radioaktywnego fosforu (100 µCi [$\gamma$-$^{32}$P]ATP (4500 Ci/mmol, ICN) prowadząc do powstania 3',5' difosforanów nukleozydów (*pdXp). Reakcja biegnie przez 30 min w 37°C (1). W mieszaninie reakcyjnej mogą występować także oligonukleotydy *pdXpdN, *pdXpdNpdN, *pdXpdNp, *pdXpdNpdNp. Fosfodiesteraza z jadu węża (VPD) hydrolizuje te połączenia oraz usuwa 3' fosforan modyfikowanych nukleotydów dając *pdX. Hydroliza 0.5 mU fosfodiesterazą z jadu węża przebiega przez 30 min w 37°C. Otrzymane radioaktywne addukty DNA są rozdzielane przez wielokierunkową chromatografię cienkowarstwową na płytkach z PEI cellulozą (ryc. 3). Rozdział w pierwszym kierunku (D1) w 2.3 M fosforanie sodu pH 5.7 ma na celu usunięcie podstawowych nukleozydów oraz nadmiaru ATP. Hydrofobowe addukty pozostają w miejscu startu. Fragment płytki z adduktami zostaje przeniesiony na drugą płytkę (ryc. 3), która rozwijana jest kolejno w fazach D2, D3, D4 (3), po czym otrzymujemy dwuwymiarową mapę adduktów:

D2 - 5.3 M mrówczan litu pH 3.5, 8 M mocznik;

D3 - 0.7 M fosforan sodu pH 6.4, 8 M mocznik;

D4 - 1.7 M fosforan sodu pH 6.

Addukty DNA identyfikowano autoradiograficznie w -80°C stosując ekran wzmacniający. Wizualizację danych przeprowadzono z zastosowaniem ekranu odwzorowującego oraz skanera Typhoon wraz z oprogramowaniem ImageQuant 5.1 Poziom wykrywalności adduktów za pomocą tej metody wynosi 1 addukt na $10^8$-$10^{10}$ nukleotydów.




***Rycina 3.*** *Schemat izolacji i analizy adduktów DNA z guzów mózgu na wielokierunkowej chromatografii cienkowarstwowej na PEI – celulozie (PEI TLC). dNp – podstawowe deoksynukleotydy; dXp, dYp – modyfikowane deoksynukleotydy (addukty DNA). Po pierwszym kierunku fragment płytki na którym znajdowały się radioaktywne addukty został wycięty, przeniesiony na drugą płytkę i poddany chromatografii w trzech kierunkach.*

## Wyniki i ich dyskusja

Celem niniejszych badań było poszukiwanie nowych znaczników chemicznych charakterystycznych dla guzów mózgu i dlatego postanowiliśmy analizować obecność wielkocząsteczkowych adduktów w DNA, który został wyizolowany z tych tkanek (Tab. 1). Wykorzystano do tego celu technikę piętnowania fosforem radioaktywnym, która jest bardzo czułą metodą i wymaga niewielkich ilości DNA do analizy (1-10 µg) oraz modyfikację chromatografii cienkowarstwowej na polietylenoimino celulozie (PEI TLC). Próbki tkanek były pobrane od 6 pacjentów z oponiakiem, 5 z gwiaździakiem anaplastycznym III (łac. astrocytoma anaplasticum III), 10 z glejakiem wielopostaciowym (łac. glioblastoma multiforme IV) i 6 z guzami przerzutowymi z płuc. Złe prognozy dotyczą pacjentów z glejakiem wielopostaciowym i przerzutami, lecz stosunkowo dobre są dla pacjentów z oponiakami.

Celem badań było znalezienie korelacji pomiędzy ilością adduktów DNA a klasyfikacją histopatologiczną guzów mózgu.

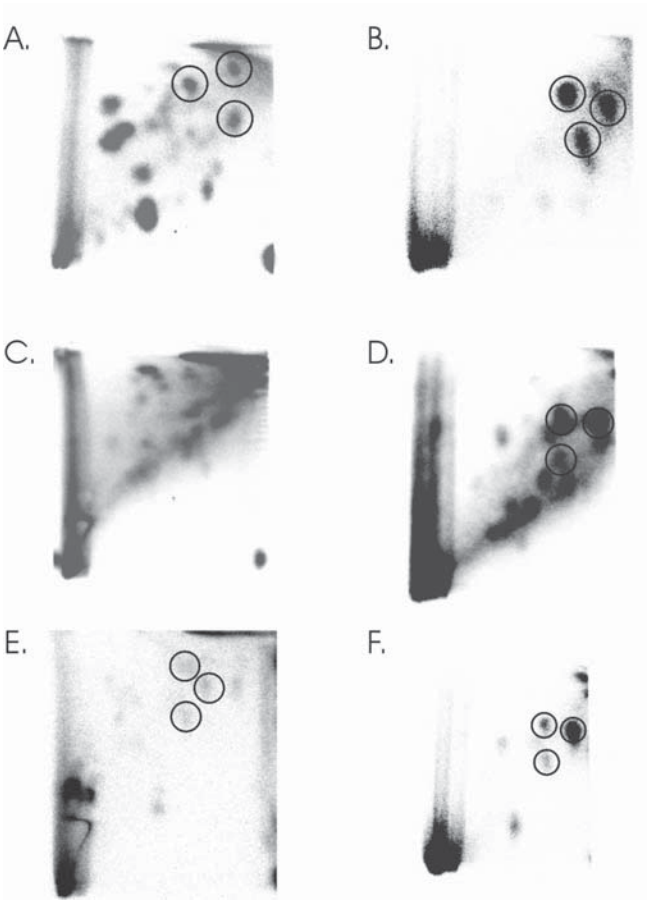
**Tabela 1.** Histopatologiczna analiza badanych próbek

| | Rozpoznanie histopatologiczne | płeć | wiek |
|---|---|---|---|
| 1 | oponiak (meningeoma meningotheliale I) | K | 28 |
| 2 | ————————// ———————— | K | 49 |
| 3 | ————————// ———————— | M | 63 |
| 4 | oponiak (meningeoma fibrosum I) | M | 71 |
| 5 | ———————— // ———————— | K | 77 |
| 6 | oponiak (meningeoma psammomatosum I) | K | 55 |
| 7 | gwiaździak (astrocytoma anaplasticum III) | M | 30 |
| 8 | ————————// ———————— | M | 49 |
| 9 | ————————// ———————— | K | 49 |
| 10 | ————————// ———————— | K | 67 |
| 11 | ————————// ———————— | M | 73 |
| 12 | glejak wielopostaciowy (glioblastoma multiforme IV) | K | 29 |
| 13 | ———————— // ———————— | K | 34 |
| 14 | ———————— // ———————— | K | 35 |
| 15 | ———————— // ———————— | K | 46 |
| 16 | ———————— // ———————— | M | 47 |
| 17 | ———————— // ———————— | K | 54 |
| 18 | ———————— // ———————— | K | 57 |
| 19 | ———————— // ———————— | M | 58 |
| 20 | ———————— // ———————— | M | 60 |
| 21 | ———————— // ———————— | M | 61 |
| 22 | przerzut z płuc | K | 47 |
| 23 | —— // —— | M | 48 |
| 24 | —— // —— | K | 48 |
| 25 | —— // —— | K | 68 |
| 26 | —— // —— | M | 72 |
| 27 | —— // —— | M | 72 |

Na ryc. 4 widoczne są autoradiogramy chromatogramów adduktów DNA dla badanych rodzajów guzów mózgu. Mapy aromatycznych hydrofobowych adduktów DNA otrzymane w wyniku dwukierunkowej chromatografii cienkowarstwowej na PEI-celulozie są swoiste dla poszczególnych rodzajów guzów: glejaków (A), gwiaździaków (B), oponiaków (E, F) i niektórych guzów przerzutowych (C, D). We wszystkich przypadkach z wyjątkiem niektórych przerzutów (C) charakterystyczny jest stale występujący układ trzech plam wyznaczających wierzchołki trójkąta (ryc. 4). Największą liczbę plam stwierdzono w przypadku glejaków wielopostaciowych i guzów przerzutowych a najmniejszą dla oponiaków. Różnorodność oraz intensywność plam na chromatogramie wyraźnie koresponduje ze złośliwością guzów mózgu. Podobna zależność występuje dla $m^5C$ (12). Nie stwierdzono żadnej zależności od wieku i płci pacjentów.

Niewielkie różnice jakie obserwuje się w mapie adduktów DNA dla poszczególnych pacjentów z tym samym rodzajem guza może być uzależniona od osobniczo zmiennej wydolności mechanizmów detoksykacji substancji chemicznych i naprawy DNA w tkankach docelowych (2).

Metoda chromatograficznej analizy piętnowanych radioaktywnie adduktów jako bardzo czuła może służyć do diagnostyki i klasyfikacji nowotworów. Do badań można również stosować DNA wyizolowany z krwi.




***Rycina 4.*** *Autoradiogramy chromatograficzne adduktów DNA dla różnych rodzajów guzów mózgu: A-glejak wielopostaciowy, B-gwiaździak anaplastyczny, C, D-guzy przerzutowe, E, F-oponiaki.*

## Piśmiennictwo


1. *Asan E., Fasshauer I., Wild D. and Henschler D.:* Heterocyclic aromatic amine-DNA-adducts in bacteria and mammalian cells detected by 32P-postlabeling analysis. Carcinogenesis 1987, 8, 1589-1593
2. *Eder E.:* Intraindividual variations of DNA adduct levels in humans. Mutat Res. 1999, 424, 249-261
3. *Gupta R.C.:* Postlabelling Methods for Detection of DNA Adducts, Ed. D.H. Philips, M. Castegnaro & H. Bartsch, Lyon, International Agency for Research on Cancer 1993, 11-23
4. *Harris C.C.:* Interindividual variation among humans in carcinogen metabolism, DNA adduct formation and DNA repair. Carcinogenesis 1989, 10, 1563-1566
5. *Miller S.A., Dykes D.D. and Polesky H.F.:* A simple salting out procedure for extracting DNA from human nuclear nucleated cells. Nucleic Acids Res. 1988, 16, 1215
6. *Perera F.P. and Weinstein I.B.:* Molecular epidemiology: recent advances and future directions. Carcinigenesis 2000, 21, 517-524
7. *Pfohl-Leszkowicz A., Weber-Lotfi F., Masfaraud J.F., Devaux A., Laouedj A., Guillemaut P., Malaveille C., Rether B., Monod G. and Dirheimer G.:* Postlabelling Methods for Detection of DNA Adducts, Ed. D.H. Philips, M. Castegnaro & H. Bartsch, Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1993, 373-378
8. *Randerath K., Reddy M.V. and Gupta R.C.:* 32P-Labeling test for DNA damage. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1981, 78, 6126-6129
9. *Reddy M.V. and Randerath K.:* Nuclease P1-mediated enhancement of sensitivity of $^{32}$P-postlabeling test for structurally diverse DNA adducts. Carcinogenesis 1986, 7, 1543-1551
10. *Rether B., Pfohl-Leszkowicz A., Guillemaut P. and Keith G.:* Benzo(a)pyrene induces nuclear-DNA adducts in plant cell suspension culture. FEBS Lett. 1990, 263, 172-175
11. *Roy A.K., El-Bayoumy K. and Hecht S.S.:* $^{32}$P-postlabeling analysis of 1-nitropyrene-DNA adducts in female Sprague-Dawley rats. Carcinogenesis 1989, 10, 195-198
12. *Żukiel R., Nowak St., Barciszewska A.M., Gawrońska I., Keith G., Barciszewska M.Z.:* A simple epigenetic method for the diagnosis and classification of brain tumors. Molecular Cancer Res. 2004, 2, 196-202



**Podziękowanie**

Praca wykonana jest w ramach grantu Ministerstwa Nauki i Informatyzacji (2 PO4B02127).



**Adres do korespondencji:**

Prof. dr hab. Mirosława Barciszewska
Instytut Chemii Bioorganicznej PAN
ul. Noskowskiego 12/14, 61-704 Poznań

# Śródoperacyjne krwawienie z tętniaka i czasowe zamknięcie naczynia macierzystego u chorych po krwawieniu podpajęczynówkowym

## Intraoperative bleeding and temporary arterial occlusion in patients after subarachnoid haemorrhage

Robert Karnat, Jan Flakiewicz, Sylwia Śliwnik

*z Oddziału Neurochirurgii Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 w Rzeszowie*
*ordynator: dr n. med. Jan Flakiewicz*

**Streszczenie**

Celem pracy jest określenie wpływu śródoperacyjnego krwawienia z tętniaka i czasowego zamknięcia naczynia macierzystego na wynik leczenia chorych po krwawieniu podpajęczynówkowym.

Analizą objęto kolejnych 556 chorych po krwawieniu podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka wewnątrzczaszkowego, leczonych operacyjnie w okresie od 1992 do 2005 roku. U wszystkich chorych zastosowano technikę mikrochirurgiczną. Wyniki leczenia oceniono wg skali GOS w dniu zakończenia hospitalizacji obejmującej pobyt w oddziałach Neurochirurgii, Neurologii i Rehabilitacji, tj. od 2 do 4 m-cy od operacji.

Śródoperacyjny krwotok z tętniaka wystąpił u 62 (11,2%) chorych, a u 55 wymagał czasowego zamknięcia naczynia macierzystego. Dotyczył on 15,7% pacjentów operowanych do 3 dni od SAH, 9,1% operowanych między 4. i 11. dniem,10,8% operowanych w okresie 12-21 dni i 9,2% operowanych po 22 dniach od SAH. W grupie tej najczęściej przyczyną śródoperacyjnego pęknięcia był tętniak położony na tętnicy łączącej przedniej (41,9%) i środkowej mózgu (37,0%). Ostatecznie w wyniku tego powikłania u 27 chorych doszło do wyraźnego pogorszenia stanu neurologicznego, natomiast 5 chorych zmarło.

Czasowe zamknięcie naczynia macierzystego zastosowano u 35 (6,3%) chorych, u których wystąpiły trudności w wypreparowaniu szypuły tętniaka. W grupie tej u dziewięciu chorych (25,7%) doszło do pogorszenia stanu neurologicznego, natomiast jeden chory zmarł. U dwóch chorych pogorszenie miało charakter przejściowy, natomiast u pozostałych objawy ogniskowego uszkodzenia mózgu w następstwie zmian niedokrwiennych potwierdzonych w kontrolnych badaniach TK utrwaliły się.

Śródoperacyjne pęknięcie tętniaka zmniejszyło o ok. 5% odsetek dobrych wyników leczenia operacyjnego chorych po krwawieniu podpajęczynówkowym.

Czasowe, nie przekraczające 3 minut, zamknięcie naczynia macierzystego w czasie operacji z powodu trudności technicznych w zaklipsowaniu tętniaka nie wpłynęło na wynik leczenia.

**Summary**

The aim of this study is to determine an influence of intracranial bleeding from the aneurysm and temporary arterial occlusion on results of treatment.

We analyzed 556 patients after subarachnoid haemorrhage from the ruptured intracranial aneurysm, who were treated surgically in the period of time from 1992 to 2005 year.

Microsurgery was applied in all of these patients. The outcomes were evaluated on the day of discharge from Departaments of Neurosurgery, Neurology and Rehabilitation 2 to 4 months after an neurosurgical operation by means of GOS scale.

Intraoperative bleeding from aneurysm occured in 62 (11,2%) patients, and in 55 cases required the temporary arterial occlusion. Intraoperative haemorrhage appeared in 15% patients who were operated in 3 days time after SAH, in 9,1% patients who were operated between 4 and 11 day after SAH, in 10,8% who were operated in a period of time from 12 to 21 days after SAH, and 9,2% who were operated after 22 days after SAH.

In this group the most frequent reason of intraoperative bleeding was aneurysm of anterior communicating artery (41,9%) and middle cerebral artery (37,0%).

Finally, as the result of this complication a marked deterioration occured in 27 patients and 5 patients died.

The temporary arterial occlusion was applied in 35 (6,3%) patients, when difficulties in preparating of pedicle of the aneurysm occured. Among this group the neurological deterioration occured in 10 patients and one patient died. In 2 patients the neurological deterioration was transient, but among the rest of the patients the symptoms of focal cerebral damage, resulted from cerebral ischaemia, become to be persistent what was confirmed in CT examinations.

Intraoperative rupture of the aneurysm decreased good results of surgical treatment in patients after subarachnoid haemorrhage about approximately 5%.

Temporary arterial occlusion, lasting no longer than 3 minutes, applied during the operation due to technical difficulties in clipping of the aneurysm had no influence on results of treatment.

**Słowa kluczowe:** śródoperacyjne pęknięcie tętniaka, czasowe zamknięcie tętnicy

**Key words:** intraoperative aneurysm rupture, temporary arterial occlusion

## Wstęp

Zabieg operacyjny pomimo istotnej poprawy techniki operacyjnej w dalszym ciągu związany jest z określonym ryzykiem.

Ryzyko wystąpienia objawów ogniskowego uszkodzenia mózgu w następstwie powikłań operacyjnych u pacjentów z tętniakami nie pękniętymi nie przekracza 5%, a śmiertelność zbliżona jest do 0 (5), natomiast u chorych po krwotoku podpajęczynówkowym prawdopodobieństwo pogorszenia stanu neurologicznego waha się od 2 do 7%, a śmierci od 2 do 4% (8).

## Materiał i metody

Materiał i metody pracy przedstawiono w artykule „Nawrotowe krwawienie z tętniaka wewnątrzczaszkowego u chorych po przebytym krwawieniu podpajęczynówkowym".

## Wyniki

Śródoperacyjny krwotok z tętniaka wystąpił u 62 (11,19%) chorych, a u 55 (9,93%) wymagał czasowego zamknięcia naczynia macierzystego (w 25 przypadkach tętnicy środkowej mózgu, w 21 jedno lub obustronnego odcinka A1 tętnicy przedniej mózgu i w 9 tętnicy szyjnej wewnętrznej). Czas zamknięcia wynosił od 1 do 12 minut. W 5 przypadkach masywne krwawienie z pękniętego tętniaka z towarzyszącym rozerwaniem naczynia zmusiło operatora do stałego jego zamknięcia (trapping) – w dwóch przypadkach tętnica szyjna wewnętrzna prawa, w dwóch tętnica szyjna wewnętrzna lewa oraz w jednym tętnica łącząca przednia.

Najczęściej przyczyną śródoperacyjnego krwawienia było pęknięcie tętniaka położonego na tętnicy łączącej przedniej (26 przypadków) i środkowej mózgu (23 przypadki) w trakcie operacji wykonywanych do 3 dni od SAH (20 chorych) i między 12 i 21 dniem po SAH (19 chorych).

W następstwie śródoperacyjnego krwawienia z pękniętego tętniaka u 27 (4,87%) pacjentów w okresie pooperacyjnym obserwowano wyraźne pogorszenie stanu neurologicznego, natomiast 5 (0,90%) chorych zmarło.

**Tabela 1.** Następstwa kliniczne śródoperacyjnego krwawienia z tętniaka u 62 chorych.

| Następstwa kliniczne | Liczba chorych | % |
|---|---|---|
| Bez objawów | 30 | 48,39% |
| Objawy ogniskowe | 27 | 43,55% |
| Zgon | 5 | 8,06% |
| Razem | 62 | 100,00% |

Trudności w wypreparowaniu szypuły tętniaka wymagające czasowego zamknięcia naczynia macierzystego wystąpiły u 35 (6,32%) chorych. W 28 przypadkach tętniak był położony na tętnicy środkowej mózgu, gdzie zastosowano czasowo klips na odcinek M1, w 6 na tętnicy łączącej przedniej, gdzie klips lub klipsy założono na jedną lub obie A1 i w 1 na tętnicy przedniej mózgu w odcinku A2.

Czasowe zamknięcie naczynia poprzedzone było przygotowaniem anestezjologicznym w postaci dożylnego podania Thiopentalu i wentylacji czystym tlenem. Czas zamknięcia w tych przypadkach wahał się od 1 minuty do 7 minut 30 sekund (u 29 chorych nie przekraczał 3 minut). We wszystkich przypadkach zaklipsowano podstawę tętniaka.

**Tabela 2.** Następstwa kliniczne czasowego śródoperacyjnego zamknięcia naczynia macierzystego z powodu trudności technicznych w wypreparowaniu szypuły tętniaka.

| Następstwa kliniczne | Liczba chorych | % |
|---|---|---|
| Bez objawów | 25 | 71,43% |
| Objawy ogniskowe | 9 | 25,71% |
| Zgon | 1 | 2,86% |
| Razem | 35 | 100,00% |

Śródoperacyjne krwawienie z tętniaka miało istotny wpływ na ostateczny wynik leczenia chorych po krwotoku podpajęczynówkowym.

W grupie 62 chorych, u których wystąpił (11,19% ogółu operowanych), aż 24 (4,33% ogółu) pozostało inwalidami, a 5 (0.90% ogółu) zmarło.

**Tabela 3.** Wyniki leczenia operacyjnego chorych po krwotoku podpajęczynówkowym, u których śródoperacyjnie doszło do krwotoku z tętniaka w stosunku do wyjściowego stanu klinicznego określonego w skali Hunta-Hessa.

| Stan kliniczny W skali H-H | Pacjenci w danej grupie klinicznej | GOS | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | % | | | | | |
| | Liczba, No. | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| | 100,0% | 53,85% | 5,77% | 21,15% | 13,46% | 5,77% |
| I | 52 | 28 | 3 | 11 | 7 | 3 |
| | 100,00% | 0,00% | 66,67% | 33,33% | 0,00% | 0,00% |
| II | 3 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| | 100,00% | 0,00% | 0,00% | 28,57% | 42,86% | 28,57% |
| III | 7 | 0 | 0 | 2 | 3 | 2 |
| | 0,00% | | | | | |
| IV | 0 | | | | | |
| | 0,00% | | | | | |
| V | 0 | | | | | |
| Razem | 100,00% | 45,16% | 8,06% | 22,58% | 16,14% | 8,06% |
| | 62 | 28 | 5 | 14 | 10 | 5 |

Wyraźnie mniejsze znaczenie dla końcowego wyniku leczenia miało śródoperacyjne, czasowe zamknięcie naczynia macierzystego z powodu trudności technicznych w wypreparowaniu szypuły tętniaka.

W grupie 35 chorych, którzy wymagali takiego postępowania (6,32% ogółu operowanych) trwałe kalectwo dotyczyło 8 (1,44% ogółu) pacjentów, natomiast 1 (0.18%) chory zmarł.

**Tabela 4.** Wyniki leczenia operacyjnego chorych po krwotoku podpajęczynówkowym, u których śródoperacyjnie czasowo zamknięto naczynie macierzyste z powodu trudności technicznych w wypreparowaniu szypuły tętniaka w stosunku do wyjściowego stanu klinicznego określonego w skali Hunta-Hessa.

| Stan kliniczny W skali H-H | Pacjenci w danej grupie klinicznej | GOS | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | % | | | | | |
| | Liczba, No. | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| | 100,0% | 76,66% | 6,67% | 10,00% | 6,67% | 0,00% |
| I | 30 | 23 | 2 | 3 | 2 | 0 |
| | 100,00% | 0,00% | 50,00% | 0,00% | 0,00% | 50,00% |
| II | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | 100,00% | 0,00% | 0,00% | 33,33% | 66,67% | 0,00% |
| III | 3 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| | 0,00% | | | | | |
| IV | 0 | | | | | |
| | 0,00% | | | | | |
| V | 0 | | | | | |
| Razem | 100,00% | 65,71% | 8,57% | 11,43% | 11,43% | 2,86% |
| | 35 | 23 | 3 | 4 | 4 | 1 |

## Omówienie

Najpoważniejszym niepożądanym zdarzeniem okresu operacyjnego jest śródoperacyjny krwotok z tętniaka.

Kubota i wsp. oceniając wyniki leczenia chorych po krwotoku podpajęczynówkowym, stwierdzili dobre wyniki u 46,4% chorych u których wykonano czasowe zamknięcie naczynia macierzystego z powodu śródoperacyjnego pęknięcia tętniaka, w porównaniu do 70,7% pacjentów u których przebieg operacyjny nie był obarczony krwawieniem (3).

Równocześnie wskazują, że śródoperacyjne krwawienie z tętniaka zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia ognisk niedokrwiennych i związanych z tym zaburzeń neurologicznych głównie u chorych w wyjściowo gorszym stanie klinicznym (III-V stopniu skali Hunta-Hessa).

Podobne obserwacje poczynił także Sandalcioglu (7). Określił on także ryzyko śródoperacyjnego krwawienia w zależności od położenia tętniaka. W analizowanym przez niego materiale najczęściej do śródoperacyjnego pęknięcia dochodziło w przypadkach tętniaka położonego na tętnicy łączącej przedniej (39,1%), najrzadziej natomiast z tętniaków układu kręgowo-podstawnego (16.7%).

Krylov i wsp. podkreślają, że ryzyko śródoperacyjnego krwotoku z tętniaka jest większe w przypadku operacji wczesnych (2). Śródoperacyjny krwotok z tętniaka obserwowali u 27,5% chorych operowanych do 7 doby od krwawienia podpajęczynówkowego z tętniakiem położonym głównie na tętnicy szyjnej wewnętrznej i 22% leczonych powyżej 14 doby z tętniakiem położonym przede wszystkim na tętnicy łączącej przedniej.

Śródoperacyjny krwotok z tętniaka był odpowiedzialny za 1,5, 2 i 2,5-krotny wzrost śmiertelności w porównaniu z chorymi z gładkim przebiegiem operacyjnym z tętniakiem położonym odpowiednio na tętnicy łączącej przedniej, szyjnej wewnętrznej i środkowej mózgu.

W materiale własnym śródoperacyjny krwotok z tętniaka wystąpił u 62 (11,2%) chorych, a u 55 wymagał czasowego zamknięcia naczynia macierzystego. Dotyczył on 15,7% pacjentów operowanych do 3 dni od SAH, 9,1% operowanych między 4. i 11. dniem, 10,8% operowanych w okresie 12-21 dni i 9,2% operowanych po 22 dniach od SAH. W grupie tej najczęściej przyczyną śródoperacyjnego pęknięcia był tętniak położony na tętnicy łączącej przedniej (41,9%) i środkowej mózgu (37,0%). Ostatecznie w wyniku tego powikłania u 27 chorych doszło do wyraźnego pogorszenia stanu neurologicznego, natomiast 5 chorych zmarło.

Uszkodzenie mózgu w tych przypadkach przypisać można dwóm czynnikom. Krwotok gwałtownie obniża ciśnienie w obwodowej do tętniaka części naczynia, a czasem prowadzi do ogólnego spadku ciśnienia tętniczego krwi, co skutkuje niedokrwieniem komórek nerwowych. Następnie proces ten może ulec utrwaleniu w wyniku długotrwałego zamknięcia klipsem czasowym naczynia macierzystego.

Czasowe zamknięcie naczynia macierzystego zastosowano u 35 (6,3%) chorych, u których wystąpiły trudności w wypreparowaniu szypuły tętniaka. Możliwość przygotowania anestezjologicznego i utrzymanie dobrej widoczności spowodowały, że u tych chorych ostateczne wyniki leczenia operacyjnego były w istotny sposób lepsze niż u pacjentów, u których użycie czasowego klipsa było wymuszone krwotokiem z tętniaka.

Decydującą rolę w wystąpieniu niedokrwiennego uszkodzenia mózgu odgrywał czas zamknięcia tętnicy macierzystej tętniaka, który wahał się od 1 minuty do 7 minut 30 sekund, jednak u 29 chorych nie przekraczał 3 minut.

Na podstawie danych zawartych w literaturze trudno określić jednoznacznie bezpieczny okres czasowego zamknięcia tętnicy, który by nie powodował następstw w postaci zawału mózgu.

Jest to spowodowane wieloma czynnikami jak: wiek chorych, stan kliniczny (lepsza tolerancja niedokrwienia u osób młodych i w lepszym stanie klinicznym), możliwość stosowania śródoperacyjnej hipotermii oraz rodzaj stosowanych dożylnych i wziewnych środków znieczulających (1, 4, 6).

Wykazano, że czasowe zamknięcie tętnicy jest lepiej tolerowane w przypadkach tętniaków położonych na tętnicy szyjnej wewnętrznej i łączącej przedniej niż na tętnicy środkowej mózgu (1).

Samson i wsp. podają częstotliwość zawału mózgu w następstwie czasowego zamknięcia tętnicy u 7% pacjentów z tętniakiem ICA, 16% ACoA i 26% MCA (6).

Podawany w pracy Lavine odsetek zawału mózgu w następstwie czasowego zamknięcia tętnicy środkowej mózgu wynosił 22,4% (4).

W materiale własnym w grupie chorych, u których czasowo zamknięto naczynie macierzyste tętniaka u 9 (25,7%) doszło do pogorszenia stanu neurologicznego, natomiast jeden chory zmarł. U 2 chorych pogorszenie miało charakter przejściowy, natomiast u pozostałych objawy ogniskowego uszkodzenia mózgu w następstwie zmian niedokrwiennych potwierdzonych w kontrolnych badaniach TK utrwaliły się.

Przyczyną zgonu był rozległy zawał mózgu w następstwie nałożenia się długotrwałego (około 5 minut) czasowego zamknięcia obu tętnic przednich mózgu na uogólniony skurcz naczyniowy.

## Wnioski

Śródoperacyjne pęknięcie tętniaka zmniejsza o ok. 5% odsetek dobrych wyników leczenia operacyjnego chorych po krwawieniu podpajęczynówkowym.

Czasowe, nie przekraczające 3 minut, zamknięcie naczynia macierzystego w czasie operacji z powodu trudności technicznych w zaklipsowaniu tętniaka nie wpłynęło na wynik leczenia.

## Piśmiennictwo


1. *Grigorian A.A., Marcovici A., Flamm E.S.:* Intraoperative factors associated with surgical outcome in patients with unrupted cerebral aneurysms: the experience of a single surgeon. J. Neurosurg. 2003, 99, 452-457
2. *Krylov V.V., Evzikov G., Seribekian A.S. i wsp.:* Intraoperative hemorrhages during the surgical treatment of aneurysms of the cerebral vessels. Zh. Vopr. Neirokhir. Im NN Burdenko 1996, 2, 3-6
3. *Kubota S., Tatara N., Miyoshi A. i wsp.:* An evaluation of temporary clipping during aneurysmal surgery:a retrospective study. Shinkei Geka 1992, 20(12),1247-1254
4. *Lavine S.D., Massari L.S., Levy M.L. i wsp.:* Temporary occlusion of the middle cerebral artery in intracranial aneurysm surgery: time limitation and adventage of brain protection.J. Neurosurg. 1997, 87, 817-824
5. *Nakagawa T., Hashi K.:* The incidence and treatment of asymptomatic, unrupted cerebral aneurysms. J. Neurosurg. 1994, 80, 217-223
6. *Samson D.S., Batjer H.H., Bowman G. i wsp.:* A clinical study of the parameters and effects of temporary arterial occlusion in the management of intracranial aneurysm. Neurosurgery 1994, 34, 22-29
7. *Sandalcioglu I.E., Schoch B., Regel I.P. i wsp.:* Does intraoperive aneurysm rupture influence outcome? Analysis of 169 patients. Clin. Neurol. Neurosurg. 2004, 106 (2), 88-92
8. *Sundt T.M. Jr., Kobayashi S., Fode N.C. i wsp.:* Results and complications of surgical managemant of 809 intracranial aneurysms in 722 cases. Related and unrelated to grade of patient, type of aneurysm and timing of surgery. J. Neurosurg. 1982, 56(6), 753-765



**Adres do korespondencji:**
Oddział Neurochirurgii i Neurotraumatologii
z Pododdziałem Urazów Kręgosłupa
Szpital Wojewódzki Nr 2 w Rzeszowie
ul. Lwowska 60, 35-301 Rzeszów

# Nawrotowe krwawienie z tętniaka wewnątrzczaszkowego u chorych po przebytym krwawieniu podpajęczynówkowym

## The recurrent bleeding from the intracranial aneurysm in patients after subarachnoid hemorrhage

Robert Karnat, Jan Flakiewicz, Sylwia Śliwnik

*z Oddziału Neurochirurgii Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 w Rzeszowie*
*ordynator: dr n. med. Jan Flakiewicz*

**Streszczenie**

Celem pracy jest analiza częstości występowania i następstw klinicznych nawrotowego krwawienia z tętniaka wewnątrzczaszkowego u chorych po przebytym krwawieniu podpajęczynówkowym (SAH).

Analizą objęto kolejnych 556 chorych po krwawieniu podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka wewnątrzczaszkowego leczonych operacyjnie w okresie od 1992 do 2005 roku. U wszystkich chorych zastosowano technikę mikrochirurgiczną. Wyniki leczenia oceniono wg skali GOS w dniu zakończenia hospitalizacji obejmującej pobyt w oddziałach Neurochirurgii, Neurologii i Rehabilitacji, tj. od 2 do 4 miesięcy od operacji.

Nawrotowe krwawienie z tętniaka wystąpiło u 46 pacjentów (8,27% chorych po SAH) -24 kobiet i 22 mężczyzn, z największą częstością na przełomie 1 i 2 doby (15,22% chorych z nawrotowym SAH) oraz 8 i 9 doby (21,74% chorych z nawrotowym SAH) po pierwszym krwawieniu. Najczęściej przyczyną ponownego krwawienia był tętniak tętnicy łączącej przedniej (47,83% chorych z nawrotowym SAH).

Pogorszenie stanu neurologicznego w grupie chorych z nawrotowym krwawieniem wystąpiło u 50% chorych, natomiast 8,7% zmarło.

Nawrotowe krwawienie w sposób istotny powoduje pogorszenie wyników leczenia chorych po krwotoku podpajęczynówkowym. Dotyczy to zwłaszcza chorych w dobrym stanie klinicznym po pierwszym krwawieniu.

Ze względu na brak skutecznych farmakologicznych środków zapobiegających ponownemu krwawieniu najistotniejszym sposobem uniknięcia wystąpienia tego powikłania staje się zabieg operacyjny przeprowadzony w jak najkrótszym czasie od SAH.

**Summary**

In this study a frequency of recurrent bleeding from the ruptured intracranial aneurysm and clinical outcome in patients after subarachnoid haemorrhage were analyzed.

We analyzed 556 patients, after subarachnoid haemorrhage from the ruptured intracranial aneurysm, who were treated surgically in the period of time from 1992 to 2005 year.

The microsurgery was applied in all of these patients. The outcomes were evaluated on the day of discharge from Departaments of Neurosurgery, Neurology and Rehabilitation 2 to 4 months after neurosurgical treatment by means of GOS scale.

The recurrent bleeding from the intracranial aneurysm occured in 46 patients (8,27% from the patients after SAH) - 24 women and 22 men, with the biggest frequency between the first and the second day after the first bleeding (15,22% of the patients with recurrent subarachnoid haemorrhage) and between the 8 and 9 day after the first bleeding. (21,74% of the patients with recurrent subarachnoid haemorrhage). The most frequent reason of recurrent bleeding was the aneurysm of anterior communicating artery (47,83% of the patients with recurrent SAH).

A deterioration of neurological state in the group of the patients with recurrent bleeding occured in 50% patients, whereas 8,7% died.

The recurrent bleeding from the ruptured intracranial aneurysm results in deterioration of outcomes in patients after subarachnoid haemorrhage, particulary in the patients with good clinical condition after the first bleeding.

Because of the lack of effective, preventive pharmacological treatment the most important way of avoiding the recurrent bleeding is the neurosurgical treatment which must be done after SAH as soon as it is possible.

**Słowa kluczowe:** tętniak, krwawienie podpajeczynówkowe, nawrotowe krwawienie

**Key words:** aneurysm, subarachnoid hemorrhage, recurrent bleeding

## Wstęp

Celem leczenia chorych po krwotoku podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka wewnątrzczaszkowego jest zapobieżenie nawrotowemu krwawieniu przez wyłączenie tętniaka z krążenia, a następnie monitorowanie i leczenie skurczu naczyniowego oraz innych powikłań krwotoku podpajęczynówkowego.

Przez wiele lat istniały spory dotyczące czasu operacji i jego wpływu na wynik leczenia.

W latach pięćdziesiątych i sześćdziesiątych ubiegłego wieku dominowało postępowanie zachowawcze, a zabieg operacyjny podejmowano w trybie odroczonym, najczęściej pod koniec drugiego i w trzecim tygodniu od zachorowania. Było to związane z niedoskonałością ówczesnych technik operacyjnych, środków i sprzętu anestezjologicznego, co skutkowało dużym odsetkiem powikłań, w tym śmiertelnych. Obserwacje te powodowały, że w większości ośrodków leczenie operacyjne odraczano do czasu uzyskania poprawy stanu ogólnego, ustąpienia obrzęku mózgu i skurczu naczyniowego (18, 23, 41).

Odroczenie terminu operacji narażało chorych na wystąpienie nawrotowego krwawienia, w następstwie którego u ok. 50% dochodziło do pogorszenia stanu neurologicznego, a od 2 do 4% chorych umierało (10, 22).

W 1968 roku Mullan i Dowley zaproponowali leczenie kwasem E-amino-kapronowym (EACA) w celu zablokowania procesu fibrynolizy skrzepu zamykającego pękniętą ścianę tętniaka (28).

W kolejnych latach odstąpiono jednak od stosowania EACA w związku z badaniami, które wykazały, że podawanie leków antyfibrynolitycznych zmniejsza wprawdzie częstość nawrotowych krwawień ale równocześnie powoduje wzrost częstości występowania powikłań niedokrwiennych, wodogłowia pokrwotocznego, zatorowości płucnej i zakrzepowego zapalenia żył (20).

W latach siedemdziesiątych, wraz z wprowadzeniem techniki mikrochirurgicznej, uzyskano wyraźną poprawę wyników leczenia chorych po krwotoku podpajęczynówkowym.

Wczesne, tj. do 3 dni od krwawienia, leczenie chirurgiczne zarezerwowane jeszcze w latach osiemdziesiątych dla chorych w dobrym stanie klinicznym rozszerzono obecnie na wszystkich za wyjątkiem chorych umierających.

## Materiał i metody

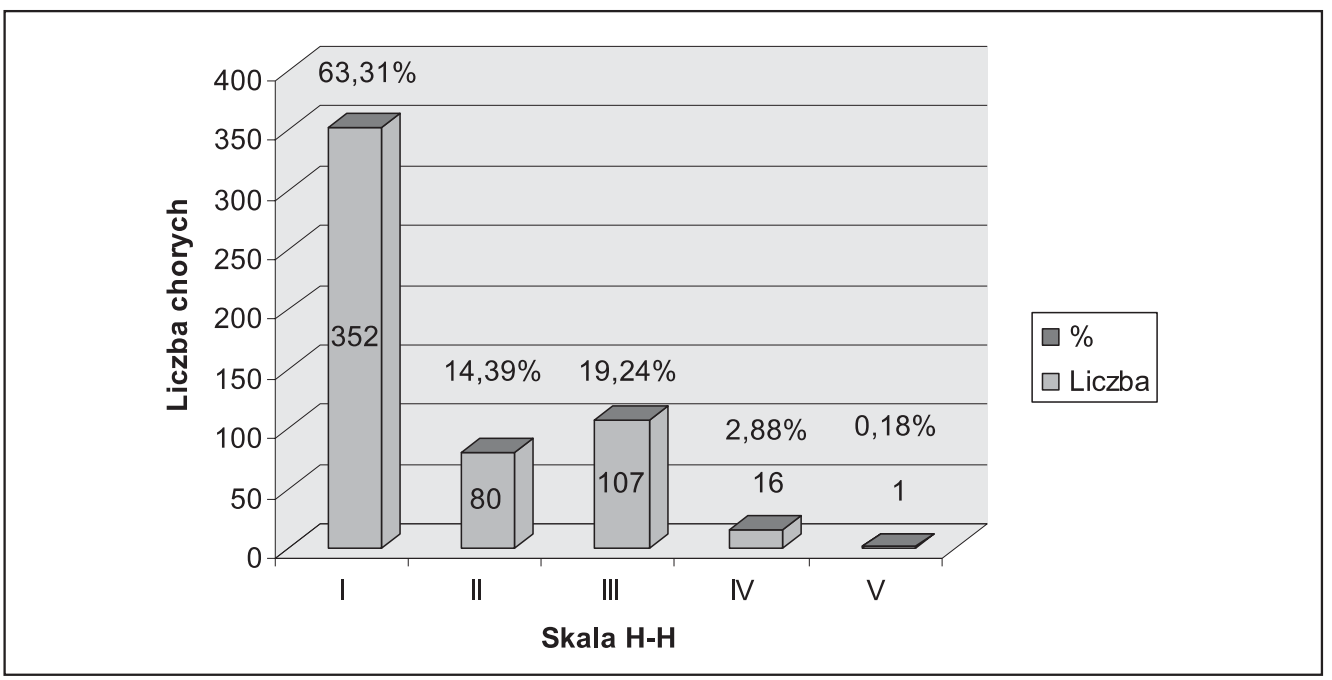
Analizą objęto kolejnych 556 chorych po krwawieniu podpajęczynówkowym (SAH) z pękniętego tętniaka wewnątrzczaszkowego leczonych operacyjnie w latach 1992-2005 w Oddziale Neurochirurgii Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 Rzeszowie.

W grupie tej było 301 (54,14%) kobiet i 255 (45,86%) mężczyzn. Najmłodszy chory miał lat 13, najstarszy 79 (średnio 48 lat).

Najczęstszą chorobą współistniejącą w omawianej grupie chorych było nadciśnienie tętnicze, które stwierdzono u 51 (9,17%) chorych.

Stan kliniczny chorych przy przyjęciu oceniono w pięciostopniowej skali Hunta-Hessa (H-H) (15).

Potwierdzenie przebytego krwawienia u wszystkich chorych do 1997 roku uzyskano na podstawie nakłucia




***Rycina 1.*** *Liczba chorych po krwawieniu podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka wewnątrzczaszkowego w poszczególnych grupach klinicznych według skali Hunta-Hessa (H-H).*

lędźwiowego wykonanego bezpośrednio po zachorowaniu i badania tomografii komputerowej (TK) wykonanego najczęściej w odległej dobie po krwawieniu.

W kolejnych latach wraz z poprawą dostępu do diagnostyki obrazowej rozpoznanie krwawienia postawiono u każdego chorego na podstawie badania TK, nakłucie lędźwiowe wykonując tylko w pojedynczych, najczęściej wątpliwych przypadkach.

W okresie przedoperacyjnym u 401 (72,12%) chorych wykonano badanie tomografii komputerowej. Z tego u 323 (58,09%) pacjentów, u których badanie wykonano do 7 doby po krwawieniu można było ocenić ilość wynaczynionej krwi określoną w czterostopniowej skali Fishera (9).

**Tabela 1.** Liczba chorych po krwotoku podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka wewnątrzczaszkowego w poszczególnych grupach skali Fishera określającej ilość wynaczynionej krwi.

| Skala Fishera | Liczba chorych | % |
|---|---|---|
| I | 92 | 22,94% |
| II | 104 | 25,94% |
| III | 36 | 8,98% |
| IV | 91 | 22,69% |
| Obraz prawidłowy | 78 | 19,45% |
| Razem | 401 | 100,00% |

Do roku 2003 u wszystkich chorych rozpoznanie tętniaka ustalono na podstawie angiografii mózgowej. Od roku 2004 u 34,92% chorych zdiagnozowano tętniak na podstawie badania angio-TK. W grupie tej u 42 chorych z tętniakiem położonym na tętnicy łączącej przedniej (ACoA) wykonano również angiografię mózgową.

Na podstawie diagnostyki naczyniowej stwierdzono obecność pojedynczego tętniaka u 493 chorych i tętniaki mnogie u 63 chorych. W tej ostatniej grupie dwa tętniaki występowały u 50 chorych, trzy u 9, cztery u 4 - łącznie 143 tętniaki.

Najliczniejszą grupę stanowili chorzy z tętniakiem położonym na tętnicy łączącej przedniej - 205 (38,87%) i środkowej mózgu - 164 (29,50%).

Z ogólnej liczby 108 (19,42%) tętniaków tętnicy szyjnej wewnętrznej 78 (14,03%) przypadało na miejsce odejścia tętnicy łączącej tylnej.

Wśród tętniaków położonych w tylnym kręgu koła Willisa jeden występował w szczycie tętnicy podstawnej i cztery w miejscu odejścia tętnicy móżdżkowej tylnej dolnej od tętnicy kręgowej.

**Tabela 2.** Położenie tętniaków wewnątrzczaszkowych u chorych po krwawieniu podpajęczynówkowym.

| Położenie tętniaka | Liczba chorych | % |
|---|---|---|
| ACoA | 205 | 36,87% |
| MCA | 164 | 29,50% |
| ICA PCoA | 78 | 14,03% |
| Tętniaki mnogie | 63 | 11,33% |
| ICA bif. | 24 | 4,32% |
| Pericallosal A2 | 9 | 1,62% |
| ICA OphA | 5 | 0,90% |
| VA PICA | 4 | 0,72% |
| ACA A1 | 2 | 0,36% |
| ICA AChA | 1 | 0,18% |
| BA | 1 | 0,18% |
| Razem | 556 | 100,00% |

Wyniki leczenia oceniono w dniu zakończenia hospitalizacji obejmującej pobyt w Oddziale Neurochirurgii, Neurologii i Rehabilitacji, tj. w okresie od 2 do 4 miesięcy od zabiegu operacyjnego w oparciu o Glasgow Outcome Scale - GOS (17).

## Wyniki

Nawrotowy krwotok z tętniaka obserwowano u 46 (8,30%) chorych w okresie przed operacją. Jedno nawrotowe krwawienie wystąpiło u 44 pacjentów, u 2 dwa. W grupie tej tylko jeden chory był leczony wcześniej z powodu nadciśnienia tętniczego.

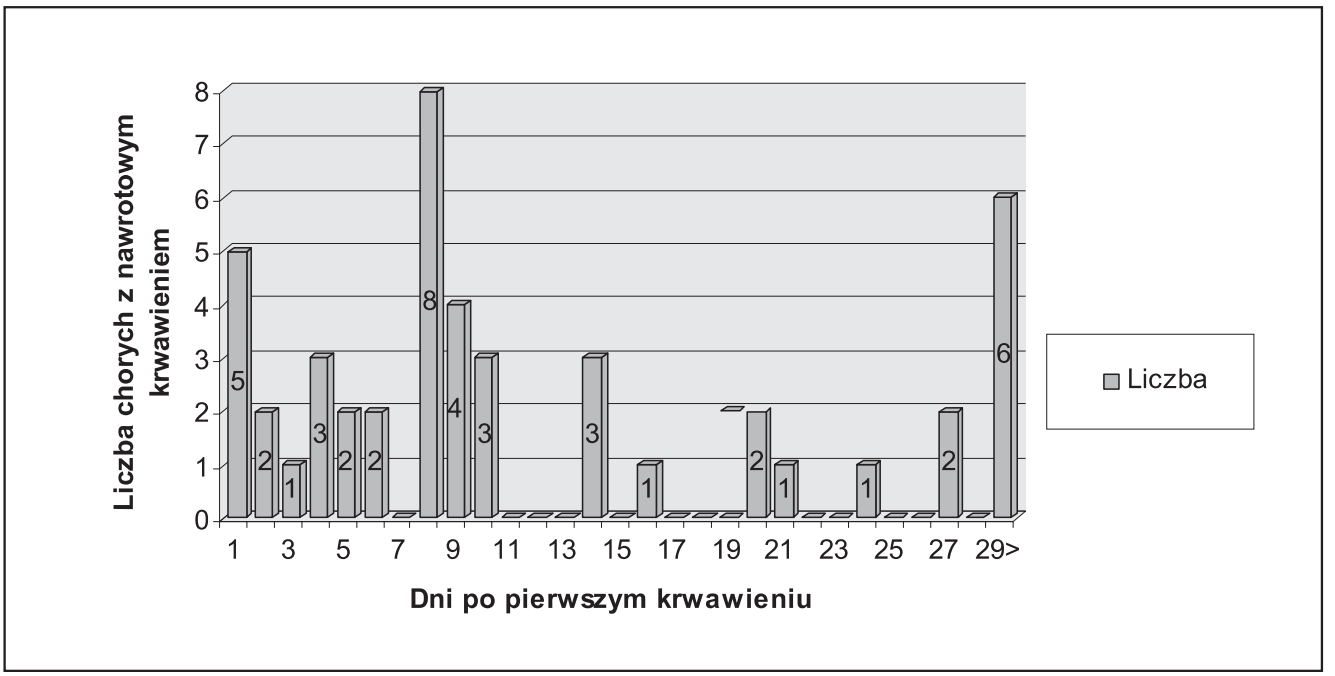
**Tabela 3.** Liczba chorych po krwotoku podpajęczynówkowym, u których doszło do nawrotowego krwawienia w okresie przedoperacyjnym.

| Liczba nawrotowych krwawień | Liczba chorych | % |
|---|---|---|
| 1 | 44 | 7,94% |
| 2 | 2 | 0,36% |
| Razem | 46 | 8,30% |

Do nawrotowego krwawienia doszło w trakcie wykonywania angiografii mózgowej u 3 chorych, natomiast u 2 w trakcie wprowadzania do znieczulenia.

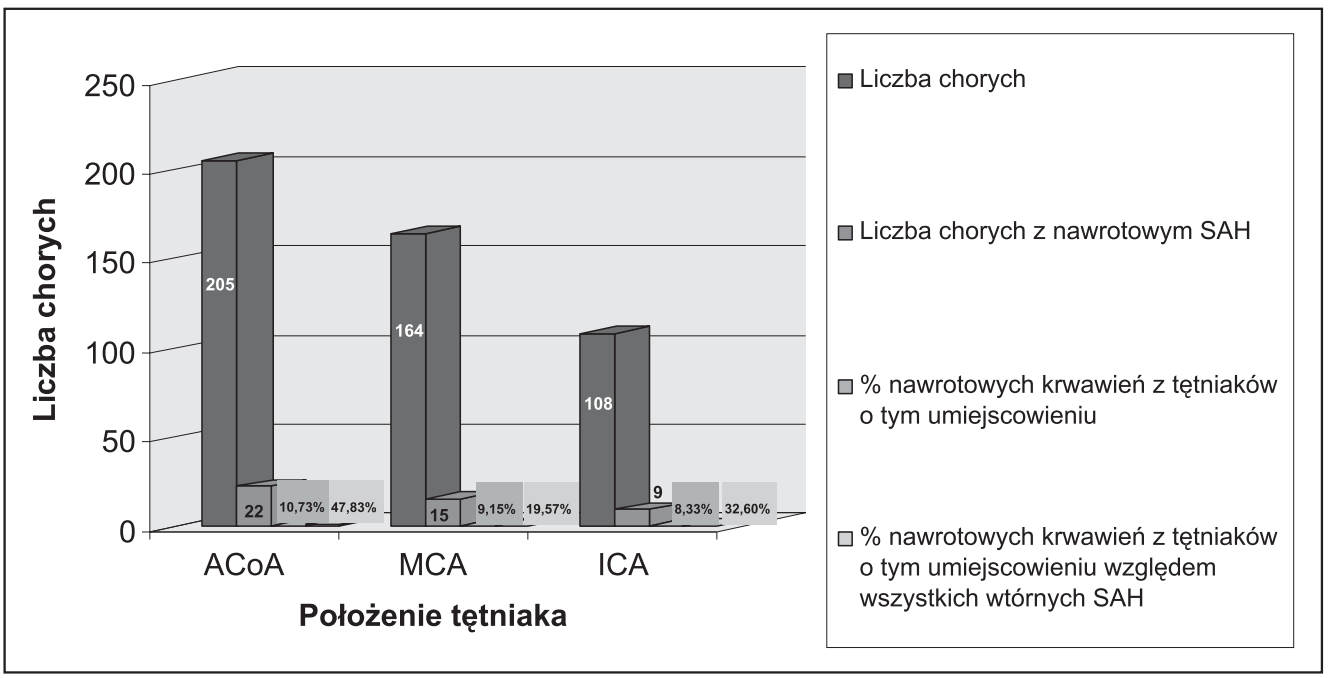
Nawrotowe krwawienie z tętniaka najczęściej wystąpiło w ciągu pierwszych dwu tygodni od pierwszego krwawienia ze szczytem na przełomie 1 i 2 doby (7 przypadków) oraz 8 i 9 doby (12 przypadków).

U chorych z dwoma nawrotowymi krwawieniami do ponownego krwawienia doszło w 9 i 14 dobie (pierwszy pacjent) oraz w 3 i 24 dobie (drugi pacjent) po pierwszym krwawieniu.




***Rycina 2.*** *Czas wystąpienia nawrotowego krwawienia podpajęczynówkowego z tętniaka wewnątrzczaszkowego.*

Najczęściej przyczyną ponownego krwawienia był tętniak tętnicy łączącej przedniej.




***Rycina 3.*** *Położenie tętniaka w nawrotowym krwawieniu podpajęczynówkowym.*

W wyniku nawrotowego krwawienia u 19 chorych obserwowano przejściowe pogorszenie, u 23 wystąpiły utrwalone objawy ogniskowego uszkodzenia mózgu, 4 pacjentów zmarło.

**Tabela 4.** Następstwa kliniczne u 46 chorych z nawrotowym krwawieniem z tętniaka wewnątrzczaszkowego.

| Następstwa powtórnych krwotoków | Liczba chorych | % |
|---|---|---|
| Przejściowe pogorszenie | 19 | 41,30% |
| Utrwalone objawy ogniskowe | 23 | 50,00% |
| Zgon | 4 | 8,70% |
| Razem | 46 | 100,00% |

około 12% (14, 22). Po upływie pierwszej doby nieco zmniejsza się wynosząc od 1% do 2% (19, 34, 37) na dobę z kumulacyjną częstością wynoszącą od 9,0% do 26,5% w końcu drugiego tygodnia (19, 21, 30, 35, 36).

Zebrane doświadczenia wskazują, że największe ryzyko nawrotowego krwawienia występuje w pierwszej dobie po SAH ze szczytem do 2 (30), 6 (10, 16, 42) i 24 godzin (10, 14, 16, 19, 22, 2, 4, 5, 11, 29, 31). W drugim tygodniu po krwotoku częstość nawrotowych krwawień ponownie wzrasta na kilka dni (5, 36, 8, 13, 24, 32).

Pierwszy okres wiąże się z ze zbyt małą wytrzymałością powstałego skrzepu na ciśnienie tętnicze krwi, które może być fizjologicznie podwyższone w celu utrzymania prawidłowej perfuzji mózgowej wobec wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ICP) w wyniku obrzęku mózgu lub wodogłowia. Intensywne leczenie obniżające ICP, które osłabia podstawowy mechanizm zatrzymania

**Tabela 5.** Wyniki leczenia 46 chorych z nawrotowym krwawieniem z tętniaka wewnątrzczaszkowego ocenione w skali GOS.

| Stan kliniczny W skali H-H | Pacjenci w danej grupie klinicznej | GOS | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | % | | | | | |
| | Liczba, No. | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| | 100,0% | 31,58% | 18,42% | 26,32% | 13,16% | 10,52% |
| I | 38 | 12 | 7 | 10 | 5 | 4 |
| | 100,00% | 0,00% | 00,00% | 00,00% | 100,00% | 0,00% |
| II | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 100,00% | 0,00% | 16,67% | 83,33% | 0,00% | 0,00% |
| III | 6 | 0 | 1 | 5 | 0 | 0 |
| | 100,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 100,00% | 0,00% |
| IV | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 0,00% | | | | | |
| V | 0 | | | | | |
| Razem | 100,00% | 26,09% | 17,39% | 32,60% | 15,22% | 8,70% |
| | 46 | 12 | 8 | 15 | 7 | 4 |

## Omówienie

Do najważniejszych powikłań krwawienia podpajęczynówkowego należą: nawrotowe krwawienie z tętniaka, niedokrwienne uszkodzenie mózgu na skutek skurczu naczyniowego oraz wodogłowie pokrwotoczne (19, 25, 39, 40).

Cooperative Aneurysm Study z 1981 i 1983 roku określa ryzyko wystąpienia nawrotowego krwawienia w ciągu pierwszych 24 godzin na 4,1% (19,39). Według danych z piśmiennictwa waha się ono od 0,8% (37) do

krwotoku z pozbawionego włókien mięśniowych, a co za tym idzie możliwości obkurczenia tętniaka, podnosi ciśnienie transmularne ściany tętniaka zwiększając ryzyko ponownego krwawienia.

Drugi okres wzrostu częstości nawrotowych krwawień związany jest z fizjologicznym procesem fibrynolizy skrzepu zamykającego rozerwaną ścianę tętniaka, który rozpoczyna się pod koniec pierwszego tygodnia po krwawieniu (26).

Ocena zależności częstotliwości nawrotowego krwawienia i wyjściowego stanu klinicznego nie jest jednoznaczna (13, 22, 38).

Część autorów jest zdania, że u chorych w cięższym stanie klinicznym po SAH, tj. w IV i V stopniu skali H-H istnieje nieco wyższe ryzyko nawrotowego krwawienia w porównaniu z chorymi w stopniu I-III (1, 3, 10, 11, 16, 22, 27, 33, 36, 37).

Również wielkość tętniaka jako ewentualny czynnik prognostyczny określający ryzyko krwawienia nawrotowego jest poddawana dyskusji (12, 18).

Nawrotowe krwawienie może pojawić się w każdych okolicznościach, w tym podczas wykonywania angiografii czy wprowadzania do znieczulenia. Podawana w piśmiennictwie częstość krwawień podczas diagnostyki naczyniowej waha się od 0.02% do 0.48% (22), w materiale własnym dotyczyła 3 chorych (0,53%).

W wyniku nawrotowego krwawienia u ok. 50% chorych dochodzi do trwałego pogorszenia stanu neurologicznego, a od 2,5% do 80% umiera (6, 7, 10, 11, 22, 24, 30, 31, 35-37).

Nawrotowe krwawienie z tętniaka wystąpiło u 46 pacjentów (8,27% chorych po SAH), z największą częstością na przełomie 1 i 2 doby (15,22% chorych z nawrotowym SAH) oraz 8 i 9 doby (21,74% chorych z nawrotowym SAH) po pierwszym krwawieniu. Najczęściej przyczyną ponownego krwawienia był tętniak tętnicy łączącej przedniej (47,83% chorych z nawrotowym SAH).

Pogorszenie stanu neurologicznego w grupie chorych z nawrotowym krwawieniem wystąpiło u 50% chorych, natomiast 8,7% zmarło.

## Wnioski

Nawrotowe krwawienie w sposób istotny powoduje pogorszenie wyników leczenia chorych po krwotoku podpajęczynówkowym. Dotyczy to zwłaszcza chorych w dobrym stanie klinicznym po pierwszym krwawieniu.

Ze względu na brak skutecznych farmakologicznych środków zapobiegających ponownemu krwawieniu najistotniejszym sposobem uniknięcia wystąpienia tego powikłania staje się zabieg operacyjny przeprowadzony w jak najkrótszym czasie od SAH.

## Piśmiennictwo


1. *Adams H.P. Jr.:* Early management of the patient with recent aneurismal subarachnoid hemorrhage. Stroke 1987, 17, 1068-1070
2. *Adams H.P. Jr., Kassell N.F., Kongable G.A. i wsp.*: Intracranial operation within seven days of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Results in 150 patients. Arch. Neurol. 1988, 45, 1065-1069
3. *Aoyagi N., Hayakawa I.:* Ananlysis of 223 ruptured intracranial aneurysms with special reference to rerupture. Surg. Neurol. 1982, 21, 445-452
4. *Aoyagi N., Hayakawa I.:* Study on early re-rupture of intracranial aneurysms. Acta Neurochir. 1996, 138, 12-18
5. *Brilstra E.H., Rinkel G.J., Algra A., van Gijn J.:* Rebleeding, secondary ischaemia and timing of operation in patients with aubarachnoid hemorrhage. Neurology 2000, 55(11), 1656-1660
6. *Deruty R., Mottolese C.:* The same question for the past 20 years: when should a ruptured intracranial aneurysm be surgically treated? (Experience with 434 cases). Agressologie 1990, 31(6), 329-335
7. *Dott N.H.:* Intracranial aneurysms: cerebral arterio-radiography: surgical treatment. Edinburgh Med. J., 1933, 40, 219-234
8. *Drake C.G.:* Management of cerebral aneurysm. Stroke 1981, 12, 273-283
9. *Fisher C.M., Kistler J.P., Davis J.M.:* Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by CT scaning. Neursurgery 1980, 6, 1-9
10. *Fujii Y., Takeuchi S., Sasaki O. i wsp.:* Ultra – early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. J. Neurosug. 1996, 84(1), 35-42
11. *Gruber A., Dietrich W., Czech T. i wsp.:* Recurent aneurysmal subarachnoid haemorrhage: bleeding patern and incidence of posthaemorrhagic ischaemic infarction. Br. J. Neurosurg. 1997, 11(2), 121-126
12. *Gruber A., Reinprecht A., Bavinzski G.:* Chronic shunt-dependent hydrocephalus after early surgical and early endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. Neurosurgery 1999, 44(3), 503-509
13. *Hijdra A., Vermulen M., van Gijn J. i wsp.:* Rerupture of intracranial aneurysms: a clinicoanatomic study. J. Neurosurg. 1987, 67, 29-33
14. *Hillman J., Von Essen C., Leszniewski W. i wsp.:* Significance of "ultra-early" rebleeding in subarachnoid hemmorhage. J. Neurosurg. 1988, 68(6), 901-907
15. *Hunt W.E., Hess R.M.:* Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. J. Neurosurg. 1968, 28, 14-20
16. *Inagawa T., Kamiya K., Ogasawara H.:* Rebleeding of ruptured intracranial aneurysms in the acute stage" Surg. Neurol. 1987, 28(2), 93-99
17. *Jennet B., Bond N.:* Assessment of outcome after severe brain damage. A practical scale. Lancet. 1975, 1, 480-484
18. *Kassell N.F., Drake C.G.:* Timing of aneurysm surgery. Neurosurgery 1982, 10, 514-519
19. *Kassell N.F., Torner J.C.:* Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. Neurosurgery 1983, 13, 479-481
20. *Kassel N.F., Torner J.C., Adams H.P.Jr.:* Antifibrinolytic therapy in the acute period following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Preliminary observations from the Cooperative Aneurysm Study J. Neurosurg. 1984, 61, 225-230
21. *Khurana V.G., Piepgras D.G., Whisnant J.P.:* Ruptured giant intracranial aneurysms. Part I. A study of reebliding. J. Neurosurg. 1998, 88, 425-429
22. *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. 2003, 97(2), 250-258
23. *Ljunggren B., Saveland H., Brandt L. i wsp.:* Early operation and overall outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J. Neurosurg. 1985, 62, 547-551
24. *Locksley H.B.:* Report on the Cooperative Study of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage. Section V, Part I. Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. Based on 6368 cases in the Coopertaive Study. J. Neurosurg. 1966, 25, 219-239
25. *Macdonald R.L., Rosengart A., Huo D. i wsp.:* Factors associated with the development of vasospasm after planned surgical treatment of aneurismal subarachnoid hemorrhage. J. Neurosurg. 2003, 99, 644-652

26. *Marchel A.:* Leczenie chorych z pojedynczymi nadnamiotowymi tętniakami wewnątrzczaszkowymi h- praca habilitacyjna. Warszawska AM 1991
27. *Maurice-Williams R.S.:* Ruptured intracranial aneurysms: has the incidence of early rebleeding been overestimated? J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1982, 45, 774-779
28. *Mullan S., Dawley J.:* Antifibrinolytic therapy for intracranial aneurysms. J. Neurosurg. 1968, 28, 21-23
29. *Naidech A.M., Janjua N., Kreiter K.T. i wsp.:* Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. Archives of Neurology 2005, 62(3), 410-416
30. *Ohkuma H., Tsurutani H., Suzuki S.:* Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management". Stroke 2001, 32, 1176
31. *O'Neill P., West C.R., Chadwick D.W. i wsp.:* Recurent aneurysmal subarachnoid haemorrhage: incidence, timing and effects. A re-appraisal in a surgical series. Br. J. Neurosurg. 1988, 2 (1), 43-48
32. *Ostergaard J.R., Voldby B.:* Intracranial arterial aneurysms in children and adolescents. J. Neurosurg. 1983, 58, 832-837
33. *Pare L., Delfino R., Leblanc R.:* The relationship of ventricular drainage to aneurysmal rebleeding. J. Neurosurg. 1992, 76, 422-427
34. *Philips L.H. II, Whisnant J.P., O'Fallon W.M. i wsp.:* The unchanging pattern of subarachnoid hemorrhage in a community. Neurology 1980, 30, 1034-1040
35. *Ropper A.H., Zervas N.T.:* Outcome 1 year after SAH from cerebral aneurysm. Management morbidity, mortality, and functional status in 112 consecutive good-risk patients. J. Neurosurg. 1984, 60, 909-915
36. *Rosenorn J., Eskesen V.:* Clinical features and outcome in 1076 patients with ruptured intracranial aneurysms: a prospective consecutive study " Br. J. Neurosurg. 1987, 1, 33-46
37. *Rosenorn J., Eskesen V., Schmidt K. i wsp.:* The risk of rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. J. Neurosurg. 1987, 67, 329-323
38. *Sekhar L.N., Heros R.C.:* Origin, growth and rupture of saccular aneurysm. A review. Neurosurgery 1981, 8, 248-260
39. *Torner J.C., Kassell N.F., Wallace R.B. i wsp.:* Preoperative prognostic factors for rebleeding and survival in aneurysm patients receiving antifibrinolytic therapy: report of the Cooperative Aneurysm Study. Neurosurgery 1981, 9, 506-513
40. *Vale F.L., Bradley E.L., Fisher W.S.:* The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shuntig. J. Neurosurg. 1997, 86, 462-466
41. *Weir B., Aronyk K.:* Management mortality and the timing of surgery of supratentorial aneurysms. J. Neurosurg. 1981, 54, 146-150
42. *Yasui T., Kishi H., Komiyama M., i wsp.:* Rebleeding of ruptured intracranial aneurysms in the acute stage" Shinkei Geka 1994, 22(12), 1119-1122

**Adres do korespondencji:**
Oddział Neurochirurgii i Neurotraumatologii
z Pododdziałem Urazów Kręgosłupa
Szpital Wojewódzki Nr 2 w Rzeszowie
ul. Lwowska 60, 35-301 Rzeszów

# Abciximab w leczeniu ostrej zakrzepicy w obrębie stentu u chorych z pękniętymi tętniakami naczyń mózgowych

## Abciximab in the treatment of acute in-stent thrombosis in patients with ruptured intracranial aneurysms

Robert Juszkat[1,2], Stanisław Nowak[1], Sławomir Smól[1], Anna Zarzecka[3]

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

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

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

**Streszczenie**

Autorzy przedstawiają przypadki 3 chorych, leczonych z powodu pękniętych tętniaków wewnątrzczaszkowych za pomocą embolizacji wewnątrznaczyniowej z zastosowaniem samorozprężalnego, nitynolowego stentu. U dwóch chorych badanie angiograficzne ujawniło tętniaki pojedyncze, zlokalizowane na szczycie tętnicy podstawnej, natomiast u jednej chorej trzy tętniaki, z których leczono dwa, położone na tętnicy przedniej mózgu. U chorych, podczas zabiegu, wystąpiły powikłania zakrzepowe w obrębie stentu i naczyń położonych dystalnie. W dwóch przypadkach do zakrzepicy doszło kilka minut po umieszczeniu stentu w naczyniu, natomiast w jednym – bezpośrednio po umieszczeniu stentu. Wszyscy trzej chorzy otrzymali abciximab dotętniczo, w dawce przejętej z praktyki kardiologicznej, a następnie kontynuowano u nich podawanie leku drogą dożylną przez 12 h. Drożność naczynia uzyskano u wszystkich chorych w kilka minut po zastosowaniu leku. W przypadku jednego chorego doszło do powikłania w postaci masywnego krwawienia z worka tętniaka i zgonu.

**Summary**

The authors present 3 cases of patients with ruptured intracranial aneurysms, treated by endovascular embolization with self-expandable, nitinol stent implantation. Angiographic scan revealed single aneurysms in two patients (both were localized in the basilar tip) and in one patient - three aneurysms (two of them were localized in the anterior cerebral artery; only those were treated during the described procedure). During the procedure, all patients presented in-stent thrombosis. Two patients developed thrombosis few minutes after stent implantation and in one patient complication occurred just after stent placement. All patients were given abciximab in intraarterial bolus, in a dose taken from the cardiology practice. Intravenous drug infusion was continued after the intervention for 12 h. The vessels' reopening was achieved in all cases. However, one patient presented severe haemorrhage from the aneurysmal sack and died.

**Słowa kluczowe:** abciximab, stent, zakrzepica, leczenie przeciwpłytkowe

**Key words:** abciximab, stent, thrombosis, antiplatelet therapy

**Wstęp**

Embolizacja wewnątrznaczyniowa jest obecnie szeroko stosowaną metodą leczenia tętniaków wewnątrzczaszkowych. Wprowadzenie do użytku technik protekcji naczynia macierzystego takich jak remodeling balonowy i samorozprężalne stenty, znacznie poszerzyło wskazania do leczenia tą metodą. Leczenie to, choć bezpieczne, nie jest wolne od powikłań. Do najczęstszych zalicza się incydenty zakrzepowo-zatorowe, do których dochodzi u 1-28% chorych leczonych za pomocą embolizacji we-

wnątrznaczyniowej (16), natomiast zastosowanie badania diffusion-weight (DW-MRI) ujawnia nieme klinicznie incydenty aż u 61% tych chorych (13, 16). U 2,4-5,5% chorych powikłania te prowadzą do trwałych ubytków neurologicznych (8, 10, 12). Zastosowanie samorozprężalnych stentów nitynolowych stwarza dodatkowe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, ponieważ ich metalowa powierzchnia sprzyja trombogenezie (7, 14). Do momentu całkowitego pokrycia stentu śródbłonkiem, dochodzi do agregacji płytek, co może prowadzić do formacji zakrzepu i zamknięcia naczynia macierzystego (7, 14). W związku z powyższym, leczenie zapobiegające agregacji płytek jest warunkiem koniecznym w leczeniu z zastosowaniem stentu (7). Jednak stosowanie intensywnej terapii przeciwpłytkowej w przypadku tętniaków pękniętych jest kontrowersyjne. Chorzy po świeżym krwawieniu podpajęczynówkowym nie otrzymują pełnego przygotowania antyagregacyjnego, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy w stencie. Leczenie tego rodzaju powikłań u chorych po krwawieniu podpajęczynówkowym wymaga zachowania równowagi pomiędzy utrzymaniem okluzji tętniaka, do której prowadzi umieszczenie w nim spiral oraz formująca się między nimi skrzeplina, a lizą zakrzepu w naczyniu (1). Do metod leczenia powikłań zakrzepowo-zatorowych zalicza się: mechaniczne usunięcie skrzepliny (5), utrzymywanie podwyższonego ciśnienia tętniczego, hiperwolemię oraz terapię farmakologiczną w postaci kwasu acetylosalicylowego w formie dożylnej lub dotętniczej, leków fibrynolitycznych podanych dotętniczo, heparyny niefrakcjonowanej podanej dożylnie (1, 5, 17), inhibitora receptora GP IIb/IIIa – abciximabu (1, 17).

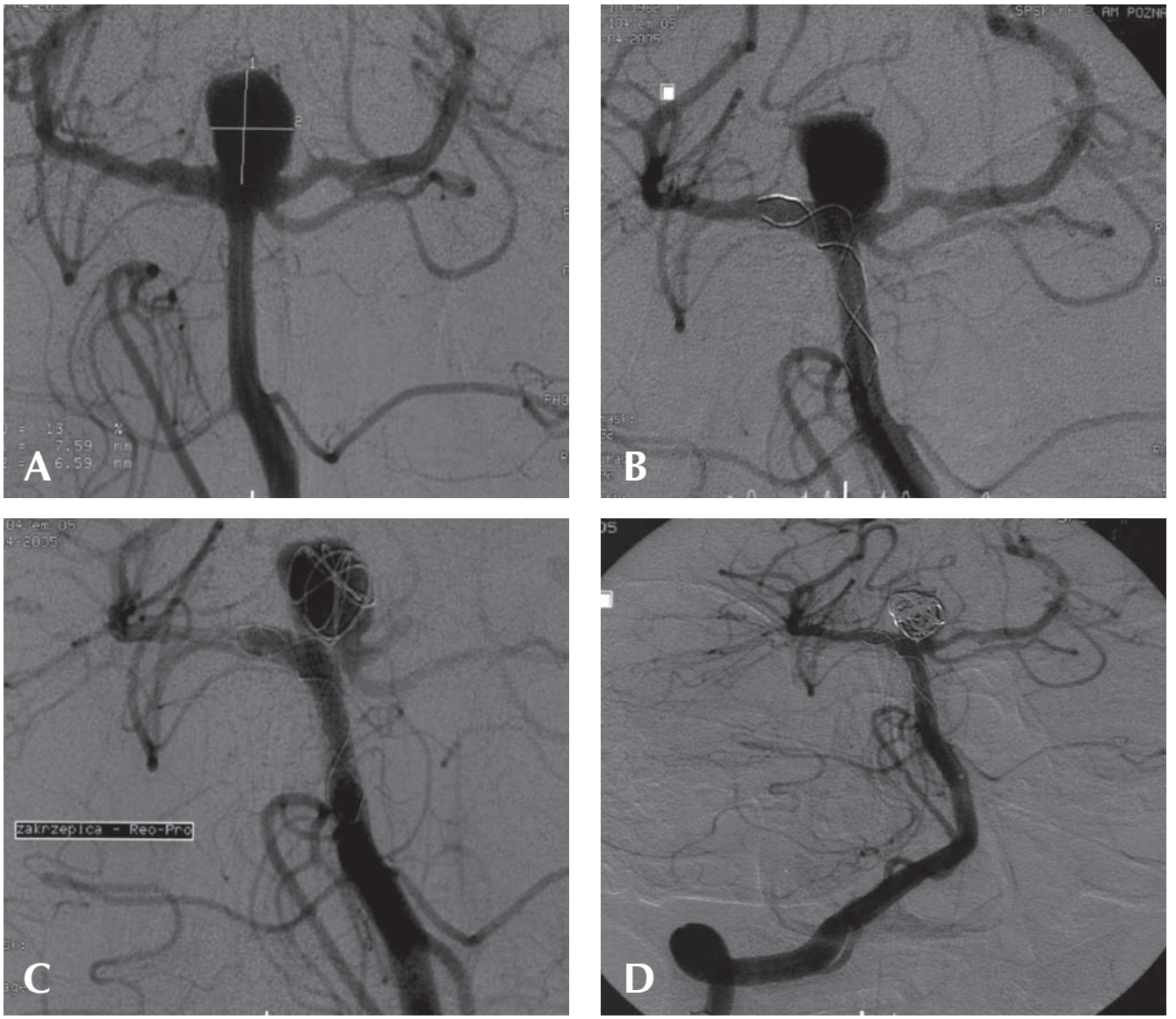
Celem pracy jest przedstawienie wyników leczenia abciximabem ostrej zakrzepicy w stencie u trzech chorych z pękniętymi tętniakami wewnątrzczaszkowymi.

**Przypadek 1**

Kobieta MJ lat 18 została przyjęta do Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii w trybie pilnym z powodu zdiagnozowanego w badaniu tomografii komputerowej (TK) krwawienia podpajęczynówkowego. Rozległość krwawienia określono na stopień 2 w skali Fishera. Jej stan przy przyjęciu określono na stopień II wg skali Hunta-Hessa. Wykonana panarteriografia naczyń mózgowych wykazała tętniaki mnogie. Dwa zlokalizowane były na tętnicy przedniej mózgu, po stronie lewej: jeden, o średnicy ok.4 mm, na tętnicy okołospoidłowej, drugi, o średnicy ok. 6 mm, w początkowym odcinku A2 tętnicy przedniej mózgu. Trzeci tętniak, o średnicy 6 mm, zlokalizowany był w odcinku M1/M2 tętnicy środkowej mózgu prawej. Ze względu na rozkład krwi w badaniu TK, wskazujący na źródło krwawienia z przedniej części koła Willisa po stronie lewej, zadecydowano o leczeniu wewnątrznaczyniowym obu tętniaków tętnicy przedniej mózgu lewej. Podczas zabiegu zastosowano sprzęt firmy Balt (Montmorency, Francja). Zastosowano spirale uwalniane hydraulicznie o zwoju przestrzennym 3D oraz spirale typu „soft" o zwoju heliakalnym. Podczas zabiegu chora otrzymała 5000 jednostek heparyny niefrakcjonowanej drogą dożylną. W pierwszej kolejności wykonano embolizację dystalnie położonego tętniaka tętnicy okołospoidłowej. Zabieg wykonano bez powikłań. Podczas embolizacji niżej położonego tętniaka w początkowym odcinku A2 tętnicy przedniej mózgu wystąpiło powikłanie w postaci przemieszczenia się spirali z worka tętniaka do światła naczynia. Zważywszy na wysokie ryzyko zamknięcia tętnicy mózgu przedniej, zadecydowano o implantacji samorozprężalnego stentu Leo (Balt, Francja). Zastosowano stent o średnicy 2,5 mm i długości 18 mm. Jego wszczepienie spowodowało przywrócenie całkowitej drożności naczynia, poprzez przemieszczenie spiral do worka tętniaka. Po 15 minutach od wszczepienia stentu zaobserwowano wykrzepianie w jego obrębie oraz w całej tętnicy przedniej mózgu. Chorej podano 12,5 mg abciximabu (ReoPro, Eli Lilly) przez cewnik Casasco 6 F (Balt, Francja) do tętnicy szyjnej wewnętrznej. Po ok.10-15 min doszło do całkowitej rekanalizacji naczynia. Leczenie za pomocą abciximabu kontynuowano we wlewie dożylnym w dawce całkowitej 4,5 mg podawanej przez 12 godzin. Ze względu na zaistniałe powikłania, u chorej utrzymano znieczulenie ogólne i przekazano na oddział anestezjologii i intensywnej terapii. Drugiego dnia po zabiegu rozpoczęto intensywną terapię przeciwpłytkową złożoną z tiklopidyny (2x250mg) oraz kwasu acetylosalicylowego (150 mg). Chorą wypisano ze szpitala w stanie ogólnym dobrym (stopień V wg Glasgow Outcome Scale (GOS). Zabieg embolizacji tętniaka zlokalizowanego na tętnicy mózgu środkowej prawej wykonano bez powikłań po okresie 6 miesięcy.

**Przypadek 2**

Chora I.Z. lat 43, została przekazana do Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii z innego ośrodka z, potwierdzonym badaniem TK, krwawieniem podpajęczynówkowym. Rozległość krwawienia określono na stopień III wg skali Fishera. Stan kliniczny chorej określono na stopień III wg skali Hunta-Hessa. Arteriografia naczyń mózgowych ujawniła obecność tętniaka o wymiarze 6,6 mm, zlokalizowanego na szczycie tętnicy podstawnej (ryc. 1A). Ze względu na niekorzystny współczynnik worek/szyja (1, 4) zadecydowano o embolizacji wewnątrznaczyniowej z zastosowaniem samorozprężalnego stentu Leo (Balt, Francja). Zabieg wykonano u chorej w 25 dobie od wystąpienia objawów krwawienia podpajęczynówkowego. W przygotowaniu farmakologicznym chorej zastosowano kwas acetylosalicylowy w dawce 300 mg tuż przed zabiegiem oraz 5000 jednostek heparyny niefrak-

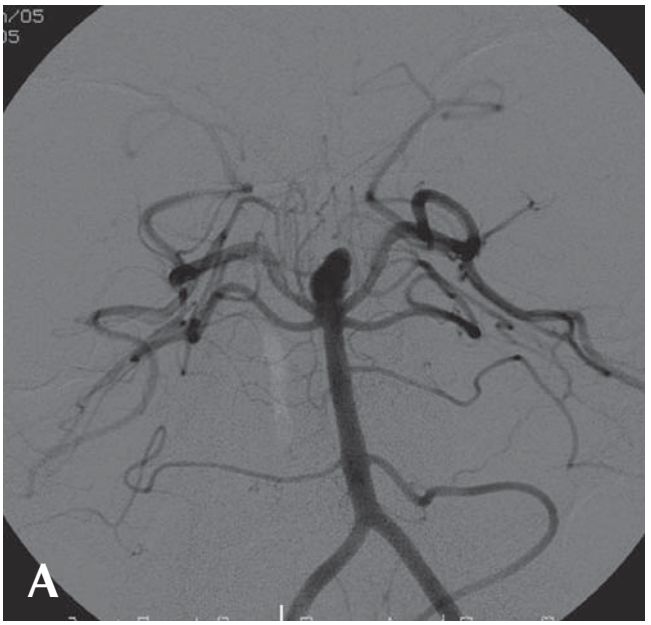


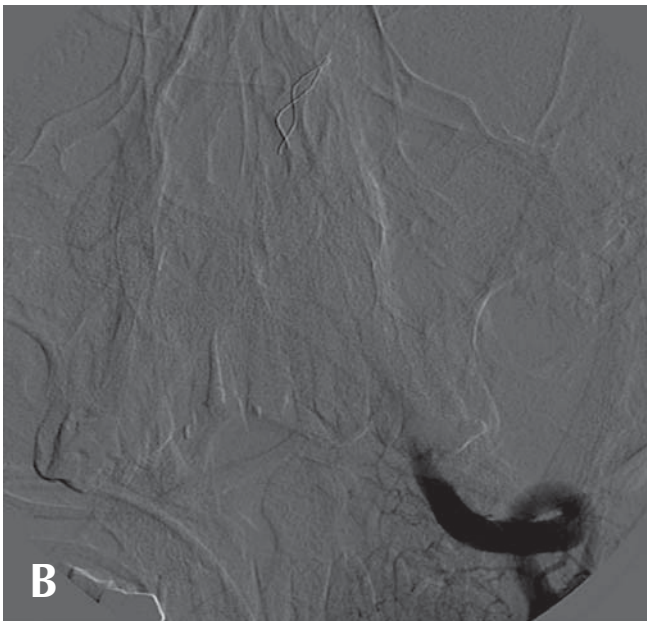

**Rycina 1.** *Cyfrowa angiografia subtrakcyjna chorej nr 2. A - Tętniak o szerokiej podstawie zlokalizowany na szczycie tętnicy podstawnej. B - Stan po implantacji stentu Leo. C - Całkowita zakrzepica tętnicy tylnej mózgu lewej. D - Stan po dotętniczym zastosowaniu abciximabu. Drożność tętnicy tylnej mózgu lewej.*

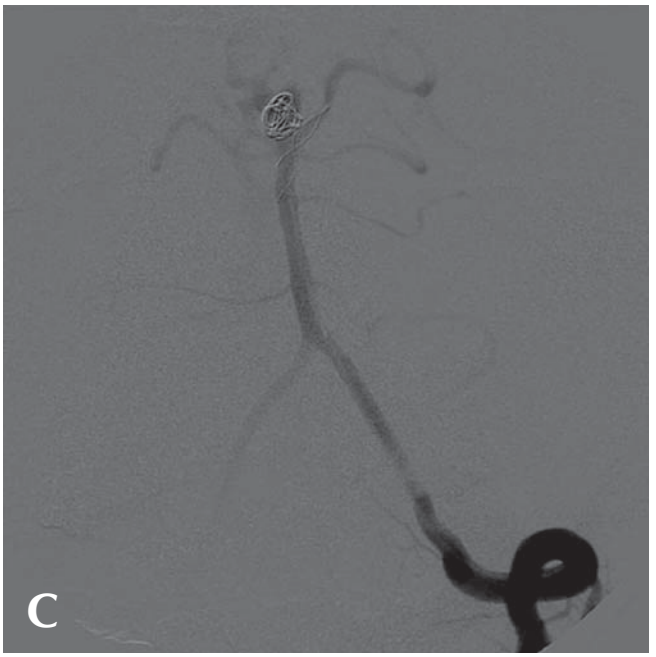
cjonowanej podczas zabiegu. Stent o wymiarach 2,5x18 mm wszczepiono przez podział tętnicy podstawnej, umieszczając jego dystalny koniec w tętnicy tylnej mózgu prawej a proksymalny w tętnicy podstawnej (ryc. 1B). Zabieg kontynuowano wypełniając worek tętniaka spiralami wprowadzanymi poprzez mikrocewnik Vasco +10 (Balt, Francja) przez oczka stentu. Po wprowadzeniu pierwszej spirali, zaobserwowano pojawiającą się niewielką skrzeplinę w odcinku P1 tętnicy tylnej mózgu lewej. Po kilku minutach zaobserwowano całkowitą zakrzepicę tętnicy tylnej mózgu lewej (ryc. 1C). Zdecydowano się na podanie preparatu abciximab (ReoPro, Eli Lilly) w dawce 15 mg, przez cewnik Casasco 6F umieszczony w tętnicy kręgowej oraz kontynuowano wypełnianie worka tętniaka spiralami. Po kilku minutach doszło do całkowitego przywrócenia drożności naczynia (ryc. 1D). Wlew leku kontynuowano drogą dożylną w dawce całkowitej 4,5 mg podanej w ciągu 12 godzin. Drugiego dnia po zabiegu rozpoczęto intensywną terapię przeciwpłytkową złożoną z tiklopidyny (2x250mg) oraz kwasu acetylosalicylowego (150 mg). Chorą wypisano ze szpitala w stanie ogólnym dobrym (stopień V wg Glasgow Outcome Scale).

**Przypadek 3**

Mężczyzna WK lat 44 został przyjęty do Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii w trybie pilnym, z powodu




***Rycina 2.*** *Cyfrowa angiografia subtrakcyjna chorego nr 3. A - Tętniak o szerokiej podstawie zlokalizowany na szczycie tętnicy podstawnej. B - Stan po implantacji stentu Leo. Całkowita zakrzepica tętnicy podstawnej oraz obu tętnic tylnych mózgu. C - Stan po embolizacji tętniaka za pomocą spiral i dotętniczym podaniu abciximabu. Krwawienie z worka tętniaka.*

krwawienia podpajęczynówkowego potwierdzonego badaniem TK. Rozległość krwawienia na podstawie badania TK określono na 4 stopień w skali Fishera. Stan chorego określono na stopień V wg skali Hunta-Hessa. Wykonana u chorego panarteriografia naczyń mózgowych wykazała obecność tętniaka o wymiarze 4,2 mm, zlokalizowanego na podziale tętnicy podstawnej mózgu (ryc. 2A). Ze względu na niekorzystny współczynnik worek tętniaka/szyja, wynoszący 1,2, zadecydowano o wykonaniu embolizacji z wykorzystaniem samorozprężalnego stentu Leo. Zważywszy na świeże krwawienie podpajęczynówkowe, podano choremu jedynie 300 mg kwasu acetylosalicylowego przez sondę żołądkową w ramach profilaktyki przeciwpłytkowej, ponadto w czasie zabiegu choremu podano 5000 jednostek heparyny niefrakcjonowanej drogą dożylną. Zastosowano samorozprężalny stent Leo (Balt, Francja) o wymiarach 2,5x12 mm, wszczepiając jego koniec dystalny do tętnicy tylnej mózgu lewej, natomiast proksymalny umieszczono w tętnicy podstawnej. Bezpośrednio po umieszczeniu stentu wystąpiła zakrzepica całej tętnicy podstawnej oraz obu tętnic tylnych mózgu (ryc. 2B). Podjęto decyzję o leczeniu powikłania zakrzepowego za pomocą abciximabu. Poprzez cewnik Casasco 6F (Balt, Montmorency, Francja) podano choremu do tętnicy kręgowej 15 mg abciximabu (ReoPro, Eli Lilly) oraz kontynuowano embolizację za pomocą odczepialnych spiral. Po kilku minutach uzyskano drożność tętnicy podstawnej oraz tętnic tylnych mózgu, lecz jednocześnie doszło do powikłania w postaci masywnego krwawienia z worka tętniaka (ryc. 2C). W wyniku pierwotnego krwawienia podpajęczynówkowego oraz powikłań związanych z zabiegiem chory zmarł.

## Omówienie

Abciximab, fragment Fab chimerowego monoklonalnego przeciwciała 7E3, jest lekiem szeroko stosowanym w leczeniu powikłań zakrzepowo-zatorowych w leczeniu endowaskularnym tętniaków wewnątrzczaszkowych

(1, 2, 17). Wskutek uszkodzenia naczynia płytki przylegają do miejsca uszkodzenia i, ulegając aktywacji, przechodzą zmianę konformacji tak, że receptory GP IIb/IIIa uzyskują wysokie powinowactwo do fibrynogenu i czynnika von Willebranda (4, 15). Płytki agregują łącząc się za pomocą fibrynogenu, tworzą w ten sposób skrzeplinę w świetle stentu. Powyższy opis mechanizmu agregacji płytek jest znacznie uproszczony, jednak pozwala zrozumieć istotę tworzenia skrzepliny oraz rolę leków antyagregacyjnych.

Ponieważ receptor GP IIb/IIIa jest ostatnim elementem na szlaku agregacji płytek, to jego blokada uniemożliwia agregację płytek bez względu na to, jaki czynnik doprowadza do ich aktywacji (np. ADP, tromboksan A2, czynnik aktywujący płytki, epinefryna, serotonina, kolagen) (15). Metalowa powierzchnia sprzyja agregacji płytek prowadzącej do utworzenia zakrzepu w świetle stentu (7, 14). Zahamowanie więc tego procesu za pomocą blokady receptora GP IIb/IIIa zapobiegnie tworzeniu skrzepliny. Dodatkowo, abciximab ma zdolność do rozpuszczania bogatego w płytki zakrzepu (poprzez zaburzenie połączeń fibrynogenowych i interakcji między płytkami) (3, 15), co jest wykorzystywane w praktyce w leczeniu już zaistniałej zakrzepicy w stencie (1). Pomimo tej zdolności, abciximab nie powoduje zaburzenia adhezji płytek do uszkodzonego śródbłonka (mechanizm zależny od receptora GP Ib/IIa) (15), co pozwala na utrzymanie hemostazy w miejscu uszkodzonego naczynia. Ma to niebanalne znaczenie w przypadku tętniaków pękniętych, gdzie rozpuszczenie warstwy płytek w miejscu pęknięcia ściany tętniaka miałoby katastrofalne skutki. Co najważniejsze, stosowanie abciximabu wiąże się z mniejszym ryzykiem krwawień wewnątrzczaszkowych i krwawień systemowych w porównaniu z lekami fibrynolitycznymi (4). Do inhibitorów receptora GP IIb/IIIa oprócz abciximabu zalicza się także tirofiban i eptifibatyd, obydwa również stosowane podczas zabiegów wewnątrznaczyniowych (2, 4, 15).

Dawkowanie abciximabu w prewencji i leczeniu incydentów zakrzepowo-zatorowych zostało opracowane na podstawie badań dotyczących zabiegów na naczyniach wieńcowych, jednak optymalna dawka i droga podania w zabiegach na naczyniach mózgowych jest nieznana (4, 17). W trzech prezentowanych przypadkach zastosowano abciximab dotętniczo. W przypadku tętniaka w odcinku A2 – do tętnicy szyjnej wewnętrznej, a w przypadkach tętniaków na szczycie tętnicy podstawnej – do tętnicy kręgowej. Po zabiegu wlew kontynuowano drogą dożylną przez 12 h. Pozwalało to utrzymać blokadę agregacji płytek podczas najbardziej trombogennej fazy po implantacji stentu (9). Dawkowanie oraz sposób podania (dotętniczo a następnie kontynuacja dożylnie) przyjęto z praktyki kardiologicznej.

Wg Mounayera i wsp., dożylna kontynuacja stosowania omawianego leku nie jest konieczna w przypadku wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych podczas klasycznej embolizacji, bez implantacji stentu (9).

Song i wsp. sugerują, że podanie dotętnicze niskich dawek (2-5 mg) może być także skuteczne, ponadto w porównaniu do dawek podanych dożylnie (15-25 mg) pozwala zminimalizować działanie systemowe leku, a tym samym zmniejszyć ryzyko powikłań krwotocznych (17). Autor zastosował abciximab w leczeniu powikłań zakrzepowo-zatorowych u 7 chorych, u których wykonano embolizację wewnątrznaczyniową bez zastosowania stentów samorozprężalnych, z czego u czterech z tętniakami pękniętymi. Do rekanalizacji całkowitej naczynia doszło u 5 chorych (w tym u 3 z tętniakami pękniętymi), u jednego po krwawieniu podpajęczynówkowym doszło do rekanalizacji częściowej i u jednego chorego (z tętniakiem niepękniętym) nie doszło do rekanalizacji. Ponadto, u dwóch chorych z tętniakami pękniętymi doszło do wynaczynienia środka cieniującego podczas kontrolnej angiografii, bez konsekwencji klinicznych (17). Analiza Aviva i wsp. objęła 13 chorych z pękniętymi tętniakami wewnątrzczaszkowymi, leczonymi za pomocą klasycznej embolizacji wewnątrznaczyniowej bez zastosowania stentów samorozprężalnych, u których zastosowano abciximab drogą dożylną (1). Jak dotąd, jest to badanie na największej grupie pacjentów (n=13). Całkowitą lub częściową rekanalizację naczynia uzyskano odpowiednio u 62% i 31% chorych (1). Wynik leczenia 11 chorych oceniono na stopień V w skali GOS, natomiast jednego chorego oceniono na stopień II w skali GOS w wyniku powikłań niezwiązanych z zastosowaniem leku. U 12 chorych nie odnotowano powikłań związanych z zastosowaniem abciximabu. U jednej chorej, po zastosowaniu leku i uzyskaniu drożności naczynia, dołożono dwie spirale. Jednak wprowadzenie ostatniej spowodowało perforację tętniaka. Chora zmarła w wyniku skurczu naczyniowego obydwu tętnic mózgu środkowych (1). Ng i wsp. opisał jeden przypadek udanego przywrócenia drożności naczynia macierzystego, bez powikłań, za pomocą abciximabu (11).

W przedstawianych trzech przypadkach, drożność naczynia objętego zakrzepicą uzyskano u wszystkich chorych. U jednego chorego doszło jednak do rekanalizacji również worka tętniaka oraz ponownego krwawienia i zgonu.

Fiorella i wsp. zasugerowali, że korzyści ze stosowania abciximabu podczas zabiegu implantacji stentu u chorych w ostrej fazie krwawienia podpajęczynówkowego i włączenie dwóch leków przeciwpłytkowych dnia następnego przeważają nad potencjalnym ryzykiem powikłań krwotocznych (6).

## Wnioski

1. Niepełne przygotowanie farmakologiczne przeciwpłytkowe zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych po wszczepieniu stentów do naczyń mózgowych.

2. Zastosowanie abciximabu jest skuteczną metodą uniknięcia powikłań zakrzepowo-zatorowych, przy czym należy liczyć się z możliwością wystąpienia powikłań krwotocznych.

## Piśmiennictwo


1. *Aviv R., O'Neill R., Patel M.C. i wsp.:* Abciximab in patients with ruptured intracranial aneurysms. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2005, 26, 1744-1750
2. *Bruening R., Mueller-Schunk S., Morhard D. i wsp.:* Intraprocedural thrombus formation during coil placement in ruptured intracranial aneurysms: treatment with systemic application of the glycoprotein IIb/IIIa antagonist tirofiban. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2006, 27, 1326-1331
3. *Collet J.P., Montalescot G., Lesty C. i wsp.:* Disaggregation of in vitro preformed platelet-rich clots by abciximab increases fibrin exposure and promotes fibrinolysis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001, 21, 142-148
4. *Connors J.J. III.:* Pharmacologic agents in stroke prevention, acute stroke therapy, and interventional procedures. J. Vasc. Interv. Radiol. 2004, 15, 87-101
5. *Cronqvist M., Pierot L., Boulin C. i wsp.:* Local intraarterial fibrinolysis of thromboemboli occurring during endovascular treatment of intracerebral aneurysm: a comparison of anatomic results and clinical outcome. AJNR Am. J. Neuroradiol. 1998, 19, 157-165
6. *Fiorella D., Albuquerque F., Deshmukh V.R. i wsp.:* Usefulness of the Neuroform Stent for the treatment of cerebral aneurysms: results at initial (3-6-mo) follow-up. Neurosurgery 2005, 56, 1191-1202
7. *Fiorella D., Albuquerque F., Han P. i wsp.:* Preliminary experience using the Neuroform Stent for treatment of cerebral aneurysms. Neurosurgery 2004, 54, 6-16
8. *Gallas S., Pasco A., Cottier J. i wsp.:* A multicenter study of 705 ruptured intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2005, 26, 1723-1731
9. *Mounayer C., Piotin M., Baldi S. i wsp.:* Intraarterial administration of abciximab for thromboembolic events occurring during aneurysm coil placement. Am. J. Neuroradiol. 2003, 24, 2039-2043
10. *Murayama Y., Nien Y.L., Duckwiler G. i wsp.:* Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. J. Neurosurg. 2003, 98, 959-966
11. *Ng P., Phatouros C.C., Khangure M.S. i wsp.:* Use of glycoprotein IIb-IIIa inhibitor for a thromboembolic complication during Guglielmi detachable coil treatment of an acutely ruptured aneurysm. Am. J. Neuroradiol. 2001, 22, 1761-1763
12. *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
13. *Rordorf G., Bellon R.J., Budzik R.F. i wsp.:* 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
14. *Sani S., Jobe K.W., Lopes D.K.:* Treatment of wide-necked cerebral aneurysms with the Neuroform2 Treo stent. A prospective 6-month study. Neurosurg. Focus 2005, 18, E4
15. *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
16. *Soeda A., Sakai N. Sakai H. i wsp.:* Tromboembolic events associated with Guglielmi Detachable Coils embolization of asymptomatic cerebral aneurysm: Evaluation of 66 consecutive cases with use of Diffusion weighted MR imaging. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2003, 24, 127-132
17. *Song J.K., Niimi Y., Fernandez P.M. i wsp.:* Thrombus formation during intracranial aneurysm coil placement: treatment with intra-arterial abciximab. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2004, 25, 1147-1153



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

# Wpływ występowania skurczu naczyniowego a wyniki wewnątrznaczyniowego leczenia chorych z krwawiącymi tętniakami naczyń mózgowych

## Influence of vasospasm on results of treatment by endovascular embolisation patients with ruptured cerebral aneurysms

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

*[1] z Zakładu Neuroradiologii UM*
*im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu*
*kierownik: prof. dr Włodzimierz Paprzycki*

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

**Streszczenie**

Autorzy przedstawiają wyniki badań wpływu skurczu naczyniowego na rezultat leczenia chorych poddanych wewnątrznaczyniowej embolizacji z powodu krwawiących tętniaków tętnic mózgowych. Analizie poddano grupę 209 chorych. U 91 z nich stwierdzono skurcz naczyniowy podczas badania angiograficznego. Porównano śmiertelność oraz niekorzystny wynik leczenia, za który przyjęto II i III° w skali GOS oceniany przy wypisie ze szpitala, pomiędzy grupą chorych ze skurczem i bez skurczu naczyniowego. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy. Analizie poddano również wpływ stanu klinicznego przy przyjęciu oraz skurczu naczyniowego na przeżywalność i niekorzystny wynik leczenia. Zarówno w grupie chorych w dobrym stanie (I-III° w skali Hunta-Hessa), jak i w złym stanie klinicznym (IV i V° w skali Hunta-Hessa) nie znaleziono istotnego statystycznie wpływu skurczu naczyniowego na przeżywalność i niekorzystny wynik leczenia.

W badanym materiale skurcz naczyniowy nie miał wpływu na przeżywalność i niekorzystny wynik leczenia metodą wewnątrznaczyniowej embolizacji chorych z krwawiącymi tętniakami tętnic mózgowych.

**Summary**

Authors analize the influence of vasospasm on results of endovascular embolisation patients with ruptured aneurysms. Analysis was performed on 209 patients. Vasospasm was confirmed in group of 91 during angiografy. The comparison of mortality and morbidity, defined as score II and III° in GOS scale on discharge from hospital, was made between group with and without vasospasm. No statistical difference was found. Analysis of correlation between clinical status during admittance to hospital, vasospasm, mortality and morbidity was also performed. Both in group in good condition (I-III° Hunt-Hess scale) and in bad clinical condition (IV and V° Hunt-Hess scale) no statisticaly important correlation between vasospasm, mortality and mortality was found.

In analized group there was no influence of vasospasm on morbidity and mortality of patients with ruptured aneurysms treated by endovascular embolisation.

**Słowa kluczowe:** skurcz naczyniowy, krwotok podpajęczynówkowy, wewnątrznaczyniowa embolizacja tętniaka

**Key words:** vasospasm, subarachnoideal haemorrhage, endovascular embolization

**Wstęp**

Skurcz naczyniowy pozostaje wiodącym czynnikiem wpływającym na śmiertelność i trwałe następstwa neurologiczne u chorych po krwawieniu podpajęczynówkowym. Mianem tym określa się zwężenie pni tętniczych widocznych podczas angiografii (skurcz naczyniowy), prowadzące u części chorych do wystąpienia przejściowych lub trwałych ubytkowych objawów neurologicznych lub zgonu (skurcz objawowy).

Skurcz naczyniowy stwierdzany jest u 30-70% chorych, u których wykonywana jest angiografia około 7 doby

po krwawieniu, natomiast neurologiczne następstwa skurczu łącznie ze zgonem dotyczą 20-30% chorych (4).

Wśród czynników odpowiedzialnych za patogenezę skurczu wymienia się przede wszystkim: produkty zawarte w wynaczynionej krwi, a także przedłużony skurcz naczyń, zmiany strukturalne w ścianach tętnic, skurcz jako reakcja na substancje naczynioruchowe zawarte w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz odpowiedź zapalną na krwawienie (4, 7).

Wśród czynników mających wpływ na wystąpienie skurczu naczyniowego wymienia się: stan kliniczny chorych (najlepsza korelacja ze skalą WFNS), ilość wynaczynionej krwi, wiek chorych, płeć, nadciśnienie tętnicze, nikotynizm a także sposób zaopatrzenia pękniętego tętniaka, łącząc wewnątrznaczyniową embolizację z mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia skurczu w porównaniu do leczenia neurochirurgicznego (9, 2). Istnieją jednak również doniesienia nie potwierdzające takiego związku (3).

Metodą z wyboru w rozpoznaniu skurczu jest badanie angiograficzne. Należy jednak pamiętać o możliwych rozpoznaniach fałszywie negatywnych gdy skurcz jest ograniczony do małych naczyń, niewidocznych w angiografii. Do uznanych metod diagnostycznych należy również przezczaszkowa sonografia dopplerowska, która pozwala wykryć zwiększoną prędkość przepływu krwi jako reakcję na zmniejszenie światła naczyń w bliższych odcinkach głównych pni tętniczych mózgu. Jest to metoda charakteryzująca się 84% czułością oraz 89% swoistością w rozpoznawaniu zwężenia tętnicy środkowej mózgu w porównaniu do badania angiograficznego (4).

W profilaktyce i leczeniu skurczu wykorzystuje się blokery kanału wapniowego (wychodząc z założenia, że skurcz mięśniówki gładkiej naczyń jest zjawiskiem zależnym od napływu do wnętrza komórki jonów wapnia) a także z różnym skutkiem: wymiatacze wolnych rodników, niesterydowe leki przeciwzapalne, steroidy, prostacyklinę, inhibitory syntetazy tromboxanu A2. W profilaktyce i leczeniu skurczu objawowego wykorzystuje się terapię 3H (hypertension, hypervolemia, hemodilution). W celu poprawy własności reologicznych krwi stosuje się prostacyklinę, heparynę, dextran, mannitol i albuminy. Znaczący wzrost podaży płynów wpływa natomiast na zwiększenie objętości krążącej krwi i wyrzutu minutowego serca, co wraz z jednoczesnym zastosowaniem środków wazoaktywnych prowadzi do wzrostu ciśnienia systemowego, a co za tym idzie wzrostu przepływu mózgowego (7). Terapia 3H niesie ze sobą ryzyko poważnych powikłań. Z uwagi na potencjane skutki uboczne powinna być prowadzona w Oddziałach Intensywnej Terapii. Jej skuteczność w zapobieganiu trwałym następstwom neurologicznym w dobrych ośrodkach sięga 70% (7).

## Metoda

### Ocena skurczu naczyniowego

Skurcz naczyniowy oceniano na podstawie badania angiograficznego. Za skurcz naczyniowy uznawano zwężenie światła naczynia uwidocznionego podczas angiografii. Średnicę światła naczynia porównywano ze średnicą prawidłowego naczynia mierzoną zazwyczaj w odcinku proksymalnym lub ze średnicą światła naczynia przeciwstronnego. Oceniano wyłącznie obecność oraz charakter skurczu naczyniowego (odcinkowy lub rozlany), nie oceniano natomiast stopnia skurczu.

### Ocena GOS

Oceny stanu klinicznego chorych dokonywano na podstawie badania neurologicznego wg Glasgow Outcome Scale (tab. 1) przy wypisywaniu chorego ze szpitala, najczęściej między 5 a 9 dobą. Stopień V oznacza bardzo dobry wynik leczenia, chory prowadzi normalne życie, jest zdolny do powrotu do pracy/szkoły. Stopień IV oznacza umiarkowaną niesprawność, chory jest samodzielny, z deficytem neurologicznym, nie jest zdolny do powrotu do aktywności życiowej, którą prowadził przed wystąpieniem krwawienia.

**Tabela 1.** Glasgow Outcome Scale.

| stopień | wynik leczenia | stan chorego |
|---|---|---|
| 5 | dobry | prowadzi normalne życie bez/z niewielkim deficytem, zdolny do powrotu do pracy/szkoły |
| 4 | umiarkowana niesprawność | chory samodzielny, deficyt neurologiczny, niezdolny do powrotu do pracy/szkoły |
| 3 | poważna niesprawność | chory przytomny, odpowiada na polecenia, w pełni zależny od otoczenia |
| 2 | stan wegetatywny | utrzymany cykl sen-czuwanie, minimalna reaktywność |
| 1 | zgon | |

Stopień III oznacza poważną niesprawność, chory jest przytomny i odpowiada na polecenia, lecz jest w pełni zależny od otoczenia. Stopień II oznacza stan wegetatywny, utrzymany jest cykl sen czuwanie, minimalna reaktywność. Stopień I oznacza zgon chorego.

Odstąpiono od oceny klinicznego wyniku leczenia wg GOS w odległym terminie z uwagi na to, że zabiegi wykonywano u chorych z całej zachodniej Polski i w związku z tym uzyskano ok. 50% frekwencję w badaniach kontrolnych.

## Materiał

**Skurcz naczyniowy**

Spośród 209 chorych, u 118 nie zaobserwowano skurczu naczyniowego, natomiast u pozostałych 91 (43,5%) chorych zabieg wykonano w skurczu naczyniowym. Wśród tych chorych, u 41 (45%) skurcz miał charakter odcinkowy, natomiast u pozostałych 50 chorych (55%) – rozlany.

**Wyniki leczenia w zależności od obecności angiograficznego skurczu naczyniowego**

W grupie 91 chorych, u których rozwinął się skurcz naczyniowy, 9 chorych (9,9%) trafiło na leczenie w stopniu I wg skali Hunta-Hessa, 28 chorych w stopniu II (30,8%), 28 w stopniu III (30,8%), kolejnych 11 (12%) w stopniu IV oraz 15 chorych (16,5%) w stopniu V.

W grupie 118 chorych bez skurczu naczyniowego, stan kliniczny przedstawiał się następująco: 16 chorych (13,5%) w stopniu I, 44 (37,3%) w stopniu II, 35 (29,7%) w stopniu III, 8 chorych (6,8%) w stopniu IV oraz 15 (12,7%) chorych w stopniu V.

Wśród 91 chorych, u których rozwinął się skurcz naczyniowy, wynik leczenia określony na stopień IV i V GOS uzyskało 56 chorych, 20 pacjentów oceniono na stopień II i III, natomiast 15 chorych zmarło.

W grupie 118 chorych bez skurczu naczyniowego, dobre wyniki leczenia (stopień IV i V w GOS) uzyskało 87 chorych, niepomyślne wyniki leczenia (stopień II i III w GOS) 18 chorych, natomiast 13 chorych zmarło (tab. 2).

Obecność skurczu naczyniowego nie miała wpływu ani na śmiertelność (p=0,705) ani na niekorzystny wynik leczenia chorych (GOS II i III) (p=0,746).

Uwzględniając stan neurologiczny chorych (wg skali Hunta-Hessa), w grupie chorych w dobrym stanie (stopień I-III), obecność skurczu naczyniowego nie miała wpływu ani na śmiertelność (p=0,564) ani na niekorzystny wynik leczenia (stopień II i III w GOS) (p=0,317). Także w grupie chorych w złym stanie (stopień IV i V) obecność skurczu naczyniowego nie miała wpływu ani na śmiertelność (p=0,394) ani na niekorzystny wynik leczenia (stopień II i III w GOS) (p=0,394).

## Omówienie

Omówienie wyników klinicznych leczenia w zależności od obecności skurczu naczyniowego.

Wyróżniamy dwa rodzaje skurczu naczyniowego: angiograficzny oraz objawowy.

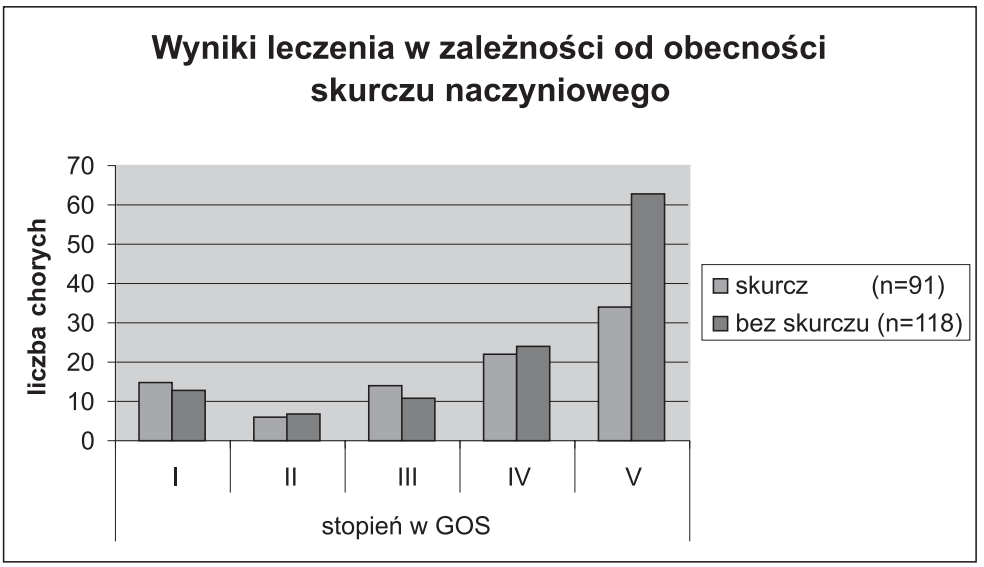
Angiograficzny skurcz naczyń mózgowych określa się jako zwężenie głównych naczyń tętniczych mózgu widoczne podczas angiografii (6). Objawowy skurcz naczyniowy jest to zespół niedokrwiennych konsekwencji zwężenia naczyń mózgowych i charakteryzuje się podstępnym początkiem w postaci splątania oraz zaburzeń świadomości, po których następuje ogniskowy deficyt ruchowy i/lub zaburzenia mowy (4). Podczas gdy częstość angiograficznego skurczu naczyniowego szacuje się na ok. 70%, skurcz objawowy występuje jedynie u 20-30% chorych po krwawieniu podpajęczynówkowym (5, 6). Ponadto, pomimo intensywnego leczenia, u około 50% chorych z objawowym skurczem naczyniowym rozwija się udar niedokrwienny (8). Prawdopodobnym czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju udaru może być wewnątrznaczyniowe wykrzepianie, szczególnie w naczyniach o mniejszej średnicy (7). Wystąpienie objawowego skurczu naczyniowego pogarsza rokowanie chorych (4).

W przedstawianym badaniu analizowano angiograficzny skurcz naczyniowy, który obecny był u 43,5% chorych. Analiza statystyczna nie wykazała związku pomiędzy angiograficznym skurczem naczyniowym a wynikiem leczenia ani w grupie chorych w dobrym stanie klinicznym (stopień I – III wg skali Hunta-Hessa), ani w grupie w złym stanie klinicznym (stopień IV-V wg skali Hunta-Hessa). Uzyskane dane świadczą o tym, że stwierdzenie jedynie angiograficznego skurczu

**Tabela 2.** Wyniki leczenia w zależności od obecności skurczu naczyniowego.

N=209

| Ocena angiograficzna | stopień w GOS | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | I | II | III | IV | V |
| skurcz (n=91) | 15 | 6 | 14 | 22 | 34 |
| bez skurczu (n=118) | 13 | 7 | 11 | 24 | 63 |




***Rycina 1.*** *Wyniki leczenia w zależności od obecności skurczu naczyniowego.*

***Rycina 2A.*** *Tętniak tętnicy łączącej przedniej, wypełniający się od strony prawej. Skurcz naczyniowy obejmujący odcinek A1 tętnicy przedniej mózgu oraz końcowy odcinek tętnicy szyjnej wewnętrznej.*

***Rycina 2B.*** *Ten sam chory po embolizacji tętniaka.*

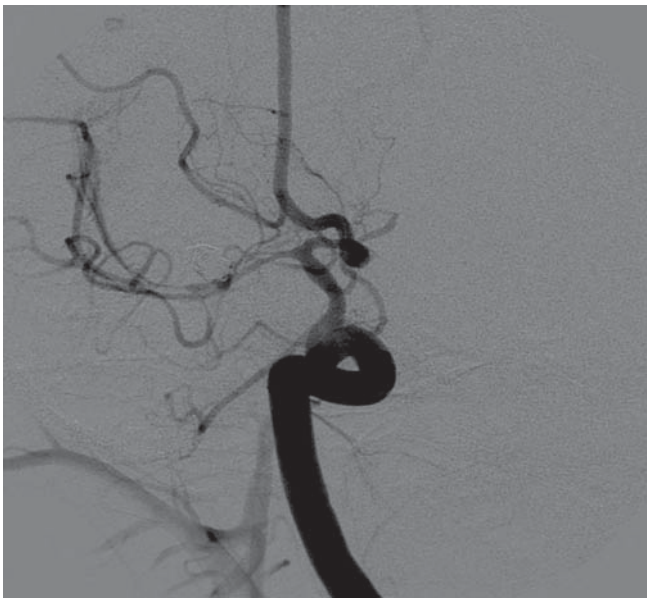
bez objawów klinicznych nie ma wpływu na wynik leczenia.

Hoh i wsp. w swojej analizie wykazali brak wpływu skurczu naczyniowego na wynik leczenia, natomiast wykazali istotny związek pomiędzy skurczem naczyniowym objawowym a wynikiem leczenia (p<0,0001) (5). W innej analizie, Dehdashti i wsp. porównując wpływ chirurgicznego i endowaskularnego sposobu leczenia na występowanie objawowego skurczu naczyniowego odnotowali jego występowanie u 25% chorych w grupie chirurgicznej, a jedynie u 15% chorych w grupie leczonej endowaskularnie (2). Autorzy podzielili chorych na trzy grupy: chorych bez żadnych objawów skurczu naczyniowego (radiologicznych i klinicznych), chorych ze skurczem angiograficznym oraz chorych z objawowym skurczem naczyniowym (2). Wykazali, że generalnie wynik leczenia był gorszy w grupie pacjentów z objawowym skurczem naczyniowym niż w grupie bez skurczu lub ze skurczem

***Rycina 3A.*** *Tętniak prawej tętnicy środkowej mózgu w odcinku M1/M2. Rozległy skurcz naczyniowy tętnicy środkowej mózgu oraz końcowego odcinka tętnicy szyjnej wewnętrznej.*

***Rycina 3B.*** *Stan po wprowadzeniu mikrocewnika do worka tętniaka. Widoczny znacznie upośledzony napływ krwi do gałęzi tętnicy środkowej mózgu.*

angiograficznym (2). Nie bez znaczenia dla końcowej oceny chorych ma czas, w którym dokonano klinicznej oceny wyniku leczenia chorego (w GOS). W pracy Dashdasti i wsp. oceny tej dokonano 3-6 miesięcy po zabiegu, podczas badania kontrolnego (2). Natomiast w pracy Hoh i wsp. oceny w GOS dokonywano w momencie wypisu chorego ze szpitala (5). Podobną ocenę zastosowano w prezentowanej analizie, gdzie średni czas oceny znajdował się między 5 a 9 dniem od zabiegu, przy wypisywaniu chorego ze szpitala. Odmienne wyniki uzyskali Baltsavias i wsp., którzy oceniali kliniczny wynik leczenia w GOS po 6 miesiącach od zabiegu embolizacji. Wykazali oni korelację pomiędzy obecnością angiograficznego skurczu naczyniowego a niekorzystnym wynikiem leczenia (1). Jednak w przytaczanej pracy, w grupie analizowanych chorych znajdowali się chorzy, którzy doświadczyli jednego lub więcej epizodów krwawienia nawrotowego. Chorzy ci znajdowali się w gorszym stanie klinicznym w porównaniu do chorych bez ponownych krwawień i istotnie częściej występował u nich angiograficzny skurcz naczyniowy (1).



***Rycina 3C.*** *Ten sam chory po embolizacji tętniaka.*

Czynnikiem wpływającym na dane w badanej grupie mógł być brak możliwości rozpoznawania oraz monitorowania skurczu naczyniowego za pomocą TCD, co może wpływać na liczbę chorych, u których rozpoznano skurcz naczyniowy, szczególnie w grupie embolizacji wczesnych. W uzyskanych wynikach nie znaleziono zależności pomiędzy stanem klinicznym chorych (mierzonym wg. Skali Hunta-Hessa), wystąpieniem skurczu naczyniowego oraz wynikiem leczenia (mierzonym w skali GOS), co pośrednio potwierdzałoby tezę, że najlepszym czynnikiem prognostycznym dla wystąpienia skurczu naczyniowego jest rozległość krwawienia oceniana ilością wynaczynionej krwi w zbiornikach podstawy (4).

## Wnioski

W badanym materiale nie znaleziono związku pomiędzy skurczem naczyniowym stwierdzanym podczas badania angiograficznego a wynikiem leczenia ocenianym w skali GOS przy wypisie ze szpitala.

## Piśmiennictwo


1. *Baltsavias G. S., Byrne J. V., Halsey J., Coley S., Sohn M. J., Molyneux A. J.:* Effects of timing of coil embolization after aneurysmal subarachnoid hemorrhage on procedural morbidity and outcomes. Neurosurgery 2000, 47,1320-1331
2. *Dehdashti A. R., Mermillod B., Rufenacht D. A., Reverdin A., de Tribolet N.:* Does treatment modality of intracranial ruptured aneurysms influence the incidence of cerebral vasospasm and clinical outcome? Cerebrovasc. Dis. 2004, 17, 53-60
3. *Goddard A. J. P., Raju P. P. J., Gholkar A.:* Does the method of treatment of acutely rupterd intracranial aneurysm influence the incidence and duration of cerebral vasospasm and clinical outcome? J. Neurol. Neurosurg. Psych. 2004, 75, 868-872
4. *Harrod C. G., Bendok B. R., Batjer H. H.:* Prediction of cerebral vasospasm in patient presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A review. Neurosurgery 2005, 56, 633-654
5. *Hoh B. L., Topcuoglu M., Singhal A., Pryor J. C., Rabinov J. D., Rordorf G. A., Carter B. S., Ogilvy C. S.:* Effect of clipping craniotomy, or intravascular coiling on cerebral vasospasm and patient subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 2004, 55, 779-789
6. *Janjua N., Mayer S.:* Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Curr. Opin. Crit. Care 2003, 9, 113-119
7. *Kassell N. F., Sasaki T., Colohan A. R. T., Nazar G.:* Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Stroke 1985, 16, 4, 562-572
8. *Mayberg M. R., Batjer H. H., Dacey R. G. Jr., Diringer M., Haley C., Heros R. C., Sternau L. L., Torner J., Adams H. P. Jr., Feinberg W., Thies W.:* Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Associacion. Stroke 1994, 25, 2315-2328
9. *Rabinstein A. A., Pichelmann M. D., Friedman J. A., Piepgras D. G., Nichols D. A., McIver J. I., Touissant L. G., McClelland R. L., Fulgham J. R., Meyer F. B., Atkinson J. L. D., Wijdicks E. F. M.:* Symptomatic vasospasm and outcomes following aneurismal subarachnoid hemorrhage: a comparison between surgical repair and endovascular coil occlusion. J. Neurosurg. 2003, 98, 319-325



**Adres do korespondencji:**
Zakad Neuroradiologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

# Ocena kliniczna pacjentów leczonych metodą embolizacji wewnątrznaczyniowej z powodu pękniętych tętniaków tętnicy podstawnej mózgu

## Clinical evaluation of patients treated endovascularly due to ruptured basilar artery aneurysms

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

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

*[2] z Ośrodka Diagnostyki Obrazowej Katedry Radiologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik: prof. UM dr hab. med. Włodzimierz Paprzycki*

**Streszczenie**

W okresie od stycznia 2004 roku do grudnia 2006 roku w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM w Poznaniu leczono metodą wewnątrznaczyniowej embolizacji 255 pacjentów z powodu pękniętego tętniaka wewnątrzczaszkowego. W odcinku przednim krążenia zlokalizowanych było 208 tętniaków będących przyczyną krwawienia, w odcinku tylnym 47, w tym 29 tętniaków tętnicy podstawnej.

Analizie poddano stan kliniczny leczonych pacjentów zarówno przed jak i po wykonanej procedurze. Oceniano intensywność krwawienia podpajęczynówkowego w oparciu o badanie metodą tomografii komputerowej, oceniano obecność skurczu naczyniowego oraz inne czynniki mające wpływ na kliniczne wyniki leczenia.

Autorzy przedstawiają również trudności techniczne związane z procedurą embolizacji wewnątrznaczyniowej tętniaków zlokalizowanych na tętnicy podstawnej mózgu.

We wnioskach zawarto ocenę wartości klinicznej omawianej metody leczenia w zaopatrzeniu krwawiących tętniaków tętnicy podstawnej w porównaniu do grupy wszystkich leczonych tą metodą chorych oraz chorych u których krwawiący tętniak zlokalizowany był w przedniej części krążenia mózgowego.

**Summary**

There have been 255 patients treated endovascularly due to ruptured intracranial aneurysms at the Department of Neurosurgery and Neurotraumatology between January 2004 and December 2006.

208 aneurysms were located at anterior part of Willis circle, when 47 were placed at posterior part, including 29 basilar aneurysms.

Analysis of clinical state of the patients was carried out, both before and after performed treatment procedures. Intensivity of subarachnoid haemorrhage estimated from CT scans, angiospasm and other factors influencing clinical outcome were evaluated.

Authors also present technical problems associated with endovascular way of treatment of aneurysms localized at basilar artery.

Conclusions comprise the evaluation of clinical usefullness of presented method of treatment in bleeding basilar aneurysm therapy comparing with the whole group of patient with bleeding aneurysm and the ones with anterior circulation aneurysms.

**Słowa kluczowe:** krwawienie podpajęczynówkowe, tętniak, tętnica podstawna, leczenie wewnątrznaczyniowe

**Key words:** subarachnoid hemorrhage, aneurysm, basilar artery, endovascular treatment

### Wstęp

Celem leczenia przyczynowego krwawienia podpajęczynówkowego w przebiegu pękniętego tętniaka

naczyń mózgowych jest prewencja wystąpienia powtórnego krwawienia (2, 13). Wraz z rozwojem środków technicznych zaproponowana w 1991 roku przez Guglielmiego metoda embolizacji wewnątrznaczyniowej z alternatywnej, stała się pod koniec lat 90 ubiegłego wieku dominującą w leczeniu pękniętych tętniaków wewnątrzczaszkowych (5, 6, 8, 12). Krwawienie podpajęczynówkowe w przebiegu pękniętego tętniaka naczyń mózgowych nadal obarczone jest poważnym rokowaniem, z dużym odsetkiem śmiertelności (15, 20). Jednocześnie trudności techniczne oraz większe ryzyko leczenia neurochirurgicznego drogą kraniotomii tętniaków zlokalizowanych w odcinku tylnym krążenia mózgowego skłania do zastosowania metody wewnątrznaczyniowej jako leczenia z wyboru (1, 18).

## Materiał i metoda

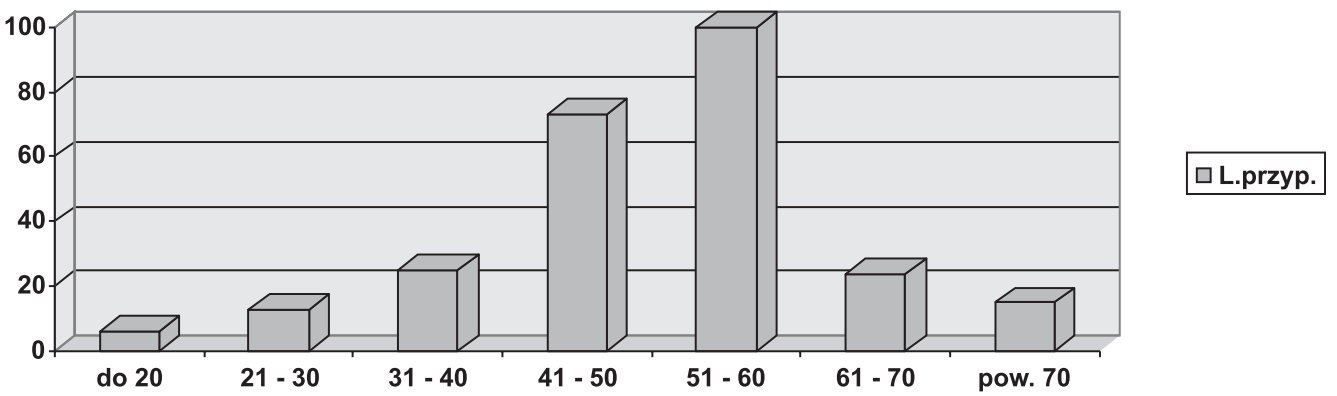
W okresie od stycznia 2004 do grudnia 2006 roku w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu leczono metodą embolizacji wewnątrznaczyniowej 255 pacjentów z powodu krwawienia podpajęczynówkowego w przebiegu pękniętego tętniaka naczyń mózgowych. Wśród hospitalizowanych pacjentów dominowały kobiety (l. przyp. 160 – 62%), wiek pacjentów wahał się w granicach od 18 do 81 lat (średnia wieku wynosiła 50,11 ± 21,21 lat). Największy odsetek leczonych pacjentów był w 5 i 6 dekadzie życia (ryc. 1).

U 39 chorych zdiagnozowano tętniaki mnogie (15,3%). Na podstawie badania klinicznego, obrazu angiograficznego oraz dystrybucji krwi w przestrzeni podpajęczynówkowej w badaniu KT głowy za pierwotną przyczynę krwawienia uznano w 47 przypadkach tętniaki zlokalizowane w tylnym odcinku krążenia, w tym u 29 pacjentów tętniaki tętnicy podstawnej (tab. 1, ryc. 2).

Wśród pacjentów u których pierwotną przyczyną krwawienia był tętniak tętnicy podstawnej w 23 przypadkach był on zlokalizowany na szczycie (rozwidleniu) tętnicy, u 6 chorych w obrębie pnia (ryc. 3).

W analizie materiału porównano stan kliniczny pacjentów, intensywność krwawienia podpajęczynówkowego w oparciu o skalę Fishera (3), wielkość tętniaków oraz wyniki leczenia w grupach: wszystkich chorych leczonych metodą embolizacji wewnątrznaczyniowej w omawianym okresie, pacjentów u których przyczyną krwawienia był tętniak zlokalizowany w odcinkach przednim i tylnym krążenia oraz tętniaki tętnicy podstawnej.

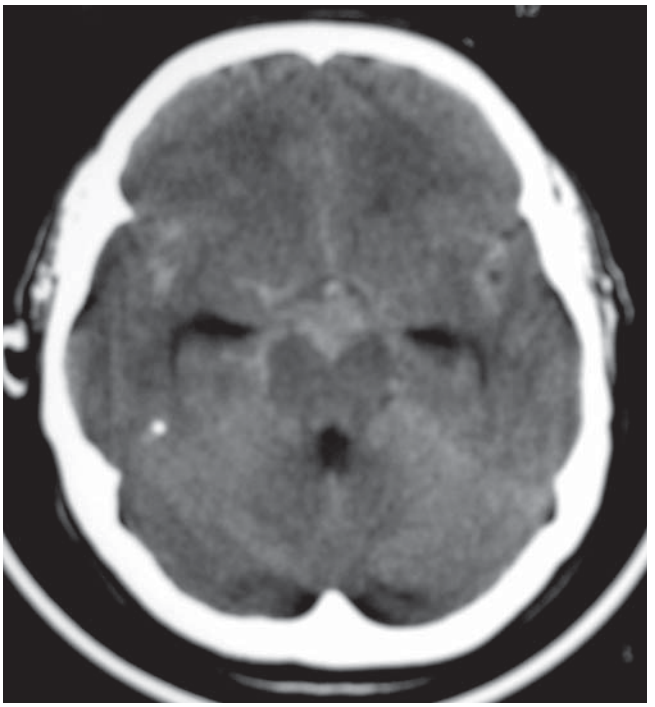
Stan kliniczny pacjentów przy przyjęciu do Kliniki oceniano w skali Hunt'a – Hess'a (9). Dla pacjentów z tętniakami tętnicy podstawnej nie różnił się on statystycznie z grupą chorych z tętniakami w odcinku przednim krążenia, odcinku tylnym krążenia czy też wszystkimi analizowanymi chorymi. Przeważali chorzy w stanie klinicznym dobrym (I0 – III0 w skali Hunt'a – Hess'a – 76% przypadków). Stan kliniczny pacjentów w różnych grupach chorych przedstawia tab. 2.




***Rycina 1.*** *Wiek pacjentów w poszczególnych dekadach życia (n = 255).*

**Tabela 1.** Liczba tętniaków będących przyczyną krwawienia zlokalizowanych na poszczególnych odcinkach tętnic (ACoA – tętnica łącząca przednia, ICA – tętnica szyjna wewnętrzna, M1M2 – pierwszy podział tętnicy mózgu środkowej, BA – tętnica podstawna, VA – tętnica kręgowa, A2 – dalsze odcinki tętnicy mózgu przedniej, M2 – dalsze odcinki tętnicy mózgu środkowej, PCA – tętnica mózgu tylna, AOph – tętnica oczna).

| Lokalizacja | ACoA | ICA | M1M2 | BA | VA | A2 | PCA | M2 | AOph | Razem |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| L. przyp. | 81 | 63 | 54 | 29 | 15 | 8 | 3 | 1 | 1 | 255 |
| (%) | (32) | (25) | (21) | (11) | (6) | (3) | (1) | (0,5) | (0,5) | (100) |



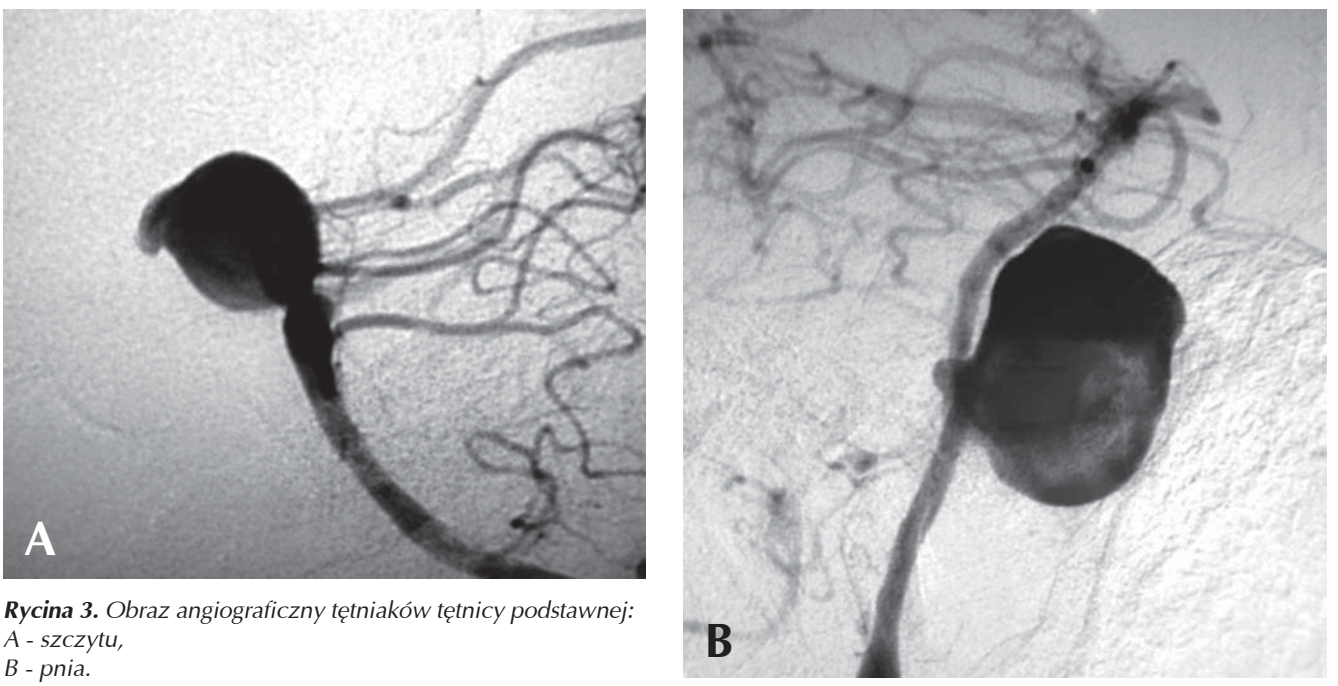
***Rycina 2.*** *Obraz krwawienia podpajęczynówkowego w badaniu KT głowy wskazujący na krwawienie z tętniaka tętnicy podstawnej.*

Intensywność krwawienia oceniana na podstawie badania głowy metodą tomografii komputerowej we wszystkich grupach analizowanych chorych wykazywała największy odsetek przypadków w III i IV stopniu skali Fishera (tab. 3).

W grupie wszystkich hospitalizowanych chorych w 52 przypadkach w badaniu KT głowy zdiagnozowano obecność krwiaka wewnątrzczaszkowego, u 10 chorych wymagającego leczenia operacyjnego w trybie pilnym. U pacjentów leczonych z powodu krwawienia z tętniaka tętnicy podstawnej krwiak stwierdzono u 2 chorych jednakże przypadki te nie wymagały interwencji operacyjnej. Obecność krwiogłowia zdiagnozowano odpowiednio u 62 (w 16 przypadkach stosowano drenaż komorowy zewnętrzny) oraz u 11 pacjentów (drenaż komorowy u 2 chorych).

Oceny wielkości tętniaka oraz relacji szyja/worek dokonywano w pomiarze bezpośrednim podczas diagnostycznego badania angiograficznego. U przeważającej liczby chorych mieliśmy do czynienia z tętniakami małymi i średnimi, aczkolwiek w grupie chorych z tętniakami w krążeniu tylnym oraz tętnicy podstawnej w 1/5 przypadków występował tętniak duży (tab. 4). W ocenie wielkości zastosowano skalę podaną przez Weira (19), z analizy wyłączono przypadek tętniaka wrzecionowatego.

Leczenie metodą embolizacji wewnątrznaczyniowej prowadzono w znieczuleniu ogólnym, zwykle bezpośrednio po wykonaniu angiografii diagnostycznej. Decyzję o metodzie leczenia wady naczyniowej podejmował zespół neuroradiologa i neurochirurga po analizie angiograficznej wady naczyniowej obejmującej warunki anatomiczne, morfologię tętniaka oraz stosunek wymiarów worek/szyja. Stosowano cewniki naczyniowe diagnostyczne firmy Balton (Polska) oraz terapeutyczne firmy Balt (Francja). Wypełnienia worka tętniaka dokonywano stosując spirale odczepialne hydraulicznie oraz mechanicznie




***Rycina 3.*** *Obraz angiograficzny tętniaków tętnicy podstawnej:*
*A - szczytu,*
*B - pnia.*

**Tabela 2.** Stan kliniczny chorych w skali Hunt'a – Hess'a (A – grupa wszystkich leczonych – n = 255, B – grupa chorych z tętniakiem zlokalizowanym w przednim odcinku krążenia – n = 208, grupa chorych z tętniakiem zlokalizowanym w tylnym odcinku krążenia – n = 47, grupa chorych z tętniakiem tętnicy podstawnej – n = 29).

| H + H | A | B | C | D |
|---|---|---|---|---|
| I | 23 (9) | 18 (9) | 5 (10) | 3 (10) |
| II | 93 (36) | 78 (37) | 15 (32) | 10 (34) |
| III | 78 (31) | 62 (30) | 16 (35) | 9 (32) |
| IV | 24 (9) | 19 (9) | 5 (10) | 3 (10) |
| V | 37 (15) | 31 (15) | 6 (13) | 4 (14) |
| L. przyp. (%) | 255 (100) | 208 (100) | 47 (100) | 29 (100) |

**Tabela 3.** Ocena intensywności krwawienia podpajęczynówkowego w obrazie KT głowy w skali Fishera (A – grupa wszystkich leczonych – n = 255, B – grupa chorych z tętniakiem zlokalizowanym w przednim odcinku krążenia – n = 208, grupa chorych z tętniakiem zlokalizowanym w tylnym odcinku krążenia – n = 47, grupa chorych z tętniakiem tętnicy podstawnej – n = 29).

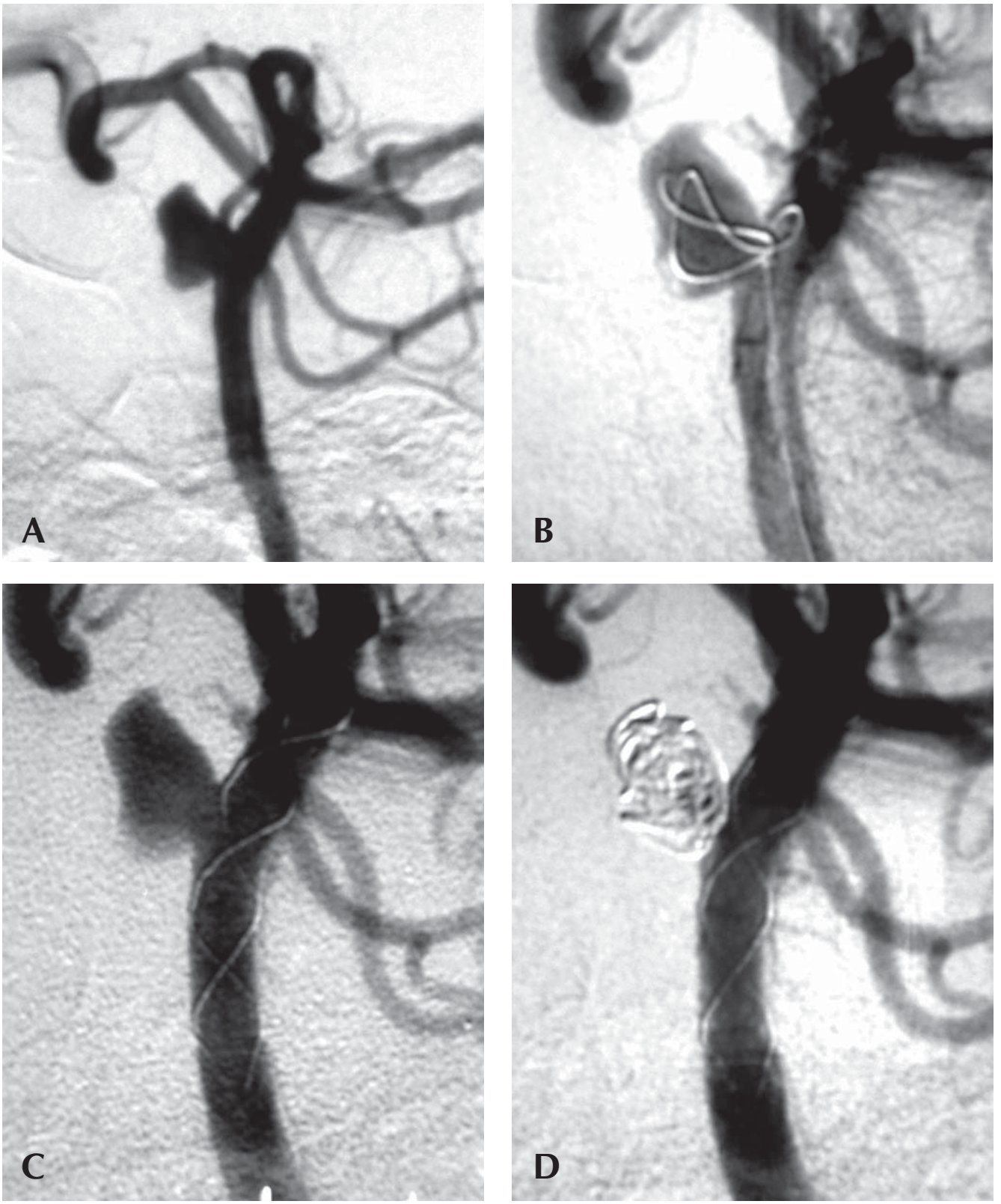
| st. wg Fishera | A | B | C | D |
|---|---|---|---|---|
| I | 17 (7) | 13 (6) | 4 (9) | 1 (3) |
| II | 55 (22) | 51 (25) | 4 (9) | 3 (10) |
| III | 70 (27) | 53 (26) | 17 (36) | 12 (41) |
| IV | 113 (44) | 91 (43) | 22 (46) | 13 (45) |
| L. przyp. (%) | 255 (100) | 208 (100) | 47 (100) | 29 (100) |

**Tabela 4.** Ocena wielkości tętniaków w bezpośrednim pomiarze angiograficznym w poszczególnych grupach analizowanych chorych (A – grupa wszystkich leczonych – n = 254 – x – z analizy wyłączono tętniak wrzecionowaty, B – grupa chorych z tętniakiem zlokalizowanym w przednim odcinku krążenia – n = 208, grupa chorych z tętniakiem zlokalizowanym w tylnym odcinku krążenia – n = 46 – x - z analizy wyłączono tętniak wrzecionowaty, grupa chorych z tętniakiem tętnicy podstawnej – n = 29).

| wielkość | A | B | C | D |
|---|---|---|---|---|
| mały | 119 (46) | 98 (47) | 21 (46) | 11 (38) |
| średni | 98 (39) | 83 (40) | 15 (33) | 12 (41) |
| duży | 35 (14) | 26 (12) | 9 (21) | 6 (21) |
| olbrzymi | 2 (1) | 2 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| L. przyp. (%) | 254 (100) | 208 (100) | 46x(100) | 29 (100) |

w kształcie 3D, układające się przestrzennie w worku tętniaka oraz standardowe o zwoju helikalnym. Zabieg kończono stosując całkowite wypełnienie spiralami typu „soft". W 6 przypadkach niekorzystne warunki wymagały zastosowania stentu naczyniowego przed procedurą wypełnienia worka tętniaka materiałem embolizującym. Stosowano samorozprężalne stenty wewnątrznaczyniowe Leo firmy Balt (Francja) – ryc. 4.

Ocenę wyników leczenia prowadzono w skali Glasgow (14). Wśród pacjentów leczonych z powodu pękniętego tętniaka tętnicy podstawnej wynik bardzo dobry i dobry leczenia uzyskano u 16 pacjentów (55%, n= 9). Ocenę wyników leczenia w analizowanych grupach przedstawia tab. 5.




***Rycina 4.*** *Obraz angiograficzny embolizacji wewnątrznaczyniowej:*
*A – obraz tętniaka, B – wypadanie coili podczas implantacji, C – obraz po implantacji stentu wewnątrznaczyniowego, D – obraz tętniaka wypełnionego materiałem embolizacyjnym.*

**Tabela 5.** Ocena wyników leczenia w Glasgow Outcome Scale w analizowanych grupach chorych (A – grupa wszystkich leczonych – n = 255, B – grupa chorych z tętniakiem zlokalizowanym w przednim odcinku krążenia – n = 208, grupa chorych z tętniakiem zlokalizowanym w tylnym odcinku krążenia – n = 47, grupa chorych z tętniakiem tętnicy podstawnej – n = 29).

| GOS | A | B | C | D |
|---|---|---|---|---|
| I | 31 (12) | 27 (13) | 4 (8) | 4 (14) |
| II | 15 (5) | 10 (4) | 5 (11) | 4 (14) |
| III | 33 (14) | 24 (12) | 9 (19) | 5 (17) |
| IV | 56 (12) | 47 (23) | 9 (19) | 5 (17) |
| V | 120 (47) | 100 (48) | 20 (43) | 11 (38) |
| L. przyp. (%) | 255 (100) | 208 (100) | 47 (100) | 29 (100) |

## Omówienie

Wyłączenie z krążenia tętniaka będącego przyczyną krwawienia podpajęczynówkowego zarówno drogą leczenia neurochirurgicznego, „zewnątrznaczyniowego", lub też embolizacji wewnątrznaczyniowej stanowi cel leczenia przyczynowego (2). W przypadkach ponownego krwawienia z tętniaka drastycznie wzrasta odsetek rokowań niepomyślnych, w tym również zgonów pacjentów. Wielu autorów uważa metodę leczenia neurochirurgicznego oraz wewnątrznaczyniowego za równoważne w kontekście ryzyka zabiegu, możliwych powikłań i konsekwencji zabiegu oraz skuteczności (2, 4, 8, 10), zaznaczając jednak przewagę metody embolizacji wewnątrznaczyniowej w odległym wyniku leczenia (4). Decyzja o metodzie leczenia powinna zapadać w zespole neurochirurga i neuroradiologa w trakcie angiografii diagnostycznej a w przypadku podjęcia decyzji o leczeniu wewnątrznaczyniowym procedura embolizacji winna być przeprowadzona jednoczasowo z angiografią diagnostyczną (7, 17).

W przypadku tętniaków zlokalizowanych w odcinku tylnym krążenia, a przede wszystkim tętniaków tętnicy podstawnej wzrasta ryzyko powikłań leczenia neurochirurgicznego. Związane jest to zarówno z lokalizacją tętniaka w stosunku do pnia mózgu jak i większą możliwością zaburzeń regionalnego przepływu mózgowego naczyń przeszywających. Sasaki i wsp. oceniają wystąpienie zmian niedokrwiennych związanych z zamknięciem naczyń przeszywających w obrębie kręgowo – podstawnego zespołu naczyniowego na prawie dwukrotnie wyższe niż w tętniakach innych tętnic (16). Autorzy podkreślają, że rozwój technologiczny powoduje coraz większą przewagę metody embolizacji wewnątrznaczyniowej (10, 11). Powikłania związane z techniką embolizacji wewnątrznaczyniowej można ująć w cztery grupy: krwawienie z tętniaka podczas procedury, zatorowość naczyń, niedrożność naczynia żywiącego oraz wypadanie i migrację spiral wewnątrznaczyniowych (2).

W analizowanym w tej pracy materiale stan kliniczny pacjentów hospitalizowanych z powodu pękniętego tętniaka tętnicy podstawnej nie wykazywał różnic ze stanem pacjentów w innych porównywanych grupach. Przeważali chorzy w stanie ogólnym dobrym, w jednej czwartej przypadków (24%) mieliśmy do czynienia z chorymi w IV i V stopniu skali Hunt'a – Hess'a. Również intensywność krwawienia podpajęczynówkowego oceniana na podstawie badania metodą tomografii komputerowej jak również wielkość leczonych tętniaków nie wykazywała istotnych różnic. Ocena wyników leczenia przy zastosowaniu skali Glasgow zwraca uwagę na porównywalną śmiertelność z grupą wszystkich leczonych chorych. Wynik bardzo dobry i dobry zanotowano w nieco mniejszym odsetku, jednakże nie miał on znaczenia statystycznie znamiennego.

## Wnioski

Nie wykazano istotnej różnicy zarówno w stanie klinicznym pacjentów jak i w wynikach leczenia metodą embolizacji wewnątrznaczyniowej tętniaków tętnicy podstawnej w porównaniu do innych analizowanych grup. Również wymiary tętniaków jak i intensywność krwawienia w porównywanych grupach była podobna. Zastosowanie nowych technik embolizacji wewnątrznaczyniowej pozwala na zastosowanie tej metody również w niekorzystnych warunkach anatomicznych. Analiza materiału pozwala uznać metodę embolizacji wewnątrznaczyniowej jako metodę z wyboru przy leczeniu pękniętych tętniaków tętnicy podstawnej.

## Piśmiennictwo

1. *Debrun G., Aletich V.A., Kehrli P., Misra M., Ausman J.I., Charbel F.:* Selection of cerebral aneurysms for treatment using Guglielmi detachable coils: the preliminary University of Illinois at Chicago experience. Neurosurgery 1998, 43,1281-1295

2. *Dovey Z., Misra M., Thorton J., Charbel F.T., Debrun G.M., Ausman J.I:* Gugliemi detachable coiling for intracranial aneurysms. Arch. Nerol., 2001, 559-564
3. *Fisher C.M., Kistler J.P., Davis J.M.:* Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by CT scanning. Neurosurgery 1980, 6,1-9
4. *Frazer D., Ahuja A., Watkins L., Cipolotti L.:* Coiling versus clipping for the treatment of aneurismal subarachnoid hemorrhage: a longitudinal investigation into cognitive outcome. Neurosurgery 2007, 60, 434-442
5. *Gugliemi G., Vinuela F., Dion J., Duckwiler G.:* Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. J. Neurosurg. 1991, 75, 1-7
6. *Gugliemi G., Vinuela F., Dion J., Duckwiler G.:* Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. J. Neurosurg. 1991, 75, 8-14
7. *Guterman L.R., Hopkins L.N.:* Endovascular treatment of cerebral aneurysms. Clin. Neurosurg. 1993, 40, 56-83
8. *Horie N., Kitagawa N., Morikawa M., Tsutsumi K., Kaminogo M., Nagata I.:* Progressive perianeurysmal edema induced after endovascular coil embolization. Report of three cases and review of the literature. J. Neurosurg. 2007, 106, 916-920
9. *Hunt W.E., Hess R.M.:* Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. J. Neurosurg. 1968, 28, 14-28
10. *Koebbe C.J., Veznedaroglu E., Jabbour P., Rosenwasser R.H.:* Endovascular management of intracranial aneurysms: Current experience and future advances. Neurosurgery 2006, 59, S3-93-S3-102
11. *Lanzino G., Fraser K., Kanaan Y., Wagenbach A.:* Treatment of ruptured intracanial aneurysms since the International Subarachnoid Aneurysm Trial: practice utilizing clip ligation and coil embolization as individual or complementary therapies. J. Neurosurg. 2006, 104, 344-349
12. *Malisch T.W., Gugliemi G., Viňuela F., Duckwiler G., Gobin P., Martin N.A., Frazze J.G.:* Intracranial aneurysms treated with the Gugliemi detachable coil: midterm clinical results in a consecutive series of 100 patients. J. Neurosurg. 1997, 87, 176-183
13. *Murayama Y., Song J.K., Uda K., Gobin Y.P., Duckwiler G.R., Tateshima S., Patel A.B., Martin N.A., Viňuela F.:* Combined endovascular treatment for both intracranial aneurysm and symptomatic vasospasm. Am. J. Neuroradiol. 2003, 24, 133-139
14. *Ogilvy C.S., Carter B.S.:* A proposed comprehensive grading system to predict outcome for surgical management of intracranial aneurysms. Neurosurgery 1998, 42, 959-968
15. *Oliveira de J.G., Beck J., Ulrich C., Rathert J., Raabe A., Seifert V.:* Comparison between clipping and coiling on the incidence of cerebral vasospasm after aneurismal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. Neurosurg. Rev. 2007, 30, 22-31
16. *Sasaki T., Kodama N., Matsumoto M., Suzuki K., Konno Y., Sakuma J., Endo Y., Oinuma M.:* Blood flow disturbance in perforating arteries attributable to aneurysm surgery. J. Neurosurg. 2007, 107, 60-67
17. *Smól S., Juszkat R., Kociemba W., Nowak S.:* Obraz kliniczny pacjentów po zabiegu wczesnej embolizacji tętniaka mózgu. Neuroskop 2005, 7, 75-79
18. *Vallee J.N., Aymard A., Vicaut E., Reis M., Merland J.J.:* Endovascular treatment of basilar tip aneurysms with Guglielmi detachable coils: predictors of immediate and long-term results with multivariate analysis 6-year experience. Radiology 2003, 226, (3), 867-879
19. *Weir B.:* Intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage An overview. In Wilkins and Rengachary (eds) Neurosurgery New York McGraw – Hill 1985, 1308-1329
20. *Wermer M., Kool H., Albrecht K., Rinkel G.:* Subarachnoid hemorrhage treated with clipping: long-term employment, relationships, personality and mood. Neurosurg 2007; 60, 91-98

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

# Embolizacja tętniaków naczyń mózgowych z dostępu szyjnego u chorych z zaawansowaną miażdżycą naczyń

## Direct arterial cervical approach for embolization of cerebral aneurysms in patients with severe atherosclerosis

Rafał Piestrzeniewicz[1], Robert Juszkat[1], Zbigniew Krasiński[2], Stanisław Nowak[1], Wojciech Kociemba[3]

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

[2] *z II Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej i Naczyń UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu kierownik: prof. dr hab. med. Wacław Majewski*

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

**Streszczenie**

Autorzy prezentują doświadczenia własne w leczeniu krwawiących tętniaków naczyń mózgowych metodą embolizacji spiralami odczepialnymi hydraulicznie z bezpośredniego dostępu szyjnego. Praca obejmuje opis 3 przypadków chorych leczonych w Katedrze i Klinikce Neurochirurgii i Neurotraumatologii U.M. im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, u których skutecznie wyłączono tętniak z krążenia tą metodą. U tych chorych endowaskularne zaopatrzenie wady naczyniowej z klasycznego dostępu poprzez tętnice udową nie było możliwe, ze względu na uogólnione zmiany miażdżycowe i znaczną krętość naczyń.

**Summary**

The authors present own experience with intravascular treatment of bleeding cerebral aneurysms using hydraulically detachable coils implanted through direct cervical arterial approach. Report include description of 3 cases of patients treated in Department and Clinic of Neurosurgery and Neurotraumatology University of Medical Sciences in Poznań. In all cases aneurysms were excluded successfully from cerebral circulation. Typical endovascular approach via femoral artery was not possible in these cases due to systemic severe atherosclerosis and vessels tortuosity.

**Słowa kluczowe:** wewnątrznaczyniowe, tętniak naczyń mózgowych, tętnica szyjna

**Key words:** endovascular treatment, cerebral vessels aneurysm, carotid artery

### Wstęp

Od 20 lat obserwujemy ciągły postęp w sposobach leczenia wad naczyniowych mózgu. Wewnątrznaczyniowa embolizacja tętniaków, z zastosowaniem platynowych spiral odczepialnych, prawie całkowicie wyparła tradycyjne metody mikrochirurgiczne. Uzyskanie oraz utrzymanie dostępu naczyniowego do krążenia mózgowego jest warunkiem niezbędnym do leczenia endowaskularnego. Większość zabiegów wewnątrznaczyniowych, w tym embolizacja za pomocą spiral, jest wykonywana z dostępu udowego metodą Seldingera. Rozległe zmiany miażdżycowe naczyń biodrowych, aorty brzusznej, piersiowej czy też niezwykle kręty przebieg gałęzi odchodzących od łuku aorty stwarza ryzyko niepowodzenia zabiegu wskutek trudności lub niemożności wprowadzenia cewnika do naczyń mózgowych. Wg różnych opracowań, od 4 do 6% zabiegów wewnątrznaczyniowych nie można przeprowadzić z powodu krętości naczyń dogłowowych (1, 4).

W takich przypadkach wykorzystany jest zwykle dostęp z nakłucia tętnicy ramiennej, z bezpośredniego

nakłucia tętnicy szyjnej wewnętrznej lub kręgowej (2, 3, 6, 8, 9). W prezentowanej pracy opisano przypadki 3 chorych leczonych z dostępu poprzez bezpośrednie cewnikowanie tętnicy szyjnej wewnętrznej. U wszystkich chorych tętniak został zaopatrzony z bezpośredniego dostępu szyjnego.

### Technika embolizacji z dostępu szyjnego

Po chirurgicznym wypreparowaniu końcowego odcinka tętnicy szyjnej wspólnej, przez tę tętnicę umieszczano dystalny koniec cewnika prowadzącego Casasco 6F w końcowym wewnątrzczaszkowym odcinku tętnicy szyjnej wewnętrznej. Kolejne etapy zabiegu przebiegały według schematu typowego dla zabiegów wykonywanych z dojścia udowego. Na zakończenie zaopatrywano miejsce wkucia w tętnicy szyjnej szwem naczyniowym i warstwowo zamykano ranę z pozostawieniem drenu na 24 godziny. Nie zanotowano powikłań związanych z wykorzystaniem tego dostępu.

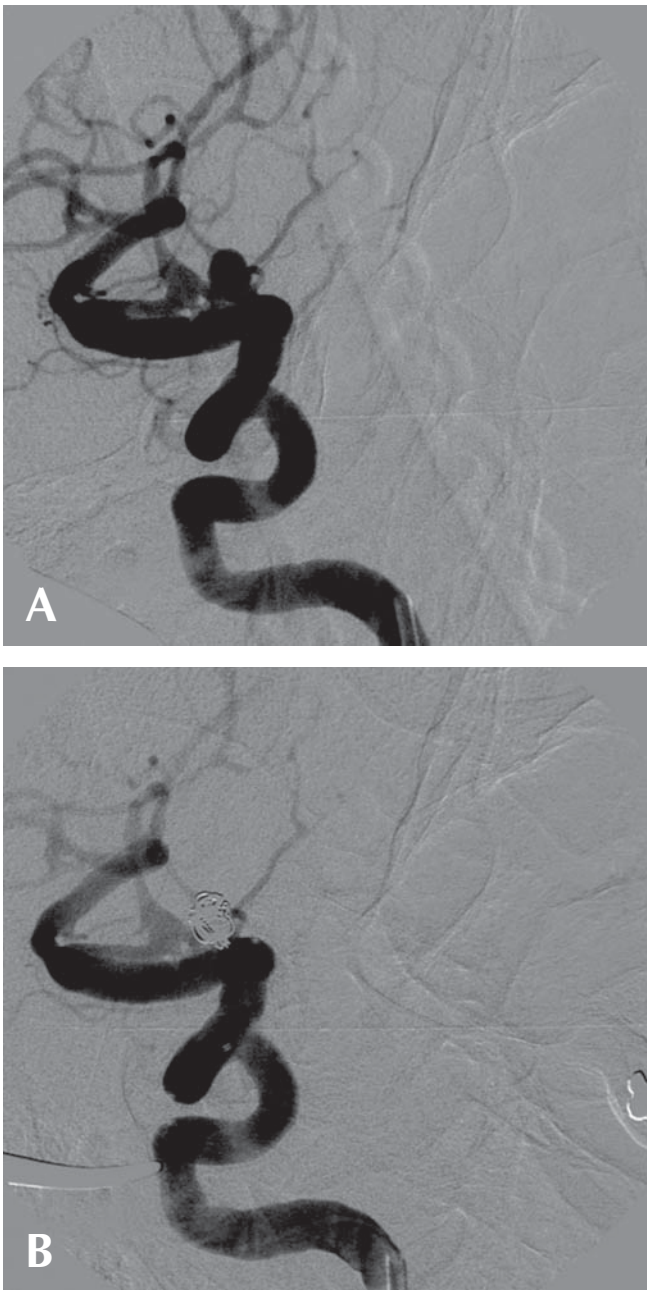
### Opis przypadków

**Przypadek 1:**

Chora C.K., lat 69, przyjęta do naszej Kliniki z powodu krwawienia podpajęczynówkowego diagnozowanego badaniem KT (komputerowa tomografia) w 1. dobie po krwawieniu. Przy przyjęciu stan ogólny i neurologiczny chorej dość dobry: II$^{o}$ wg Hunta-Hessa (H/H), III$^{o}$ wg Fishera. Trzy lata wcześniej chora miała wykonane badania MR z programem naczyniowym (rezonans magnetyczny), w którym zdiagnozowano niekrwawiące tętniaki: tętnicy łączącej przedniej (ACoA) i lewej tętnicy środkowej mózgu (MCA), oraz guz piramidy kości skroniowej prawej o charakterze oponiaka. Chora nie była wówczas leczona operacyjnie. W wywiadzie operacja raka jasnokomórkowego nerki lewej w 1999r., choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy. W trybie pilnym wykonano angiografię DSA (cyfrowa angiografia subtrakcyjna) z cewnikowania tętnicy udowej metodą Seldigera. Ze względu na duże zmiany miażdżycowe naczyń biodrowych i łuku aorty nie było możliwe przeprowadzenie embolizacji z tego dostępu. Następnie wykonano próbę embolizacji krwawiącego, wg KT, tętniaka ACoA z dostępu szyjnego. Próba skuteczna - wszczepiono do worka tętniaka 5 spiral MDS (mechanical detachable system). Wczesny przebieg pooperacyjny bez powikłań. Chora została przekazana celem dalszego leczenia do rejonowego oddziału neurologii.

**Przypadek 2:**

Chora B.D., lat 57, przyjęta do Kliniki z powodu krwawienia podpajęczynówkowego diagnozowanego badaniem KT w 1. dobie. Przy przyjęciu stan ogólny i neurologiczny chorej dość dobre: II$^{o}$ wg Hunta-Hessa, II$^{o}$ wg Fishera. Wykonano DSA stwierdzając tętniak prawej t. ocznej (ryc. 1A). U chorej ze względu na olbrzymią otyłość i skoliozę kręgosłupa w odcinku piersiowym powodującą kręty przebieg aorty i pnia ramienno-głowowego nie było możliwe endowasularne zaopatrzenie tętniaka z dostępu udowego metodą Seldingera. Zdecydowano o embolizacji tętniaka z dostępu szyjnego. W czasie zabiegu wszczepiono do worka tętniaka 3 spirale MDS (ryc. 1B). Przebieg zabiegu i we wczesnym okresie pooperacyjnym bez powikłań. Chora została przekazana celem dalszego leczenia do rejonowego oddziału neurologii.




***Rycina 1.*** *Chora B.D., lat 57, obraz DSA, A) tętniak prawej tętnicy ocznej, B) stan po embolizacji tętniaka.*

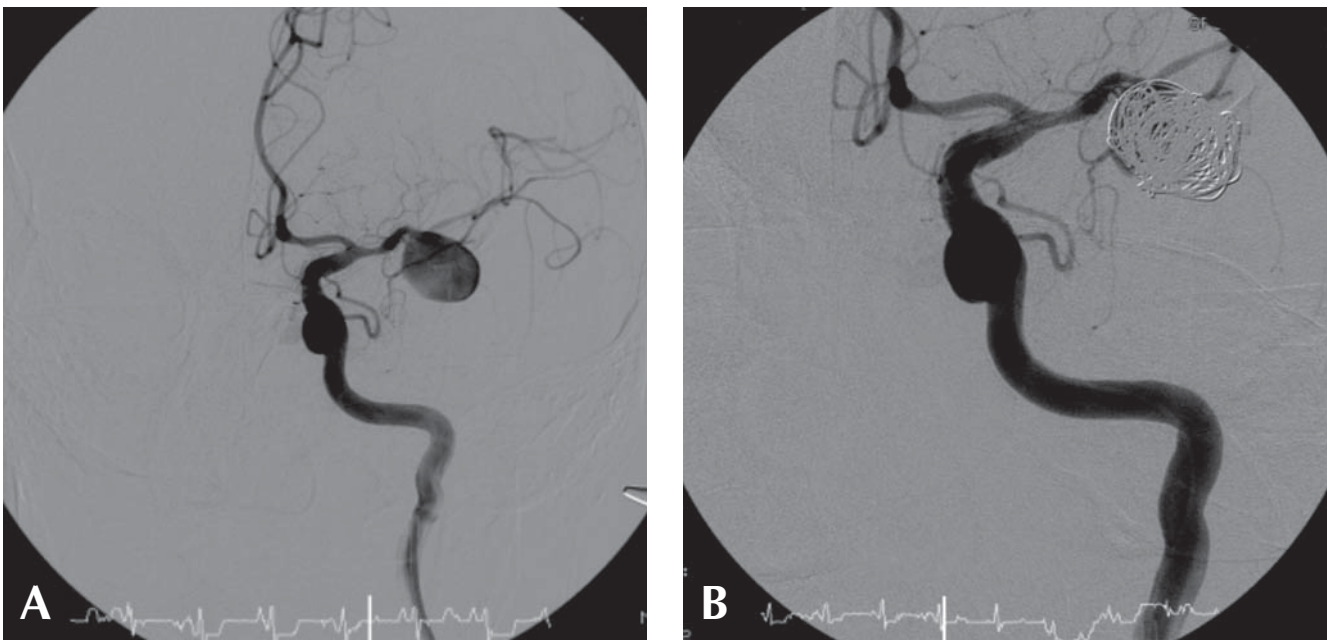
**Przypadek 3:**

Chora J.C., lat 60, przyjęta do Kliniki z powodu krwawienia podpajęczynówkowego diagnozowanego badaniem KT w 2. dobie. W badaniu MR rozpoznano tętniak lewej t. środkowej mózgu odc. M1/M2. Przy przyjęciu stan ogólny i neurologiczny chorej dość dobre: II° wg Hunta-Hessa, II° wg Fishera. W wywiadzie nie leczone nadciśnienie tętnicze. W trybie pilnym wykonano angiografię naczyń mózgowych potwierdzając rozpoznanie (ryc. 2A). Próba embolizacji z dostępu poprzez tętnicę udową, ze względu na znaczne uogólnione zmiany miażdżycowe, była nieskuteczna. Następnie zaopatrzono tętniak z dostępu szyjnego – wszczepiono 9 spiral MDS (ryc. 2B). W kilka godzin po zabiegu u chorej wystąpiły afazja i niedowład kończyn prawych. Badaniem KT zdiagnozowano udar niedokrwienny lewej półkuli mózgu w zakresie unaczynienia dalszych gałęzi t. środkowej mózgu. Chora była dalej leczona zachowawczo, a następnie przekazana do rejonowego oddziału neurologii.

Do powikłań wynikających z bezpośredniego nakłucia tętnicy szyjnej zalicza się rozwarstwienie ściany naczynia oraz krwiak w tkankach miękkich szyi, mogący prowadzić do kompresji tchawicy. Ryzyko wystąpienia ostatniego powikłania może zostać zminimalizowane poprzez zastosowanie hemostatycznego systemu zamykającego (2). W prezentowanej pracy bezpośredni dostęp uzyskiwany był po chirurgicznym wypreparowaniu tętnicy szyjnej, którą zszywano po wykonaniu embolizacji. Minimalizuje to znacznie ryzyko wyżej wymienionych powikłań.

Blanc i wsp. dokonali 38 zabiegów z bezpośredniego dojścia szyjnego oraz 4 z nakłucia tętnicy kręgowej (2). W 6 przypadkach zanotowali takie powikłania jak: skurcz tętnicy kręgowej i tętnicy szyjnej wspólnej, 3 krwiaki tkanek miękkich szyi oraz małego tętniaka na tętnicy szyjnej w miejscu nakłucia naczynia (2).

W innej analizie, obejmującej 27 przypadków leczenia endowaskularnego z bezpośredniego nakłucia




***Rycina 2.*** *Chora J.C., lat 57, obraz DSA, A) tętniak lewej tętnicy środkowej mózgu (MCA) odc. M1/M2, B) stan po embolizacji tętniaka.*

## Dyskusja

U większości chorych (95,6%), leczonych metodą wewnątrznaczyniowej embolizacji w Katedrze i Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM w Poznaniu w latach 2004-2006, z powodu krwawienia podpajęczynówkowego wywołanego pęknięciem tętniaka, przeprowadzono zabiegi z dostępu udowego. W przypadku trzech chorych wykonano interwencję z dojścia przez tętnicę szyjną wspólną, po jej chirurgicznym wypreparowaniu. Nie zanotowano powikłań z tym związanych. tętnicy szyjnej, nie zanotowano powikłań związanych z nakłuciem tętnicy, powikłań neurologicznych oraz krwotocznych w okresie kontrolnym (9).

W przypadkach tętniaków tylnej części koła Willisa, możliwe jest dojście z bezpośredniego nakłucia tętnicy kręgowej. Po raz pierwszy angiografię tym sposobem opisał Lindgren w 1950 roku (7). Pomimo to, metoda ta używana jest rzadko, w przypadkach tętniaków na tętnicy podstawnej, których cewnikowane jest nieosiągalne ze względu na brak dostępu udowego lub kręty i nieregularny

przebieg tętnic kręgowych (11). W dotychczas opisywanych przypadkach dostępu bezpośredniego do tętnicy kręgowej (8, 9, 10, 11), choć nielicznych, zanotowano jedno powikłanie - zawał tętnicy tylnej dolnej móżdżku (10). Jednak opis tej komplikacji pochodzi z 1953 roku, kiedy to sprzęt oraz środki kontrastowe używane do badania angiograficznego nie były tak dobrej jakości jak obecnie stosowane. Ponadto, aktualnie dostępne metody wizualizacji naczyń (angio-MR, angio-KT) pozwalają uniknąć nakłucia niedrożnych tętnic kręgowych. Dzięki temu, ryzyko związane z bezpośrednim nakłuciem tętnic kręgowych jest minimalne, a zatem problemy z uzyskaniem dojścia udowego, bądź z cewnikowaniem naczyń mózgowych z dojścia udowego, nie są przeciwwskazaniem bezwzględnym (11). Miejsca nakłucia naczyń alternatywne dla dojścia udowego stwarzają większe możliwości u chorych, u których rozsiane zmiany miażdżycowe często czynią ich nieodpowiednimi kandydatami do zabiegu operacyjnego. Poszerza to wskazania do zabiegów metodą przeznaczyniową. Ponadto są metodami względnie bezpiecznymi i skutecznymi (5, 9, 11).

## Wnioski

1. Dostęp szyjny jest alternatywną drogą do endowaskularnego zaopatrzenia tętniaków mózgu wtedy, gdy nie jest możliwa embolizacja z klasycznego przezudowego dostępu metodą Seldingera.

2. Dostęp szyjny jest metodą bezpieczną i skuteczną w przypadku osób z rozsianymi zmianami miażdżycowymi naczyń będących typowym miejscem dostępu.

## Piśmiennictwo


1. *Aletich V.A., Debrun G.M., Misra M., Charbel F., Ausman J.I.:* The remodeling technique of balloon-assisted Guglielmi detachable coil placement in wide-necked aneurysms: experience at the University of Illinois at Chicago. J. Neurosurg. 2000, 93, 388-96
2. *Blanc R., Mounayer C., Piotin M., Sadik J.C., Spelle L., Moret J.:* Hemostatic closure device after carotid puncture for stent and coil placement in an intracranial aneurysm: technical note. Am. J. Neroradiol. 2002, 23, 978-981
3. *Blanc R., Piotin M., Mounayer C., Spelle L., Moret J.:* Direct cervical arterial access for intracranial endovascular treatment. Neuroradiology 2006, 48, 925-929
4. *Gallas S., Pasco A., Cottier J.P., Gabrillargues J., Drouineau J., Cognard C., Herbretau D.:* A Multicenter Study of 705 Ruptured Intracranial Aneurysmas Treated with Guglielmi Detachable Coils. Am. J. Neuroradiol. 2005, 26, 1723-1731
5. *Kai Y., Hamada J., Morioka M., Yano S., Mizuno T., Kuratsu J.:* Double microcatheter technique for endovascular coiling of wide-neck aneurysms using a new guiding device for the transcarotid approach: technical note. Neuroradiology 2005, 47, 73-7
6. *Koenigsberg R.A., Aletich V., Camras L. et al.:* Direct cervical internal carotid access for GDC treatment of an ophthalmic origin carotid artery. Surg. Neurol. 1999, 51, 506-508
7. *Lindgren E.:* Percutaneous angiography of the vertebral artery. Acta Radiol. 1950, 33, 389-404
8. *Matsubara S., Satoh K., Satomi J., Miyamoto T., Uno M., Nagahiro S.:* Guglielmi detachable coil embolization for ruptured lower-midbasilar trunk aneurysms-a report of five cases. Neuroradiology 2001, 43, 884-90
9. *Nii K., Kazekawa K., Onizuka M., Aikawa H., Tsutsumi M., Tomokiyo M., Iko M., Kodama T., Matsubara S., Go Y., Tanaka A.:* Direct carotid puncture for the endovascular treatment of anterior circulation aneurysms. Am. J. Neuroradiol. 2006, 27, 1502-4
10. *Sjögren S.E.:* Percutaneous vertebral angiography. Acta Radiol. 1953, 40, 113-127
11. *Weill A., Cognard C., Spelle L., Castaings L., Moret J.:* Endovascular treatment of basilar tip aneurysms after direct puncture of the vertebral artery. Am. J. Neuroradiol. 1998, 19, 1554-1556



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

# Ocena leczenia wewnątrznaczyniowego chorych z pękniętymi tętniakami naczyń mózgowych po 65 roku życia

## Evaluation of endovascular treatment in patients with rupture of intracranial aneurysms aged over 65

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

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

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

**Streszczenie**

Celem pracy jest ocena wyników leczenia wewnątrznaczyniowego pękniętych tętniaków naczyń mózgowych u pacjentów powyżej 65 roku życia. Analizą objęto 342 chorych leczonych z powodu krwawienia podpajęczynowkowego w przebiegu pękniętego tętniaka naczyń mózgowych w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii w Poznaniu, 39 hospitalizowanych chorych było w wieku powyżej 65 lat. Oceniano stan kliniczny chorych, wyniki badań obrazowych, przebieg oraz wczesne wyniki leczenia posługując się najczęściej stosowanymi skalami klinicznymi. Wiek chorych powyżej 65 roku życia nie miał istotnego wpływu na śmiertelność chorych, lecz miał istotny wpływ na niekorzystny wynik leczenia.

**Summary**

The goal of this study is to evaluate the results of endovascular treatment in patients with rupture of intracranial aneurysms aged over 65. Analysis was perfomed of 342 patients treated at the Department of Neurosurgery in Poznań, 39 of the patients were over 65 years. Clinical status, radiological examinations, treatment course and early outcome were evaluated according to the most popular clinical scales. The older age over 65 had no significant influence on the number of deaths however it was connected with an unfavorable outcome.

**Słowa kluczowe:** tętniak wewnątrzczaszkowy, leczenie endowaskularne, krwawienie podpajęczynówkowe

**Key words:** intracranial aneurysm, endovascular treatment, subarachnoid hemorrhage

**Wstęp**

W ciągu ostatnich 10 lat wewnątrznaczyniowe leczenie pękniętych tętniaków naczyń mózgowych uległo znacznemu rozwojowi i znalazło szerokie zastosowanie wśród różnych grup pacjentów. Jako alternatywa dla zabiegu neurochirurgicznego, embolizacje wewnątrznaczyniowe otwierają nowe możliwości leczenia pękniętych tętniaków naczyń mózgowych. Embolizacja jako procedura znacznie mniej inwazyjna niż leczenie neurochirurgiczne może być z powodzeniem stosowana u starszych pacjentów, u których ryzyko wykonania kraniotomii i wyłączenia tętniaka z krążenia za pomocą klipsa naczyniowego jest wysokie. Do czasu wprowadzenia procedur embolizacyjnych pacjenci ci często byli dyskwalifikowani od leczenia operacyjnego ze względu na wiek i stan kliniczny. W literaturze znajdujemy niewiele danych dotyczących wyników leczenia metodą embolizacji wewnątrznaczyniowej tętniaków u starszych pacjentów. Pojedyncze doniesienia wskazują jednakże na znacznie korzystniejsze wyniki leczenia endowaskularnego w porównaniu z neurochirurgicznym w tej grupie wiekowej (6, 9). Celem pracy jest ocena i porównanie wczesnych wyników leczenia u tych chorych.

**Materiał**

W okresie od stycznia 2004 do października 2007 w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM w Poznaniu leczono metodą embolizacji wewnątrznaczyniowej 428 chorych z tętniakami naczyń mózgowych. Analizą objęto 342 chorych leczonych z powodu pęknię-

cia tętniaka. Z badania wykluczono chorych z tętniakami niekrwawiącymi, chorych leczonych powyżej 30 dnia od momentu wystąpienia objawów klinicznych, chorych z tętniakami wrzecionowatymi oraz chorych leczonych uprzednio endowaskularnie bądź chirurgicznie z powodu tętniaka.

W badanej grupie było 303 chorych w wieku od 17 do 65 lat oraz 39 chorych powyżej 65 roku życia (od 65 do 77 lat, średnia wieku 70,44 ± 4,09). W grupie chorych po 65 roku życia było 27 kobiet i 12 mężczyzn. Z analizowanych 39 chorych 1 chory znajdował się w I stopniu skali H-H, w II - 15, w III - 12, w IV - 6 i w V - 5 chorych.

Rozległość krwawienia w badanej grupie oceniono w skali Fischera, odpowiednio w I stopniu 0, w II - 7, w III - 10 i w IV - 22 chorych.

Wśród 39 chorych powyżej 65 roku życia najczęstszą lokalizacją tętniaków była tętnica łącząca przednia - 14 chorych, tętnica szyjna wewnętrzna - 11, tętnica środkowa mózgu - 8, tętnica podstawna - 3, tętnica tylna dolna móżdżku - 2 i tętnica przednia mózgu - 1.

## Metoda

Stan kliniczny chorych oceniano na podstawie badania neurologicznego według pięciostopniowej skali Hunta-Hessa (4). Badania dokonywano bezpośrednio przy przyjęciu chorego do Kliniki Neurochirurgii. W przypadkach chorych, przyjętych w stanie ciężkim, po intubacji, u których ocena stanu neurologicznego nie była możliwa, stopień kliniczny skali H+H określano na podstawie badania przed intubacją przez kierującego neurologa lub neurochirurga. Ocenę rozległości krwawienia oponowo-mózgowego przeprowadzono na podstawie badania tomografii komputerowej. Wszyscy chorzy przyjęci do Kliniki Neurochirurgii posiadali wykonane badania tomografii komputerowej w jednostce kierującej do szpitala. W ocenie intensywności krwawienia wykorzystywano skalę Fishera (2).

Przed wykonaniem zabiegu u chorych dążono do stabilizacji układu krążenia poprzez wypełnienie łożyska naczyniowego, a w razie konieczności poprzez zastosowanie katecholamin.

Zabiegi embolizacji wewnątrznaczyniowej wykonywano w znieczuleniu ogólnym (wziewnym, całkowicie dożylnym lub złożonym) z intubacją dotchawiczą lub z zastosowaniem maski krtaniowej. Takie postępowanie zapewniało utrzymanie drożności dróg oddechowych i prowadzenie wentylacji płuc z możliwością utrzymania $E_tCO_2$ w zakresie 35-40 mmHg oraz pozwalało na eliminację ruchów chorego.

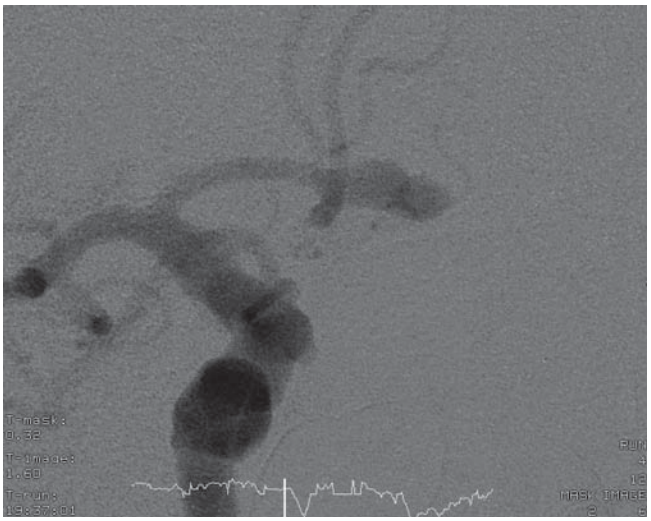
Niezależnie od rodzaju zastosowanego znieczulenia ogólnego, zakładano utrzymanie średniego ciśnienia tętniczego na poziomie zapewniającym odpowiedni przepływ mózgowy, szczególnie u chorych z zaburzoną funkcją autoregulacji przepływu. W tym celu stosowano wlew noradrenaliny w dawkach od 0,1 do 0,4 μg/kg/min i/lub wlew nimodypiny w dawkach od 0,5 do 2 mg/godz. Tak zaplanowaną terapię kontynuowano w okresie pooperacyjnym.

W przypadkach niepowikłanych oraz chorych w dobrym stanie klinicznym, których stan neurologiczny przed zabiegiem określono na stopień I – III wg skali Hunta-Hessa, wybudzano bezpośrednio po zakończonym zabiegu celem wczesnej oceny stanu neurologicznego. Chorych, u których wystąpiły powikłania krwotoczne lub zakrzepowo-zatorowe w trakcie zabiegu oraz chorych, których stan kliniczny określono na stopień IV – V wg skali Hunta-Hessa, przekazywano w okresie pooperacyjnym do oddziału intensywnej terapii celem prowadzenia dalszego leczenia przeciwobrzękowego z utrzymaniem założonego poziomu perfuzji w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.

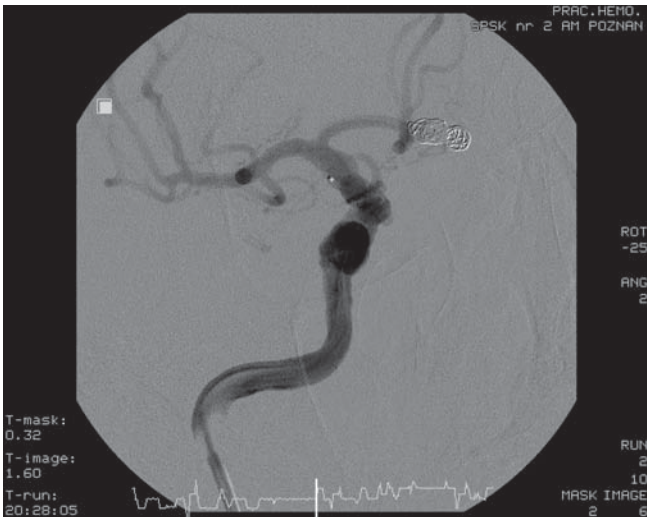
Wszystkim chorym, po umieszczeniu introduktora w tętnicy udowej, podano 5 000 jednostek heparyny niefrakcjonowanej drogą dożylną. Po godzinie chorym podawano dodatkowe 2000 jednostek heparyny.

W badaniu stosowano dwa rodzaje spiral: platynowe spirale uwalniane hydraulicznie oraz mechanicznie firmy Balt (Montmorency, Francja). Spirale te są kompatybilne z cewnikiem Vasco. Spirale wprowadzano do worka tętniaka podczas fluoroskopii z lub bez zastosowania techniki „roadmappingu". Spirale umieszczano do momentu, w którym nie można było już wprowadzić kolejnej spirali lub w którym uzyskano angiograficznie całkowitą okluzję tętniaka bądź też do momentu, w którym zaistniało ryzyko okluzji światła naczynia macierzystego.

U dwóch pacjentów użyto stentów, u jednego embolizację tętniaka przeprowadzono z użyciem remodelingu balonowego. Zabieg przy pomocy remodelingu balonowego polegał na umieszczeniu introduktorów 6F (Balton, Polska) w obu tętnicach udowych. Następnie umieszczano mikrocewnik w naczyniu macierzystym tętniaka, na wysokości jego szyi. Rozmiar balonu dobierano na podstawie pomiarów średnicy naczynia macierzystego oraz szyi tętniaka. Następnie wprowadzano, z przeciwległej tętnicy udowej, cewnik balonowy do naczynia macierzystego na wysokość szyi tętniaka. Przed rozprężeniem balonu, umieszczano dystalny koniec mikrocewnika w świetle tętniaka. Rozprężano balon tak, aby pokrywał całą szyję tętniaka. Nigdy nie przekraczano nominalnej objętości balonu. Podczas gdy balon był rozprężony, wprowadzano przez mikrocewnik spirale do worka tętniaka. Przed uwalnianiem każdej ze spiral, powoli wypompowywano częściowo balon, w celu oceny stabilności spiral w worku tętniaka. Jeśli spirale nie przesuwały się do światła tętnicy, odczepiano je od prowadnika. Proces powtarzano do momentu wypełnienia worka tętniaka odpowiednią ilością



***Rycina 1.*** *Obraz DSA tętniaka tętnicy łączącej przedniej wypełniającego się od strony prawej u chorego lat 73.*




***Rycina 2.*** *Obraz DSA po całkowitej embolizacji tętniaka tętnicy łączącej przedniej u tego samego chorego.*

spiral (warunek terminacji umieszczania spiral w tętniaku został opisany powyżej). Tuż przed wypompowywaniem balonu, wycofywano mikrocewnik z worka tętniaka.

U dwóch chorych, u których zastosowano samorozprężalny stent typu Leo firmy Balt zastosowano leczenie farmakologiczne w postaci kwasu acetylosalicylowego w dawce 150mg przed zabiegiem. Po zabiegu kontynuowano leczenie przeciwpłytkowe w postaci tiklopidyny w dawce 2 x 250mg oraz pochodnych kwasu salicylowego w dawce 150mg na dobę.

Po zabiegu wszyscy chorzy byli przekazywani na oddział intensywnej opieki neurochirurgicznej. W przypadku braku przeciwwskazań, pacjenci po zabiegu otrzymywali heparynę drobnocząsteczkową w dawce dobowej 0,4-0,8 ml (0,1mg/ml) podskórnie. Ponadto, wszyscy chorzy otrzymywali doustnie bądź dożylnie preparat nimodypiny przez 2 tygodnie. Nie stosowano rutynowo terapii mającej na celu utrzymywanie hiperwolemii, lecz utrzymywano skurczowe ciśnienie tętnicze powyżej wartości 120 mm Hg, w przypadkach koniecznych stosowano w tym celu dopaminę.

Oceny stanu klinicznego chorych dokonywano na podstawie badania neurologicznego wg Glasgow Outcome Scale przy wypisywaniu chorego ze szpitala, najczęściej między 5 a 9 dobą. Stopień V oznacza bardzo dobry wynik leczenia, chory prowadzi normalne życie, jest zdolny do powrotu do pracy/szkoły. Stopień IV oznacza umiarkowaną niesprawność, chory jest samodzielny, z deficytem neurologicznym, nie jest zdolny do powrotu do aktywności życiowej, która prowadził przed wystąpieniem krwawienia.

Stopień III oznacza poważną niesprawność, chory jest przytomny i odpowiada na polecenia, lecz jest w pełni zależny od otoczenia. Stopień II oznacza stan wegetatywny, utrzymany jest cykl sen - czuwanie, minimalna reaktywność. Stopień I oznacza zgon chorego.

W założeniach odstąpiono od oceny klinicznego wyniku leczenia wg GOS w badaniach kontrolnych z uwagi na to, że zabiegi wykonywano u chorych z całej zachodniej Polski i w związku z tym spodziewano się ok. 50% frekwencji w badaniach kontrolnych.

## Wyniki

Wynik leczenia w grupie chorych poniżej 65 r.ż., u 303 chorych, wg GOS, przedstawiał się następująco: w stopniu V - 139 chorych, w stopniu IV – 58, w stopniu III – 36 chorych, w stopniu II – 24 chorych, natomiast 46 chorych zmarło.

W grupie wiekowej powyżej 65 roku życia, u 39 chorych, wynik leczenia przedstawiał się następująco: w stopniu V – 11 chorych, w stopniu IV- 10 chorych, w stopniu III – 9, w stopniu II – 6 chorych, natomiast 3 chorych zmarło.

Wykazano, że wiek chorych powyżej 65 roku życia nie miał istotnego wpływu na śmiertelność chorych (p=0,329), lecz miał istotny wpływ na niekorzystny wynik leczenia określany na stopień II i III w GOS (OR=2.43; 95% CI,1,18-5,01; p=0,022).

Po uwzględnieniu stanu stanu klinicznego chorych (ocenianego wg skali Hunta-Hessa), w grupie chorych w dobrym stanie klinicznym (stopień I-III), wiek nie miał wpływu na śmiertelność (p=1,0), ani na niekorzystny wynik leczenia określany na stopień II i III w GOS (p=0,44). W grupie chorych w złym stanie klinicznym (stopień IV i V w skali Hunta-Hessa), wiek nie miał istotnego wpływu ani na śmiertelność (p=0,105), ani na niekorzystny wynik leczenia (określonym na stopień II i III w GOS) (p=0,662).

## Omówienie

Wśród najważniejszych, niezależnych czynników prognostycznych u chorych bezpośrednio po przebytym krwawieniu podpajęczynówkowym wymienia się wiek chorych (12, 7, 8). Niekorzystny wynik leczenia u chorych starszych tylko częściowo tłumaczy się występowaniem innych czynników ryzyka, związanych z wiekiem, takich jak zły stan kliniczny przy przyjęciu chorych, większa ilość wynaczynionej krwi widocznej w obrazie KT, czy też choroby współistniejące (7). Wiek sam w sobie jest czynnikiem mającym wpływ na wynik leczenia, ponieważ starzejący się mózg jest bardziej podatny na zniszczenia spowodowane pierwotnym krwawieniem podpajęczynówkowym (7). Ponadto istnieje odwrotna korelacja pomiędzy wiekiem, a stanem neurologicznym chorych po krwawieniu podpajęczynówkowym: wraz z wiekiem spada odsetek chorych, którzy trafiają do leczenia w dobrym stanie neurologicznym (10, 5), a jak wcześniej opisano, istnieje silny związek pomiędzy stanem klinicznym chorych przy przyjęciu a wynikiem leczenia.

Górna granica wieku, powyżej której ryzyko niekorzystnego wyniku leczenia znacznie wzrasta, nie została ustalona. W literaturze można spotkać wiek 50, 60, 65 lub 70 lat jako granicę (1, 7, 11). W przedstawianej analizie, dla celów statystycznych, przyjęto punkt odcięcia 65 lat. Wykazano, że wiek nie miał wpływu na śmiertelność chorych (p=0,329), natomiast miał wpływ na niekorzystny wynik leczenia (p=0,022). Po uwzględnieniu stanu klinicznego chorych (wg skali Hunta-Hessa) wykazano, że wiek nie miał wpływu na śmiertelność ani w grupie chorych w dobrym stanie klinicznym, ani w grupie chorych w złym stanie klinicznym (stopień IV i V wg skali Hunta-Hessa) ( odpowiednio p=1.0; p=0,105). Również uwzględniając stan kliniczny chorych wykazano, że wiek powyżej 65 roku życia nie miał związku z niekorzystnym wynikiem leczenia w grupie chorych w dobrym stanie klinicznym (stopień I – III w skali Hunta-Hessa) i złym stanie klinicznym ( stopień IV i V w skali Hunta-Hessa) (odpowiednio p=0,44; p=0,662). Może sugerować to, że wyjściowy stan kliniczny ma większy wpływ na wynik leczenia aniżeli wiek.

Lanzino i wsp. dowiedli, że odsetek chorych, których wynik leczenia określono jako niekorzystny był istotnie wyższy, gdy za punkt odcięcia przyjęto 60 lat (7).

Z kolei Chiang i wsp. wykazali znaczną różnicę w wyniku leczenia między chorymi do 50 r.ż. a chorymi starszymi (1). Ponadto, Flett i wsp. dowiedli, że wraz ze wzrostem wieku o rok, chorzy mają 1,071 razy większe prawdopodobieństwo niekorzystnego wyniku leczenia, bez względu na metodę leczenia (3).

## Wnioski

Wiek pacjentów powyżej 65 roku życia, leczonych z powodu pęknięcia tętniaka naczyń mózgowych, nie ma istotnego wpływu na śmiertelność, natomiast ma znamienny statystycznie wpływ na niekorzystny wynik leczenia pacjentów określonych w II i III stopniu w skali GOS.

## Piśmiennictwo


1. *Chiang V.L., Claus E., Awad I.:* Toward more rational prediction of outcome in patients with high-grade subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 2000, 46, 28-36
2. *Fisher C.M., Kistler J.P., Davis J.M.:* Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by CT scanning. Neurosurgery 1980, 6, 1-9
3. *Flett L.M., Chandler C.S., Giddings D. i wsp.:* Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Menagment strategies and clinical outcomes in a regional neuroscience center AJNR. Am. J. Neuroradiol. 2005, 26, 367-372
4. *Hunt W.E., Hess R.M.:* Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. J. Neurosurg. 1968, 28, 14-28
5. *Inagawa T.:* Management outcome in the elderly patient following subarachnoid hemorrhage. J. Neurosurg. 1993, 78, 554-561
6. *Johansson M., Norbäck G.G., Cesarini K.G. i wsp.:* Clinical Outcome After endovascular coil embolization in elderly patients with subarachnoid haemorrhage. Neuroradiology 2004, 46, 385-391
7. *Lagares A., Gómez P.A., Lobato P.A., Alén J.F., Alday R., Campollo J.:* Prognostic factors on hospital admission after spontaneous subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochirur. 2001, 143, 665-672
8. *Lanzino G., Kassel N.F., Germanson T.P. i wsp.:* Age and outcome after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: Why do older patients fare worse? J. Neurosurg. 1996, 85, 410-418
9. *Lubicz B., Leclerc X., Gauvrit J.Y. i wsp.:* Hyperform remodeling – balloon for endovascular treatment of wide- neck intracranial aneurysms. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2004, 25, 1381-1383
10. *Rosenorn J., Eskesen V., Schmidt K.:* Age as a prognostic factor after intracranial aneurysm rupture. Br. J. Neurosurg. 1987, 1, 335–341
11. *Salary M., Quigley M.R., Wilberger J.E.:* Relation among aneurysm size, amount of subarachnoid blood, and clinical outcome. J. Neurosurg. 2007, 107, 13-17
12. *Wartenberg K.E., Schmidt J.M., Claassen J. i wsp.:* Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. Crit. Care Med. 2006, 34, 617-623



**Adres do korespondencji:**
Zakład Neuroradiologii U.M.
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

# Analiza wyników przedoperacyjnego badania tomografii komputerowej głowy u chorych z pourazowymi krwiakami wewnątrzczaszkowymi

## Analysis of preoperative CT head scanning in patients with posttraumatic intracranial haematomas

Piotr Guźniczak, Adam Kałużny, Mikołaj Zaborowski, Roman Jankowski

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

**Streszczenie**

Badanie tomografii komputerowej (KT) głowy jest badaniem z wyboru u chorych po urazach czaszkowo-mózgowych. Celem pracy była analiza przedoperacyjna wyników badań KT głowy u 61 chorych operowanych z powodu pourazowych krwiaków namózgowych. Na podstawie wyników obrazów badania KT głowy dokonano pomiarów grubości krwiaka, przemieszczenia linii środkowej mózgu i różnicy pomiędzy grubością krwiaka a przemieszczeniem linii środkowej mózgu. Dalsza analiza obejmowała ocenę stopnia ucisku komór bocznych mózgu, zaciśnięcia przestrzeni podpajęczynówkowych na sklepistości mózgu, zbiornika podpajęczynówkowego okalającego śródmózgowie, obrzęku mózgu, ognisk stłuczenia tkanek mózgu i obecności krwi w układzie komorowym mózgu. Wpływ na wynik leczenia miały wielkość przemieszczenia linii środkowej mózgu, wartość różnicy pomiędzy grubością krwiaka a przemieszczeniem linii środkowej mózgu, jak również obecność ognisk stłuczenia tkanek mózgu.

**Summary**

Computed tomography head scanning (CT) is a primary graphic method for a diagnosis in patients with cranio-cerebral trauma. The aim of the study was an analysis of preoperative CT examination results in 61 patients operated on for a posttraumatic paracerebral haematoma. On the basis of CT head scans haematoma thickness, midline shift as well as a difference between haematoma thickness and midline shift were measured. Further analysis was performed in order to find lateral brain ventricles compression, subarachnoid space beneath cranial calvaria compression, abnormalities in perimesencephalic cisterna, brain oedema, brain tissue contusion foci and presence of blood in cerebral ventricles. Midline shift, value of difference between haemtoma thickness and midline shift as well as presence of brain tissue contusion foci were found to determine the clinical outcome.

**Słowa kluczowe:** pourazowe namózgowe krwiaki wenątrzczaszkowe, badanie KT głowy, wczesny wynik leczenia

**Key words:** posttraumatic paracerebral haematoma, CT head scanning, early clinical outcome.

### Wstęp

Pomimo osiągnięć w zakresie neurotraumatologii wyniki leczenia następstw urazów czaszkowo-mózgowych nadal są niezadowalające. Krwiaki pourazowe namózgowe jako jeden z najczęstszych wtórnych urazów czaszkowo-mózgowych są przyczyną trwałego inwalidztwa, a także śmierci mimo przeprowadzonej w trybie pilnym diagnostyki i operacji neurochirurgicznej. Badanie KT głowy pozostaje metodą z wyboru u chorych po urazach czaszkowo-mózgowych. Wynik badania pozwala na dokonanie wyboru leczenia pomiędzy operacyjnym a zachowawczym (3, 6, 12).

Celem pracy była ocena przedoperacyjnych wyników badania KT głowy u chorych leczonych operacyjnie z powodu namózgowych krwiaków pourazowych i analiza wpływu wybranych parametrów na wczesny wynik leczenia.

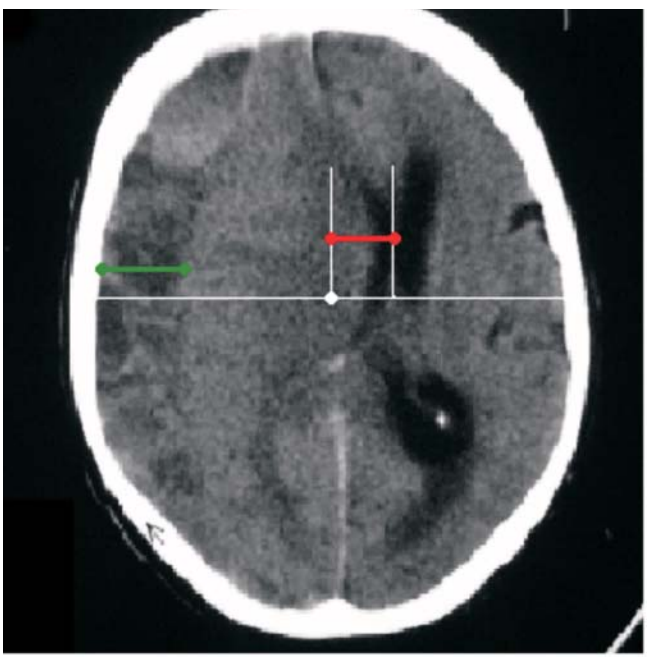
### Materiał i metody

Analizą objęto 61 chorych leczonych operacyjnie z powodu pourazowych krwiaków namózgowych w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM w Poznaniu w 2004 roku. Przeprowadzono retrospektywną analizę

danych zawartych w historiach choroby. Na podstawie zdjęć badania KT głowy określono umiejscowienie krwiaka i jego rozległość oraz dokonano pomiarów grubości krwiaka, przemieszczenia linii środkowej mózgu i różnicy pomiędzy grubością krwiaka a przemieszczeniem linii środkowej mózgu.

Pomiary przeprowadzono w oparciu o skalę zamieszczoną na zdjęciach badania KT, a uzyskane wartości zostały zmierzone w [mm] (ryc. 1). Grubość krwiaka była mierzona w miejscu największego wynaczynienie krwi, linią przeprowadzoną prostopadle od blaszki wewnętrznej kości sklepienia czaszki do punktu na sklepistości półkuli mózgu. Przemieszczenie linii środkowej mózgu określono jako wartość odległości między przegrodą przezroczystą, a środkowym punktem odcinka łączącego blaszki wewnętrzne kości czaszki w płaszczyźnie czołowej. Obliczono również bezwzględną wartość różnicy pomiędzy grubością krwiaka a przemieszczeniem linii środkowej mózgu.

Dalsza analiza obrazów badań KT głowy obejmowała ocenę stopnia ucisku komór bocznych mózgu, stanu przestrzeni podpajęczynówkowych na sklepistości mózgu (wyparcie płynu mózgowo – rdzeniowego z bruzd mózgu i spłaszczenie zakrętów kory mózgu), zmian w zbiorniku podstawnym okalającym śródmózgowie (wyparcie płynu mózgowo-rdzeniowego, obecność wynaczynionej krwi), obrzęku mózgu, ognisk stłuczenia tkanek mózgu i obecności krwi w układzie komorowym mózgu (ryc. 2a, b, c, d).



***Rycina 1.*** *Pacjent Z. B., lat 59, GCS przy przyjęciu =13, przewlekły krwiak podtwardówkowy, grubość krwiaka( zielony odcinek) = 30mm, przemieszczenie linii środkowej( czerwony odcinek) = 22mm, operowany drogą trepanacji otworkowej, GOS= 5.*

Pacjenci z objawami śmierci pnia mózgu, urazami wielonarządowymi, chorobami sercowo-naczyniowymi, zaburzeniami w układzie krzepnięcia krwi i/lub cukrzycą zostali wykluczeni z badanej grupy. Wykluczono również pacjentów z krwiakami śródmózgowymi, krwiakami dołu tylnego czaszki i współistniejącymi urazami oczodołu.

Wczesny wynik leczenia oceniono w skali GOS (Glasgow Outcome Scale). Wynikiem bardzo dobrym i dobrym (5-4 punktów) określano chorych bez ubytkowych objawów neurologicznych lub z objawami ubytkowymi pozwalającymi na samodzielne życie. Wynik zadowalający (3 punkty) osiągnięto u chorych z trwałym inwalidztwem wymagających opieki lub pomocy innych osób. Chorym w stanie wegetatywnym przyznano 2 punkty. W przypadkach zgonów wynik leczenia określano 1 punktem (4).

W analizie statystycznej zastosowano test Chi2. Obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu programu InStat firmy GraphPad. Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p<0,05$.

## Wyniki

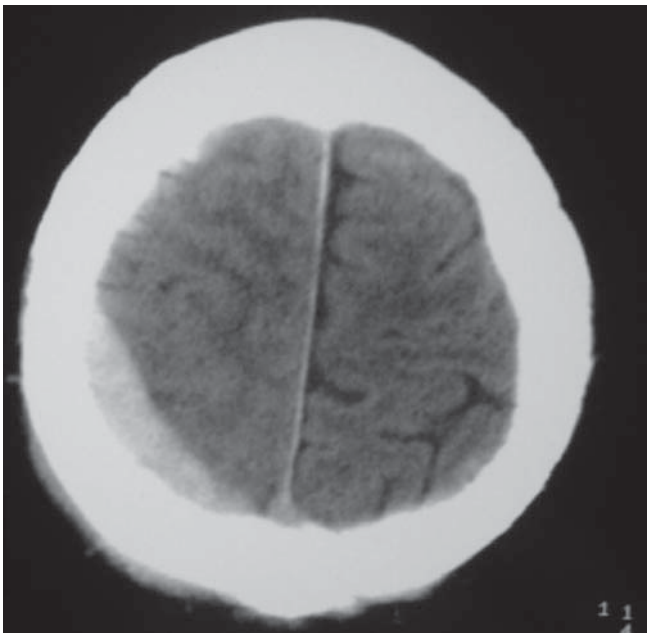
Wśród badanych było 53 (87%) mężczyzn i 8 (13%) kobiet, w wieku od 16 do 94 lat. Średnia wieku wynosiła 48,8 lat (ryc. 3).

Wypadki komunikacyjne stanowiły 25% (15 przyp.) przyczyn urazów czaszkowo-mózgowych. Upadki w miejscu zamieszkania jak i poza nim dotyczyły 17 (28%) pacjentów, podczas gdy upadki z wysokości miały miejsce u 9 (14%) chorych. Pobicia odnotowano w 5 (8%) przypadkach. U 15 (25%) pacjentów nie udało się dokładnie ustalić okoliczności urazu.

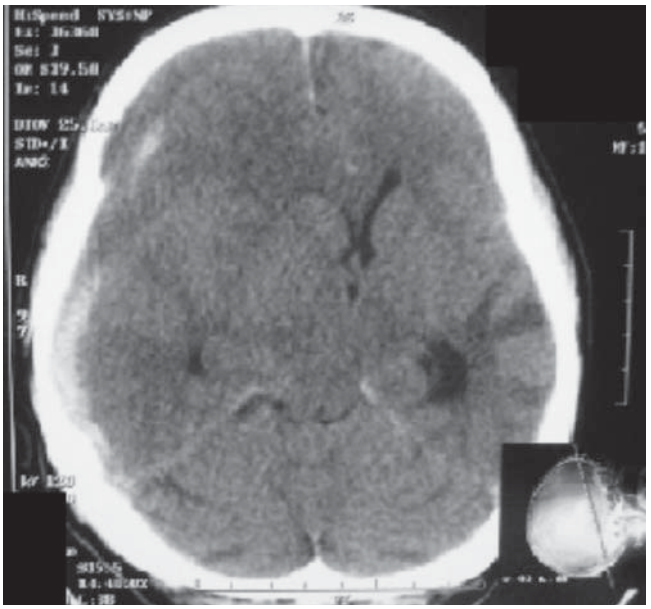
W skali GCS określono stan reaktywności chorych przy przyjęciu do Kliniki. Pacjenci w śpiączce (3-8 punktów) stanowili 35( 57%) przypadków, natomiast przytomnych z różnymi zaburzeniami świadomości (9-15 punktów) było 26 (43%).

Na podstawie badania KT głowy rozpoznano krwiak podtwardówkowy w 44 (72%), natomiast nadtwardówkowy w 17 (28%) przypadkach. Przebieg narastania ciasnoty wewnątrzczaszkowej u chorych z krwiakami podtwardówkowymi był ostry (< 3 dni od urazu) w 30 (49 %), podostry (od 4 do 14 dni) w 3 (5% ) i przewlekły (powyżej 14 dni) w 11 (18%) przypadkach (ryc. 4).

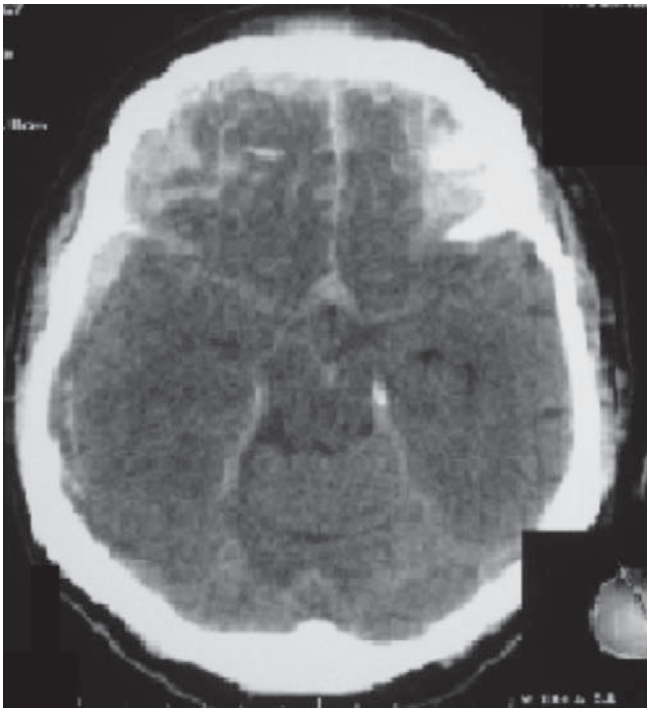
Rozległość krwiaka ograniczała się do jednego płata mózgu u 10 (16%) chorych. Zajęcie dwóch płatów zaobserwowano u 19 (31%) osób, podczas gdy krwiaki półkulowe stwierdzono w 32 (53%) przypadkach. Współistniejące złamania kości czaszki zdiagnozowano u 32 (53%) chorych. Najczęściej były to jednostronne złamania kości ciemieniowej lub czołowej. Wgłobienia fragmentów kostnych do jamy czaszki miało miejsce u 3 (5%) pacjentów, a jeden doznał otwartego urazu czaszkowo-mózgowego.



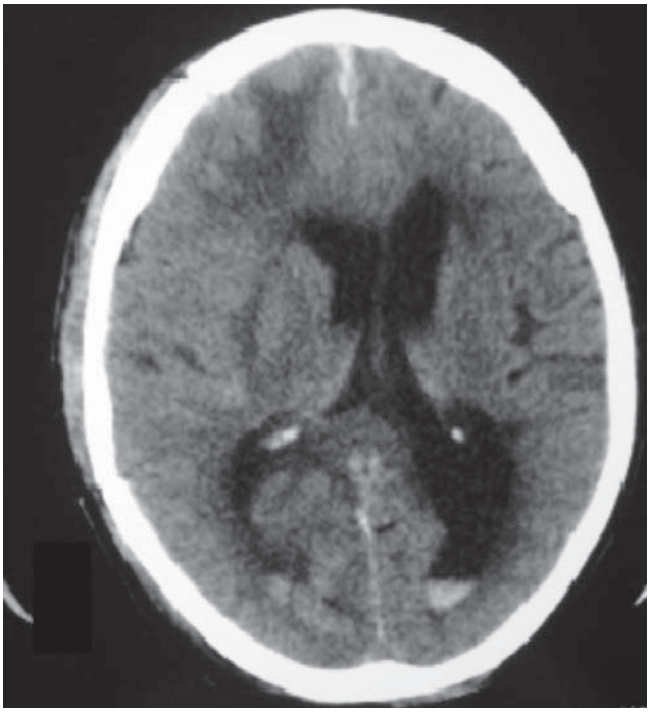
***Rycina 2a.*** *Chory S. G. lat 48,GCS przy przyjęciu=15, krwiak nadtwardówkowy, zaciśnięcie przestrzeni podpajęczynówkowych na sklepistościach mózgu po stronie krwiaka, operacja drogą kraniotomii, GOS=5.*



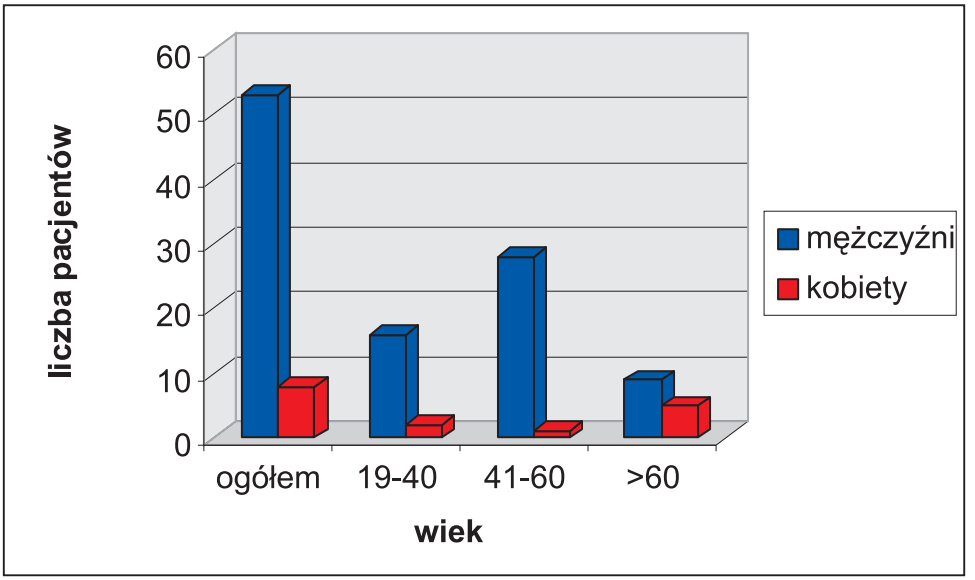
***Rycina 2b.*** *Chory H. H. lat 43, GCS przy przyjęciu=10, ostry krwiak podtwardówkowy, wyparcie płynu mózgowo-rdzeniowego ze zbiornika podstawnego okalającego śródmózgowie, ucisk komór bocznych mózgu, operacja drogą trepanacji otworkowej, GOS=4.*



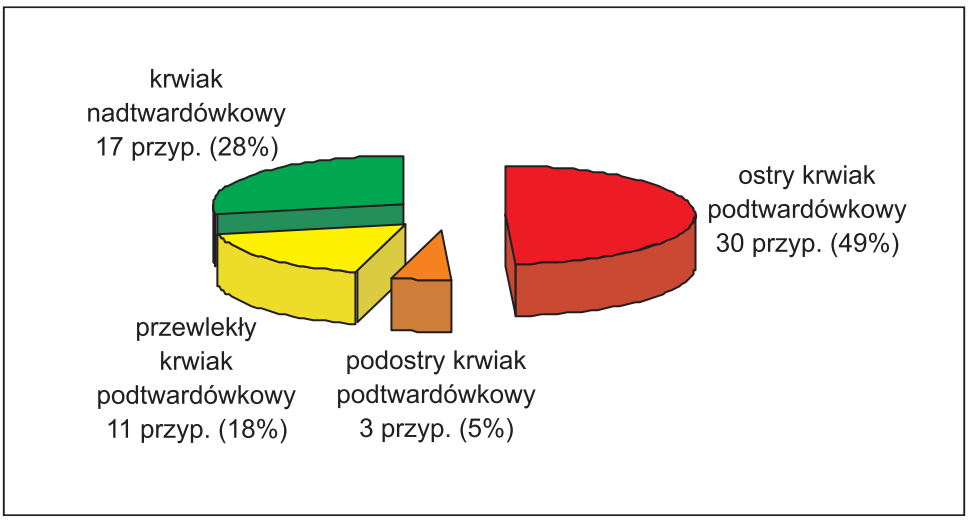
***Rycina 2c.*** *Chory R. T. lat 51, GCS przy przyjęciu=8, ostry krwiak podtwardówkowy, ogniska stłuczenia tkanki mózgowej w płatach czołowych, operacja drogą kraniotomii, GOS=1.*



***Rycina 2d.*** *Chora G. T., lat 81, GCS=5, ostry krwiak podtwardówkowy, obecność krwi w rogu potylicznym lewej komory mózgu, operacja drogą kraniotomii, GOS=3.*




***Rycina 3.*** *Struktura wieku i płci analizowanej grupy chorych.*




***Rycina 4.*** *Lokalizacja i przebieg kliniczny krwiaków.*

Wartość minimalna grubości krwiaka wynosiła 6 mm, a maksymalna 40 mm (wartość średnia 19,5 mm). Krwiak miał grubość powyżej 8 mm w 56 (92%) analizowanych przypadkach.

Przemieszczenie linii środkowej mózgu maksymalnie wynosiło 25 mm, a u 5 (8%) chorych nie występowało. Średnia wartość wynosiła 11 mm. Przemieszczenie linii środkowej mózgu powyżej 10 mm stwierdzono u 31 (51%) pacjentów.

Efekt masy prowadzący do ucisku przestrzeni podpajęczynówkowych na sklepistości mózgu zaobserwowano w 52 (85%) przypadkach. Obrzęk mózgu stwierdzono u 53 (87%) chorych, a u 57 (83%) widoczny był ucisk komór bocznych mózgu.

Obecność krwi w układzie komorowym mózgu widoczna była u 6 (10%) pacjentów w badaniach KT głowy. Zmiany w zbiorniku okalającym pień mózgu na poziomie śródmózgowia odnotowano u 28 (46%) chorych. Pojedyncze lub mnogie ogniska stłuczenia tkanki mózgowej zaobserwowano w 28 (46%) przypadkach.

Kraniotomię przeprowadzono u 31 (51%), a operację drogą trepanacji otworkowej wykonano u 30 (49%) chorych. Reoperacja była konieczna w 4 (7%) przypadkach.

Powikłania pooperacyjne wystąpiły u 17 (28%) pacjentów. Do powikłań związanych bezpośrednio z urazem czaszkowo-mózgowym i operacją neurochirurgiczną należały nawrót krwiaka namózgowego wymagającego

reoperacji, zakrzepica naczyń mózgowych, zakażenie rany operacyjnej, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Wśród powikłań ogólnoustrojowych spostrzegano: krwawienia żołądkowo-jelitowe, zespół wewnątrznaczyniowego wykrzepiania, zakrzepowe zapalenie żył kończyn dolnych, zapalenie płuc, zapalenie układu moczowego i zakażenia ogólne.

Ocenę wczesnych wyników leczenia dokonano w oparciu o skalę GOS. Wynik dobry (5 i 4 punkty) uzyskano u 29 (48%) chorych. Trzy punkty otrzymało 8 (13%) pacjentów. W stanie wegetatywnym (2 punkty) pozostało 10 (16%) osób. Zgony (1 punkt) stwierdzono w 14 (23%) przypadkach.

W tab. 1 przedstawiono analizę statystyczną danych uzyskanych na podstawie wyników badania KT głowy i ich wpływ na wynik leczenia. Obliczenia wykazały istotną zależność statystyczną pomiędzy przemieszczeniem linii środkowej mózgu, wartością różnicy pomiędzy

**Tabela 1.** Analiza statystyczna danych uzyskanych na podstawie wyników badania KT głowy i ich wpływ na wynik leczenia.

| Dane uzyskane z analizy wyników badania KT głowy | L. przyp. (n=63) | Wartość testu $\chi 2$ | Poziom istotności statystycznej+ |
|---|---|---|---|
| grubość krwiaka (mm) | | | |
| ≤ 8 | 1[a]/3[b] | 3,786 | p = 0,052 (NS) |
| > 8 | 46[a]/11[b] | | |
| przemieszczenie linii środkowej mózgu (mm) | | | |
| ≤ 10 | 27[a]/3[b] | 4,251 | p < 0,05* |
| > 10 | 20[a]/11[b] | | |
| różnica pomiędzy grubością krwiaka a przemieszczeniem linii środkowej mózgu (mm) | | | |
| ≤ 8 | 22[a]/12[b] | 4,557 | p < 0,05* |
| > 8 | 24[a]/2[b] | | |
| ucisk komór bocznych mózgu | | | |
| obecny | 43[a]/14[b] | 0,264 | p = 0,607 (NS) |
| nieobecny | 4[a]/0[b] | | |
| zaciśnięcie przestrzeni podpajęczynówkowych na sklepistościach mózgu | | | |
| obecne | 41[a]/11[b] | 0,139 | p = 0,709 (NS) |
| nieobecne | 6[a]/3[b] | | |
| zmiany w zbiorniku podpajęczynówkowym okalającym śródmózgowie | | | |
| obecne | 28[a]/10[b] | 3,527 | p = 0,060 (NS) |
| nieobecne | 29[a]/4[b] | | |
| obrzęk mózgu | | | |
| obecny | 40[a]/13[b] | 0,092 | p = 0,762 (NS) |
| nieobecny | 7[a]/1[b] | | |
| ogniska stłuczenia tkanek mózgu | | | |
| obecne | 15[a]/13[b] | 13,772 | p < 0,001*** |
| nieobecne | 32[a]/1[b] | | |
| krew w układzie komorowym mózgu | | | |
| obecna | 3[a]/3[b] | 1,318 | p = 0,251(NS) |
| nieobecna | 44[a]/11[b] | | |

a- GOS=5-2 punktów, b - GOS = 1 punkt, + poziomy istotności statystycznej: * p< 0,05, ***p<0,001, NS –wartość nieznamienna statystycznie

grubością krwiaka a przemieszczeniem linii środkowej mózgu i obecnością ognisk stłuczenia tkanek mózgu, a wczesnym wynikiem leczenia. Pozostałe analizowane dane: grubość krwiaka, ucisk komór bocznych mózgu, zaciśnięcie przestrzeni podpajęczynówkowych na sklepistości mózgu, zmiany w zbiorniku podstawnym okalającym śródmózgowie, obecność obrzęku mózgu i krwi w układzie komorowym mózgu nie wykazywały zależności statystycznych.

## Dyskusja

Zagadnienia związane z efektem masy stwierdzanym w badaniu KT głowy u chorych po urazach czaszkowo-mózgowych zarówno w aspekcie terapeutycznym, jak i rokowniczym są częstym przedmiotem opracowań neurotraumatologicznch (3, 9, 11, 12).

W obrazie KT głowy objawami efektu masy są: przemieszczenie linii środkowej mózgu, niesymetryczne, wąskie lub poszerzone komory mózgu, zamknięcie podstawnych zbiorników płynowych, brak płynu mózgowo-rdzeniowego w przestrzeni podpajęczynówkowej sklepistości mózgu. Przemieszczenie struktur środkowych i/lub zaciśnięcie zbiorników podstawy związane jest z zaburzeniami przytomności i ciężkim stanem chorego. U podłoża tego zjawiska leży wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Efekt masy towarzyszy zwykle pourazowym procesom ogniskowym wymagającym interwencji operacyjnej jak krwiak, wodniak i innym nie wymagającym interwencji operacyjnej - rozlany uraz aksonalny, stłuczenie, obrzęk i obrzmienie mózgu (13).

W pracach innych autorów dotyczących oceny badań KT głowy liczebność analizowanych grup wynosiła od 39 do 200 chorych (3, 6). W materiale przedstawionym w piśmiennictwie dominowali mężczyźni. Średnia wieku wynosiła od 31 do 52 lat (2, 12). W przedstawionej przez nas analizie również przeważała płeć męska, a średnia wieku określono jako 48 lat.

Nasze badanie obejmowało chorych z pourazowymi krwiakami zlokalizowanymi namózgowo. Badania innych autorów dotyczyły chorych z ostrymi krwiakami podtwardówkowymi (2, 3, 6, 8, 11, 12). Ross i wsp. (9) oraz Jinn-Rung i wsp. (5) analizowali pacjentów z krwiakami nadtwardówkowymi, podtwardówkowymi i śródmózgowymi. Nasz materiał nie obejmował pacjentów ze współistniejącymi urazami wielonarządowymi, chorobami sercowo-naczyniowymi, zaburzeniami w układzie krzepnięcia krwi, cukrzycą i/lub objawami niewydolności krążenia systemowego z powodu śmierci pnia mózgu. Inni autorzy z badania wyłączyli także chorych ze współistniejącymi urazami wielonarządowymi, zatruciem alkoholowym, zaburzeniami w układzie krzepnięcia krwi (3, 5, 6, 8, 9). Innymi kryteriami dyskwalifikującymi chorych z analizy badań KT głowy były objawy śmierci pnia mózgu z niewydolnością systemowego krążenia krwi, współistniejące urazy oczodołu, urazy drążące czaszkowo-mózgowe, krwiogłowie, wodogłowie i uraz mózgu typu „contre–coup" (5, 9, 11, 12).

Badanie KT głowy u pacjenta po urazie czaszkowo-mózgowym jest badaniem decydującym o dalszym postępowaniu leczniczym i powinno obejmować kolejne przekroje, rozpoczynając od otworu wielkiego czaszki aż do jej szczytu (1, 13).

Grubość krwiaka jest czynnikiem decydującym o postępowaniu leczniczym i rokowaniu (2, 11, 12). Lofgren i wsp. (7) opisali zależność pomiędzy grubością krwiaka i rokowaniem. Porównali grubość krwiaka z wynikiem leczenia. Wykazali, że krwiak przekraczający 4% do 5% całkowitej masy mózgu (<40 mm grubości) zmniejsza szansę pacjenta na przeżycie, natomiast krwiak obejmujący 10% (60 mm grubości) całkowitej masy mózgu zwykle prowadzi do zgonu. Zumkeller i wsp. (12) wyliczyli, że śmiertelność przekracza 50% przy grubości krwiaka powyżej 18 mm. Mimo to uważają oni, że nawet w przypadku małego krwiaka o ostrym przebiegu życie jest zagrożone. Wykazali spadek wskaźnika przeżycia z 50 do 10%, gdy grubość krwiaka wzrastała z 19 do 30 mm z towarzyszącym obrzękiem mózgu. W naszych badaniach korelacja grubości krwiaka z wynikiem leczenia wykazała zależność zbliżoną do poziomu istotności statystycznej. Ross i wsp. (9) oraz Bullock i wsp. (2) twierdzą, że krwiaki podtwardówkowe przekraczające grubość 10 mm powinny być leczone operacyjnie.

Należy podkreślić, że dyslokacja linii środkowej mózgu i wskaźnik przeżycia wykazują wzajemną zależność. W pracy Rossa i wsp. (9) przesunięcie szyszynki, przemieszczenie wodociągu mózgu, wgłobienie zakrętu hipokampa pod wcięcie namiotu móżdżku oraz lokalizacja krwiaka nie wykazały związku z wynikiem leczenia. Natomiast autorzy ci udokumentowali, że przemieszczenie linii środkowej więcej niż 12,8 mm wiązało się ze złym wynikiem leczenia. Servadei i wsp. (11) oraz Kotwica i wsp. (6) potwierdzają te obserwacje. Zumkeller i wsp. (12) wykazali, że wartość 12 mm przemieszczenia linii środkowej mózgu pogarsza rokowanie, a gdy przekraczało 19,7 mm śmiertelność osiągała wartość powyżej 50%. Spowodowane to jest nadmiernym uciskiem na naczynia tętnicze, co prowadziło do hipoperfuzji mózgu z następczym rozwojem obszarów niedokrwiennych i zwiększeniem obrzęku mózgu. W naszej analizie statystycznej wykazaliśmy zależność na poziomie istotności $p<0,05$ pomiędzy przemieszczeniem linii środkowej mózgu, a wczesnym wynikiem leczenia. Bullock i wsp. (2) zalecają leczenie operacyjne chorych z ostrym krwiakiem podtwardówkowym, u których stwierdza się przemieszczenie linii środkowj mózgu powyżej 5 mm.

Jednostronny obrzęk po stronie krwiaka może nasilać przemieszczenie linii środkowej mózgu. Gdy po stronie krwiaka rozwija się obrzęk szanse na przeżycie maleją, jak to podkreślają Sarabia i wsp. (10).

W oparciu o badania KT głowy stan letalny zaczyna się rozwijać, gdy przemieszczenie linii środkowej mózgu zrówna się z grubością krwiaka, czyli gdy różnica pomiędzy grubością krwiaka a wielkością przemieszczenia linii środkowej jest równa zeru. W takiej sytuacji rezerwy objętościowe przestrzeni płynowych, w wyniku rozwoju efektu masy, są już całkowicie wyczerpane. Według Zumkeller i wsp. (12) jeżeli różnica pomiędzy grubością krwiaka a wielkością przemieszczenia linii środkowej mózgu wynosi więcej niż 5 mm rokowanie jest dobre. Natomiast śmiertelność przekraczała 50% kiedy ta różnica wynosiła 3 mm. W naszych badaniach różnica pomiędzy grubością krwiaka, a przemieszczeniem linii środkowej mózgu w odniesieniu do wyniku leczenia wykazywała zależność na poziomie istotności statystycznej ($p<0,05$).

Servadei i wsp. (11) wykazali, że stan ucisku zbiorników podstawnych pajęczynówki na podstawie mózgu miał znaczenie rokownicze, ale praca Ross'a i wsp. (9) nie wykazały takiej zależności. W naszym opracowaniu korelacja zaciśnięcia lub obecności krwi w zbiorniku okalającym pień mózgu z wynikiem leczenia wykazała zależność zbliżoną do poziomu istotności statystycznej.

Wielu autorów zgodnie podkreśla, że bardzo istotnym czynnikiem wpływającym na wyniki leczenia u chorych operowanych z powodu pourazowych krwiaków namózgowych są współistniejące ogniskowe stłuczenia tkanek mózgu (6, 8) i/lub pourazowe krwawienie podpajęczynówkowe (3, 11). Massaro i wsp. (8) w swoich obliczeniach wykazali korelację na poziomie istotności staystycznej ($p<0,05$), a Servadei i wsp. (11) na poziomie $p<0,01$. Identyczne wyniki uzyskaliśmy w naszych obliczeniach. W badaniach Kotwicy i wsp. (6) obecność dużych, współistniejących jednostronnych ognisk stłuczeń mózgu była związana z 85% śmiertelnością, podczas gdy w grupie pacjentów bez obecności takich zmian wynosiła jedynie 17%.

## Wnioski

Badanie KT głowy u chorego po urazie czaszkowo - mózgowym jest pomocne w ustaleniu dalszego leczenia i rokowania. Ocena dyslokacji linii środkowej mózgu, wartości różnicy pomiędzy grubością krwiaka a przemieszczeniem linii środkowej mózgu i obecność ognisk stłuczenia tkanek mózgu są najbardziej przydatnymi czynnikami w aspekcie rokowniczym.

## Piśmiennictwo


1. *Bogusławska- Walecka R.:* Urazy czaszkowo-mózgowe. W: Postępy nauroradiologii. Red.: J. Walecki, Warszawa Polska Fundacja Upowszechniania Nauki. Wydział Nauk Medycznych PAN 2007, 429-446
2. *Bullock M., Chesnut R., Ghajar J., Gordon D., Hartl R., Newell D.W., Servadei F., Walters B.C., Wilberger J.E.:* Surgical management of acute subdural hematomas. Neurosurgery 2006, 58, S2-16-S2-24
3. *Domenicucci M., Strzelecki J.W., Delfini R.:* Acute posttraumatic subdural hematomas: „Intradural" computed tomographic appearance as a favorable prognostic factor. Neurosurgery 1998, 42, 51-55
4. *Greenberg M.S.* Handbook of Neurosurgery. Wyd. 5. Thieme, New York. 2001, 861-863
5. *Jinn-Rung K., Tsung-Jer Ch., Chung-Ching Ch.:* Coagulopathy as a parameter to predict the outcome in head injury patients- analysis of 61 cases. J. Clin. Neurosci. 2004, 11(7), 710-714
6. *Kotwica Z., Brzeziński J.:* Acute subdural haemtoma in adults: an analysis of outcome in comatose patients. Acta Neurochir. (Wien) 1993, 121, 95-99
7. *Loſgren J:* Traumatic inracranial hematomas: Patophysiological aspects of their course and treatment. Acta Neurochir. Suppl. (Wien) 1968, 36, 151-156
8. *Massaro F., Lanotte M., Faccani G., Triolo C.:* One hundred and twenty- seven cases of acute subdural haematomas operated on. Acta Neurochir. (Wien) 1996, 138, 185-191
9. *Ross D.A., Olsen W.L., Ross A.M., Andrews B.T., Pitts L.H.:* Brain shift level of consciousness, and restoration of consciousness in patients in patients with acute intracranial hematoma. J. Neurosurg. 1989, 71, 498-502
10. *Sarabia R., Lobato R.D., Rivas J.J., Cordobes F., Rubio J., Cabrera A., Gomez P., Munoz M.J., Madera A.:* Cerebral hemisphere swelling in severe head injury patients. Acta Neurochir. Suppl. (Wien) 1988, 42, 40-46
11. *Servadei F., Nasi M.T., Giuliani G., Maria Cremonini A., Cenni P., Zappi D., Taylor G.S.:* CT prognostic factors in acute subdural haematomas: the value of the 'worst' CT scan. Br. J. Neurosurg. 2000, 14(2), 110-116
12. *Zumkeller M., Behrmann R., Heissler H.E. Dietz H.:* Compueted Tomographic Criteria and Survival Rate for Patients with Acute Subdural Hematoma. Neurosurgery 1996, 4, 708-713
13. *Żukiel R., Nowak S., Jankowski R., Kopras A., Arabi A.:* Efekt masy w urazach czaskowo-mózgowych. Bałtyckie Forum Anestezjologiczne. Szczecin 1995, 61-82



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

# Samoistne krwiaki wewnątrzczaszkowe u chorych, po angioplastyce tętnic wieńcowych z wszczepieniem stentu, przewlekle przyjmujących leki przeciwpłytkowe

## Spontaneous intracranial hematomas in patients after percutaneous coronary angioplasty with stent implantation treated with a prolonged antiplatelet therapy

Jakub Moskal[1], Witold Laskowski[2], Stanisław Nowak[1], Bartłomiej Kopaczewski[1]

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

[2] *z Pracowni Badań Serca i Naczyń Szpitala im. J. Strusia w Poznaniu,*
*kierownik: dr n. med. Janusz Rzeźniczak*
*oraz Pracowni Tomografii Komputerowej Szpitala im. J. Strusia w Poznaniu,*
*kierownik: dr n. med. Wojciech Kociemba*

**Streszczenie**

Autorzy przedstawiają sposób postępowania u dwóch pacjentów z samoistnym krwiakiem wewnątrzczaszkowym, przewlekle przyjmujących leki przeciwpłytkowe po zabiegu angioplastyki tętnic wieńcowych. W pierwszym przypadku wykonano oszczędzający zabieg trepanopunkcji z powodu przewlekłego krwiaka podtawardówkowego, w drugim operację usunięcia krwiaka śródmózgowego z wykonaniem kraniotomi po wcześniejszym przetoczeniu koncentratu krwinek płytkowych. W obu przypadkach ze względu na wysokie ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych nie przerwano leczenia przeciwpłytkowego. W okresie okołooperacyjnym i pooperacyjnym nie obserwowano istotnych powikłań krwotocznych ani sercowo-naczyniowych. Chorzy po zabiegu angioplastyki tętnic wieńcowych z implantacją stentu muszą przewlekle (do 1 roku) przyjmować aspirynę oraz tienopirydynę. Przedwczesne odstawienie tienopirydyny wiąże się nawet z 30- krotnym zwiększeniem ryzyka zakrzepicy w stencie, która najczęściej kończy się zgonem. Użycie stentów pokrywanych wiąże się z częstszym występowaniem późnej zakrzepicy (powyżej 1 miesiąca), która może mieć miejsce nawet w parę lat po implantacji stentu.

**Summary**

Management of two patients with spontaneous intracranial hematomas treated with a prolonged antiplatelet therapy after earlier percutaneous coronary angioplasty with stent implanation is depicted by the authors. In the first case a conserving cranial trepanation due to a chronic subdural hematoma was performed, in the other one an evacuation of intracranial hematoma by means of craniotomy after platelet transfusion was accomplished. Due to a high risk of thromboembolic complications in both cases antiplatelet therapy had not been withdrawn. There were no significant bleeding or cardiovascular complications observed in the perioperative and postoperative period. Patients who underwent coronary angioplasty with stent implantation have to be treated with a prolonged (up to 1 year) dual antiplatelet therapy (aspirin + thienopiridine). Premature discontionuation of thienopiridine can be associated with 30 fold rise in risk of in stent trombosis which usually leads to death. Drug eluting stents are associated with more frequent occurence of late in stent thrombosis (after more than 1 month), which can take place even years after stent implantation.

**Słowa kluczowe:** krwiak wewnątrzczaszkowy, leczenie przeciwpłytkowe, angioplastyka naczyń wieńcowych

**Key words:** intracranial hematoma, antiplatelet treatment, percutaneous coronary angioplasty

**Wstęp**

Zaburzenia układu hemostazy są znaczącym przeciwwskazaniem do interwencji neurochirurgicznej. Niestety wielu pacjentów z zaburzonym układem hemostazy

wymaga pilnej interwencji neurochirurgicznej. Są to najczęściej pacjenci stosujący profilaktykę przeciwpłytkową w związku z chorobami układu krążenia, zwłaszcza po wszczepieniu stentów wieńcowych, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów, którzy przebyli ostry zespół wieńcowy. W tej grupie pacjentów odstawienie leków przeciwpłytkowych nie zawsze jest wskazane, a czasami nawet może wiązać się z bardzo dużym ryzykiem powikłań zatorowo - zakrzepowych.

## Cel pracy

Celem pracy jest ocena sposobu postępowania neurochirurgicznego i leczenia pooperacyjnego u pacjentów z samoistnym krwiakiem wewnątrzczaszkowym, którzy przewlekle przyjmują tienopirydynę (klopidogrel) z powodu przebytego zabiegu angioplastyki naczyń wieńcowych z implantacją stentów. Analizę problemu przedstawiono na podstawie dwóch przypadków i przeglądu piśmiennictwa o profilu neurochirurgicznym i kardiologicznym.

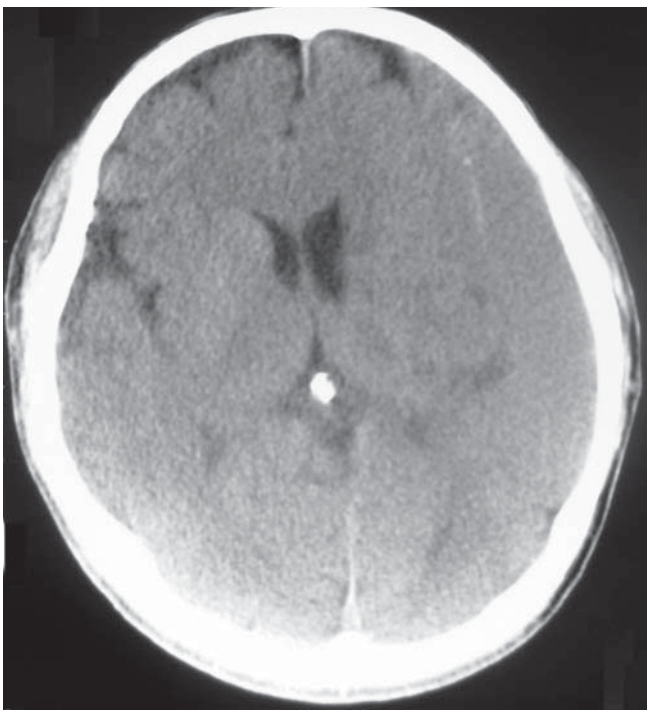
**Przypadek I**

Pacjent K.P., lat 61, został przekazany do Kliniki Neurochirurgii z Oddziału Neurologii, gdzie był przyjęty z powodu narastającego od 10 dni niedowładu prawych kończyn. W badaniu KT głowy stwierdzono samoistny, przewlekły krwiak podtwardówkowy nad lewą półkulą mózgu (ryc. 1A). W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono odchyleń od normy tab. 1.

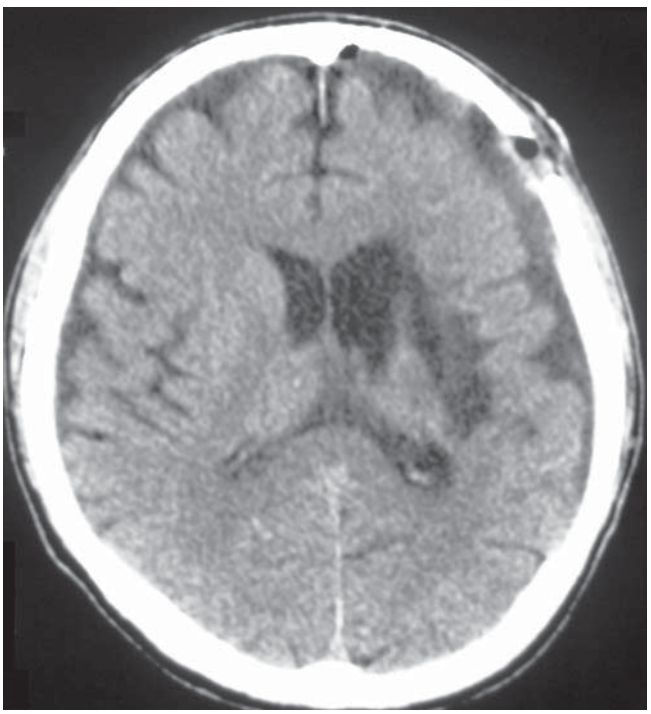
Chory pobierał klopidogrel ze względu na przebyty przed 3 miesiącami zawał mięśnia sercowego, leczony zabiegiem pierwotnej angioplastyki pnia lewej tętnicy wieńcowej z wszczepieniem stentu pokrywanego (ryc. 2). W wywiadzie ponadto cukrzyca typu 2 oraz nadciśnienie tętnicze. Ze względu na duże ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych wykonano oszczędzający zabieg operacyjny polegający na usunięciu krwiaka poprzez nawiercenie dwóch otworów trepanacyjnych (ryc. 1B). Po operacji leczenie klopidogrelem kontynuowano. Objawy kliniczne związane z ciasnotą wewnątrzczaszkową ustąpiły. Ze względu na ryzyko nawrotu krwiaka drenaż grawitacyjny przestrzeni podtwardówkowej

**Tabela 1.**

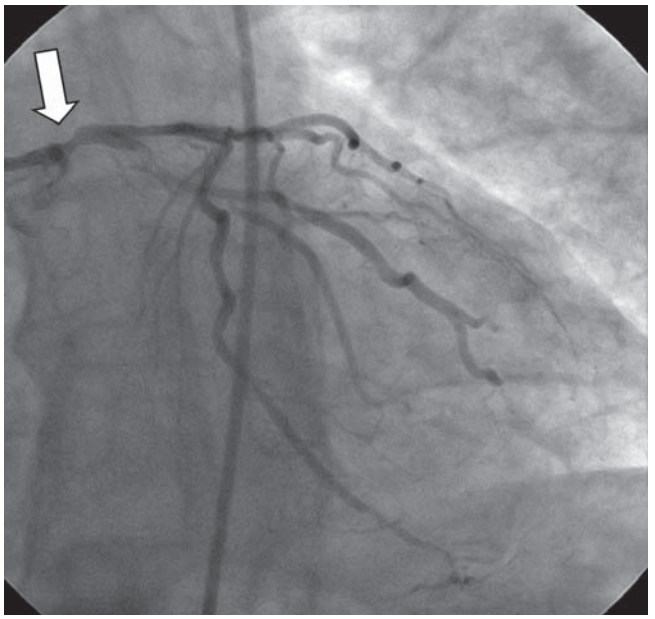
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Morfologia | WBC<br>10.5 K/ul | RBC<br>4.29 M/ul | HGB<br>11.7 g/dl | HCT<br>38.5 % | PLT<br>186 K/ul |
| Koagulologia | czas protr.<br>16.8 s | wsk. protr.<br>80 % | INR<br>1.3 | Fibrynogen<br>320 mg/dl | APTT<br>26 s |



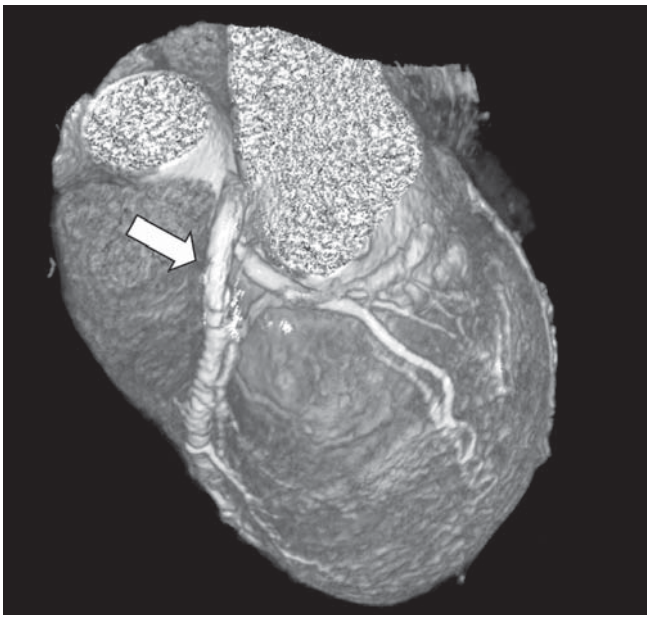
***Rycina 1A.*** *Przewlekły krwiak podtwardówkowy nad lewą półkulą mózgu o grubości do 28 mm z efektem masy i przesunięciem lini środkowej o 12 mm.*

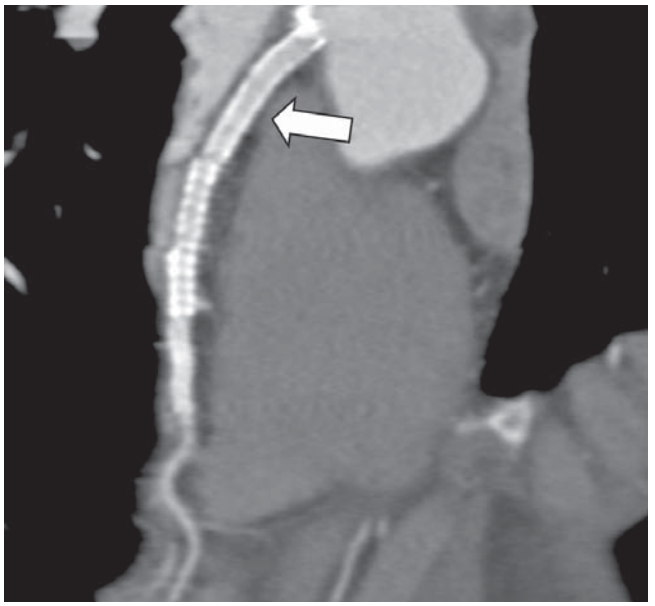


***Rycina 1B.*** *Obraz TK głowy w 5 dobie po wykonanej trepanopunkcji.*

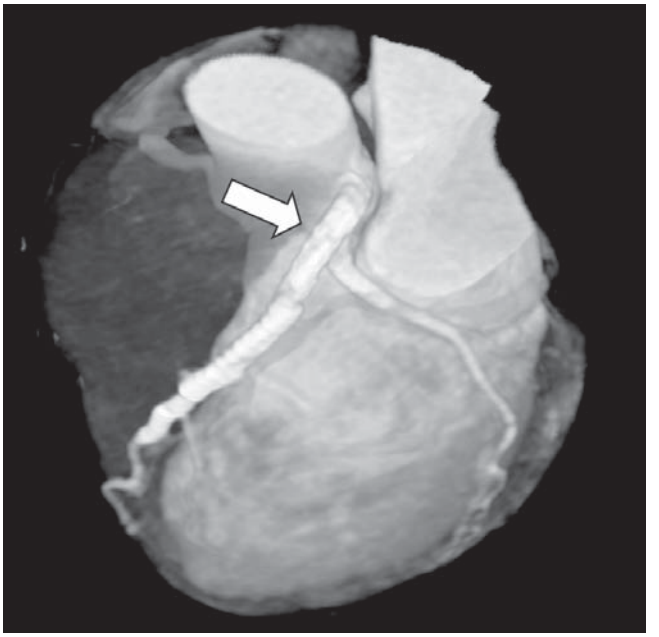


***Rycina 2A.*** *Zwężenie pnia LTW, koronarografia.*





***Rycina 2C.*** *Stent w pniu lewej tętnicy wieńcowej, obraz 2d angio-CT.*



***Rycina 2B i 2D.*** *Stent w pniu lewej tętnicy wieńcowej, obraz 3d angio-CT.*

utrzymano przez 3 doby. W 7 dobie po operacji pacjent w stanie ogólnym dobrym, bez ubytkowych objawów neurologicznych został wypisany do domu.

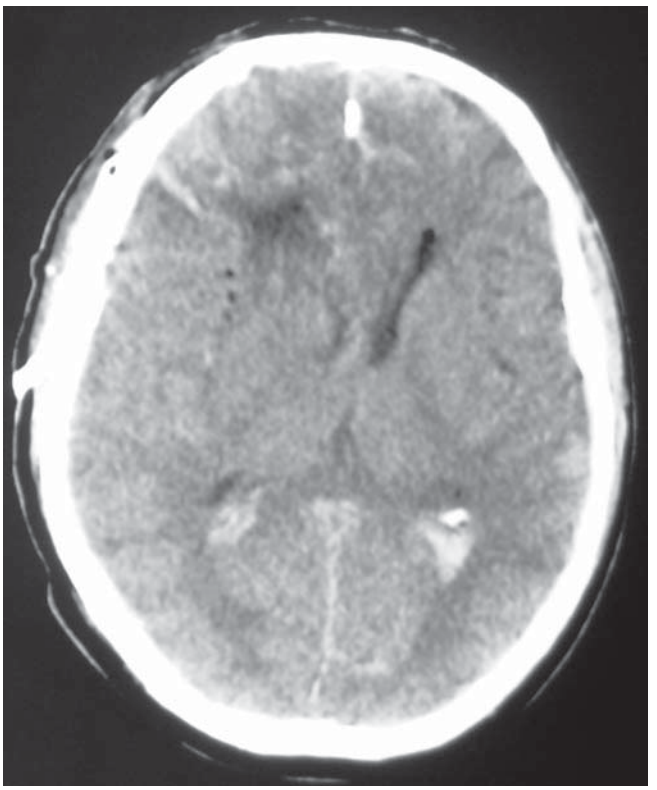
**Przypadek II**

Pacjentka M.W., lat 73, przekazana do Kliniki Neurochirurgii z Kliniki Kardiologii z powodu samoistnego krwiaka śródmózgowego rozpoznanego na podstawie KT głowy wykonanego w dniu 27.06.2006 (ryc. 3). Do Kliniki Kardiologii chora została przyjęta wcześniej z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej. Wykonano tam zabieg angioplastyki wieńcowej z implantacją stentu metalowego do gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej. Chora jako profilaktykę przeciwpłytkową otrzymywała klopidogrel 75 mg/dobę oraz kwas acetylosalicylowy 75 mg/dobę. W pierwszych 2 dobach po zabiegu angioplastyki hospitalizacja przebiegała bez powikłań. Rozpoczęto rehabilitację ruchową. W trzeciej dobie doszło do nagłego pogorszenia stanu klinicznego chorej. Pacjentka straciła przytomność, została zaintubowana (z oddechem własnym), w skali GCS

**Tabela 2.**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Morfologia | WBC | RBC | HGB | HCT | PLT |
| | 13.0 K/ul | 3.83 M/ul | 11.7 g/dl | 34.5 % | 167 K/ul |
| Koagulologia | czas protr. | wsk. protr. | INR | Fibrynogen | APTT |
| | 12.8 s | 102 % | 0.98 | 454 mg/dl | 35 s |

***Rycina 3A.*** *krwiak śródmózgowy okolicy czołowo- ciemieniowej prawej z efektem masy.*



***Rycina 3B.*** *obraz KT głowy w 4 dobie po usunięciu krwiaka śródmózgowego.*

oceniono jej stan na 8 punktów. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono odchyleń od normy, tab. 2.

Ze względu na pobierane leki przeciwpłytkowe i pilność wykonania operacji neurochirurgicznej pacjentce przetoczono 500ml koncentratu krwinek płytkowych. Wykonano kraniotomię w okolicy czołowej prawej, krwiak usunięto. Hemostazę loży po usuniętym krwiaku uzyskano za pomocą mikrokoagulacji i surgicelu. Następnie ze względu na możliwość nawrotowego krwawienia w loży po usuniętym krwiaku założono sączek. Po operacji kontynuowano leczenie klopidogrelem oraz aspiryną. Stan kliniczny pacjentki uległ poprawie. W 7 dobie po operacji chora odzyskała przytomność, z zachowanym kontaktem słownym. Obserwowano ustępujący niedowład lewych kończyn - w skali Loveta 4 pkt.

## Omówienie

W chwili obecnej większość zabiegów przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PTCA) kończy się implantacją stentu. Wykazano, że użycie stentów wiąże się z mniejszym odsetkiem restenozy – zmniejszenie nawet o 50% w porównaniu z angioplastyką balonową w wypadku stentów metalowych (badania BENESTENT I i II, STRESS) (24) oraz nawet o 70% mniej dla stentów pokrywanych lekiem (badania SIRUS, RAVEL) (18). Pierwotna angioplastyka z implantacją stentu jest również skuteczniejszą terapią w leczeniu zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) w porównaniu z fibrynolizą (w 3 do 12 godz. od początku bólu) oraz angioplastyką balonową (badania PAMI Stent, CADILLAC, DANAMI, C-PORT) (1, 29). Użycie stentów w dużym stopniu zmniejszyło występowanie powikłania jakim jest rozwarstwienie ściany tętnicy wieńcowej. Angioplastyka wieńcowa zwiększa również komfort życia u chorych ze stabilną dławicą piersiową (zmniejszenie dolegliwości dławicowych) natomiast nie wpływa istotnie na długoterminową przeżywalność, częstość zawału serca i liczbę hospitalizacji z powodu ostrych zespołów wieńcowych w porównaniu z optymalnym leczeniem zachowawczym u tej grupy pacjentów (badanie COURAGE) (2).

Zastosowanie podwójnej terapii przeciwpłytkowej (aspiryna + tienopirydyna) po implantacji stentów metalowych wiąże się ze znacznym zmniejszeniem powikłań sercowo-naczyniowych (MACE- major adverse cardiac events) takich jak zgon, zawał serca, konieczność ponownej rewaskularyzacji w porównaniu z zastosowaniem jedynie aspiryny lub w zestawieniu z doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi (badania ISAR, FANTASTIC, STARS, MATTIS) (18). Dodatkowo użycie tienopirydyny w połączeniu z aspiryną przez okres do 1 roku po zawale serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) zmniejsza ilość niedokrwiennych incydentów sercowo-naczyniowych i jest rekomendowane zarówno przez amerykańskie jak i europejskie towarzystwa kardiologiczne (3, 24). Wykazano również skuteczność tienopirydyn użytych w zawale z uniesieniem odcinka ST (badania CLARITY, PCI-CLARITY, COMMIT) (6).

W chwili obecnej na rynku dostępne są dwa leki z grupy tienopirydyn – tiklopidyna oraz klopidogrel. Są to antagoniści receptora adenozynodifosforanowego (ADP) – hamują one aktywację i agregację płytek wywołaną przez ADP. Stopień zahamowania jest uzależniony od dawki. Tikopidyna (preparaty: Aclotin, Apo-Clodin, Iclopid, Ifapidin, Tcilid i Ticlo) zaczyna działać po ok. 24-48 godz., silniejsze działanie występuje po 24-48 godz., maksymalne w 3-5 dobie. Po odstawieniu tiklopidyny jej aktywność utrzymuje się jeszcze przez 3 dni a funkcja płytek powraca po około 10 dniach.

Klopidogrel (preparaty: Plavix, Areplex, Zyllt) działa znacznie szybciej i maksymalne stężenie osiąga już po godzinie od podania. Jeżeli zastosujemy dawkę nasycającą 600mg (tak jak jest to rekomendowane w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST z zamiarem wykonania PCI) efekt ten osiągamy dużo szybciej. Po odstawieniu klopidogrelu funkcja płytek wraca do normy w ciągu 5 dni. Nie wykazano przewagi żadnego z leków jeśli chodzi o skuteczność hamowania płytek. Klopidogrel działa znacznie szybciej i ma mniej efektów ubocznych. Tiklopidyna może rzadko wywoływać neutropenię (2%), sporadycznie zakrzepową plamicę małopłytkową stąd też zalecenie kontrolowania morfologii krwi co 2-3 tyg. przez pierwsze 3 miesiące pobierania tego leku. Cena preparatów klopidogrelu na polskim rynku ponad pięciokrotnie przewyższa cenę preparatów tiklopidyny, do niedawna różnica ta była jeszcze wyższa.

Trzecią grupę leków przeciwpłytkowych stanowią blokery receptora glikoproteiny GP IIb/IIIa, uniemożliwiają one łączenie się fibrynogenu i czynnika von Willebranda z receptorami ADP. W chwili obecnej są one właściwie stosowane jedynie w ostrych zespołach wieńcowych, w okresie okołozawałowym. Dostępne na rynku preparaty to abciximab (Reo-Pro), triofiban (Aggrastat) oraz eptifibatid (Integrilin).

Głównym powikłaniem wynikającym z przedwczesnego zaprzestania leczenia przeciwpłytkowego jest zakrzepica w stencie, która w większości przypadków prowadzi do zawału serca lub zgonu.

W wypadku stentów pokrywanych (DES), które z racji na swój mechanizm działania oraz ich zastosowanie w „trudniejszych" zmianach (dłuższe zwężenia, węższe naczynia, bifurkacje, zwężenia ostialne) oraz w grupie chorych o większym ryzyku restenozy (cukrzyca), może występować zjawisko opóźnionej endotelizacji (pokrycia stentu śródbłonkiem naczyniowym), zlokalizowanych reakcji alergicznych (27, 29) i późnej zakrzepicy. Stąd w chwili obecnej po implantacji stentów pokrywanych zaleca się stosowanie podwójnej terapii przeciwpłytkowej przez minimum 1 rok (24).

Zakrzepica w stencie najczęściej występuje w ciągu pierwszego miesiąca po implantacji i jeśli dojdzie do niej w tym przedziale czasowym nazywana jest podostrą. Jednak w ostatnim czasie odnotowano dużą liczbę przypadków „późnej" zakrzepicy w wypadku implantacji stentów pokrywanych. Może ona mieć miejsce w parę miesięcy lub nawet lat po wszczepieniu stentu (25).

W erze podwójnej terapii przeciwpłytkowej zjawisko podostrej zakrzepicy obserwuje się w około 1% przypadków (19, 20). W przypadku stentów pokrywanych okres wystąpienia zakrzepicy wydaje się być przesunięty w czasie. Zjawisko późnej (1-12 mies.) zakrzepicy występowało u 0,19% pacjentów w dużym rejestrze chorych z implantowanym DES (29). Predykatorami późnej zakrzepicy była mała średnica naczynia, zmiany mnogie, długie stenty, zachodzące na siebie stenty, zmiany ostialne oraz w obrębie bifurkacji, wcześniejsza brachyterapia, suboptymalny rezultat zabiegu, niska frakcja wyrzutowa, starszy wiek, cukrzyca, niewydolność nerek, ostry zespół wieńcowy i przedwczesne odstawienie terapii przeciwpłytkowej (27, 9). Pełen wymiar problemu nie jest jednoznacznie udokumentowany dlatego niezbędne są kolejne badania ze stentami pokrywanymi uwzględniające dłuższy okres follow-up, większą liczbę chorych oraz definiujące zakrzepice w stencie jako punkt końcowy.

Przedwczesne zaprzestanie pobierania tienopirydyny wiąże się ze znacząco zwiększonym ryzykiem zakrzepicy w stencie. W dużym badaniu obserwacyjnym u chorych z implantowanym DES zakrzepica w stencie miała miejsce u 29% chorych, u których zbyt szybko odstawiono tienopirydynę (30). W jednoośrodkowym badaniu z udziałem 652 pacjentów przedwczesne odstawienie klopidogrelu wiązało się z ok. 30-krotnym zwiększeniem ryzyka zakrzepicy w stencie (13).

W rejestrze PREMIER (25) z udziałem 500 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, leczonym z implantacją stentu pokrywanego, śmiertelność w ciągu kolejnych 11 miesięcy u chorych, którzy zaprzestali pobierania tienopirydyny wynosiła 7,5% w porównaniu z 0,7% u tych pacjentów, którzy ciągle pobierali dwa leki przeciwpłytkowe. W badaniu przeprowadzonym przez Pfisterer i wsp. (20) 746 pacjentów zrandomizowano do 2 grup: z implantacją stentu pokrywanego bądź metalowego. Wszyscy pacjenci otrzymywali podwójną terapię przeciwpłytkową przez

okres 6 miesięcy, po którym odstawiono tienopirydynę. Po 30 dniach ilość zgonów i zawału serca była mniejsza w grupie DES ale po odstawieniu tienopirydyny częstość późnej zakrzepicy, zgonów i zawału serca była większa w grupie DES (4,9% vs 1,3%).

Dostępne są również opisy zakrzepicy w stencie, związane z odstawieniem leczenia przeciwpłytkowego w związku z operacjami niekardiochirurgicznymi, u chorych, którzy w ostatnim czasie byli poddani zabiegowi PTCA z implantacją stentu (9). Klauza i wsp. (14) zbadał 40 chorych, którzy mieli zabieg chirurgiczny w ciągu 6 tyg. od implantacji stentu metalowego. Siedmiu z nich miało zawał serca, z czego sześciu zmarło. Zakrzepica w stencie była przypuszczalną przyczyną wszystkich 7 zawałów. W 5 na 7 przypadkach tienopirydyna (tiklopidyna) była odstawiona przed operacją.

Oczywiście podwójna terapia przeciwpłytkowa niesie ze sobą zwiększone ryzyko krwawień. Badania randomizowane z udziałem chorych przyjmujących 2 leki przeciwpłytkowe przez okres do 28 miesięcy wykazały zwiększenie ryzyka krwawienia w porównaniu do chorych przyjmujących jedynie aspirynę z 0,4% do 1% (7). Niektóre procedury wiążą się z mniejszym ryzykiem krwawień np. zabiegi dentystyczne (28). Dlatego nie ma wskazań do przerwania podwójnej terapii przeciwpłytkowej u chorych poddawanych zabiegom dentystycznym. Odnotowano zwiększony odsetek krwawień u chorych poddawanych operacjom niekardiochirurgicznym (chirurgia ogólna, urologiczna, ginekologiczna) i przyjmujących aspirynę (11, 17). Jedno badanie z kolei wykazało, że chorzy, którzy przyjmowali aspirynę i musieli być poddani pilnej operacji chirurgicznej (chirurgia ogólna) nie mieli zwiększonego ryzyka powikłań krwotocznych (9). Autorzy amerykańscy analizujący to zagadnienie stwierdzili, że monoterapia aspiryną nie musi być rutynowo przerwana przed wszystkimi niekardiochirurgicznymi zabiegami operacyjnymi. Burger i wsp. (4), po analizie literatury, porównując ryzyko krawienia związane z aspiryną i ryzyko jej odstawienia stwierdzili, że może ona zwiększać ryzyko krwawienia operacyjnego (relatywne ryzyko 1,5) ale nie zwiększa ona nasilenia samego krwawienia ani okołooperacyjnej śmiertelności związanej z powikłaniami krwotocznymi. Możliwe wyjątki to jednak operacje neurochirurgiczne i prostatektomia. Zaleca on aby aspirynę odstawiać jedynie w wypadku gdy ryzyko krwawienia jest porównywalne bądź większe od ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych wynikających z odstawienia kwasu acetylosalicylowego.

W wypadku operacji kardiochirurgicznych przyjmowanie aspiryny wiąże się ze zwiększeniem ryzyka utraty krwi i konieczności reoperacji ale nie zwiększa całkowitej śmiertelności. Wpływa natomiast korzystnie na utrzymanie drożności żylnych pomostów aortalno-wieńcowych. Amerykańskie towarzystwa kardiologiczne zalecają kontynuację leczenia aspiryną w czasie CABG, jeśli pacjent już ją pobierał oraz włączenie aspiryny w ciągu 48 godz. od zabiegu. W wypadku przyjmowania klopidogrelu Hongo i wsp. (12) wykazali istotnie zwiększone ryzyko krwawień u chorych poddanych CABG. W badaniu CURE (30) u pacjentów, którzy mieli odstawiony klopidogrel na mniej niż 5 dni przed zabiegiem istotnie zwiększyło się ryzyko poważnych krwawień (9,6% vs 6,3%) ale nie wykazano istotnie statystycznie różnicy w śmiertelności okołooperacyjnej. Zgodnie z zaleceniami American Heart Association/ American College of Cardiology (AHA/ACC) terapię klopidogrelem należy przerwać na 5-7 dni przed elektywną operacją kardiochirurgiczną (5).

W przypadku operacji pilnych nie ma dużych możliwości przywrócenia funkcji płytek krwi zablokowanych przez leki, dlatego niektórzy autorzy zalecają przetoczenia koncentratu płytek krwi jeżeli inne sposoby mające na celu przywrócenie hemostazy zawiodły, nawet jeśli liczba płytek jest prawidłowa. Nie ma obecnie danych czy przetoczone płytki „opierają" się działaniu krążącego już w organizmie klopidogrelu i jak mogą wpływać na zjawisko zakrzepicy w stencie. W celu zatrzymania krwawienia u pacjentów przyjmujących podwójną terapię przeciwpłytkową i poddawanych zabiegowi CABG proponuje się również użycie aprotyniny, kwasu aminokapronowego lub tranksemowego. Aprotynina może się wiązać ze zwiększeniem ryzyka niewydolności nerek, udaru czy encefalopatii (16).

W chwili obecnej zaleca się aby w wypadku konieczności odstawienia tienopirydyny, w związku ze zbyt dużym ryzykiem krwawienia podczas zabiegu operacyjnego, nie przerywać terapii aspiryną tak, aby zminimalizować ryzyko zakrzepicy w stencie. Tienopirydynę należy włączyć tak szybko jak to możliwe. Idealnie jeżeli operację można odroczyć do czasu zakończenia podwójnego leczenia przeciwpłytkowego.

W opisywanych powyżej przypadkach pacjenci należeli do grupy bardzo dużego ryzyka zakrzepicy w stencie. Wykrzepianie w obrębie pnia lewej tętnicy wieńcowej z bardzo dużym prawdopodobieństwem zakończyłoby się zgonem. Operatorzy mimo dużego ryzyka krwawienia pomyślnie przeprowadzili zabieg neurochirurgiczny unikając zarówno powikłań krwotocznych jak i sercowo-naczyniowych. Terapia przeciwpłytkowa u chorych z implantowanymi stentami, przed ich całkowitą endotelizacją oraz koniecznością przeprowadzenia operacji neurochirurgicznej jest z pewnością zagadnieniem problematycznym. Trudno w najbliższym czasie spodziewać się powstania jednoznacznych zaleceń w tej kwestii. Pewne zmiany może przynieść wprowadzenie nowych leków przeciwpłytkowych (np. Prasugrel), które będą miały większą zdolność hamowania płytek i szybszy czas działania, lecz niekoniecznie większe ryzyko krwawień okołooperacyjnych. Obecnie najrozsądniejszą wydaje się być analiza każdego przypadku. Dokładny wywiad obejmujący rodzaj i datę implantowanego stentu, charakterystykę leczonych zmian, rodzaj i długość terapii przeciwpłytkowej, współistnienie dodatkowych schorzeń. Wiedza i doświadczenie operatora

mogą być kluczem do sukcesu w operacjach neurochirurgicznych u tej specyficznej grupy chorych.

## Wnioski

Pacjenci po zabiegu angioplastyki wieńcowej z wszczepieniem stentów, zwłaszcza pokrywanych, wymagają długotrwałej, podwójnej terapii przeciwpłytkowej. Może się to wiązać ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych u chorych poddawanych operacjom neurochirurgicznym. Ze względu na duże zagrożenie zakrzepicą w stencie całkowite odstawienie leków przeciwpłytkowych nie jest zalecane. Możliwe jest bezpieczne przeprowadzenie operacji neurochirurgicznej bez przerywania leczenia przeciwpłytkowego.

## Piśmiennictwo


1. *Aversano T., Aversano L.T., Passamani E. i wsp.:* Thrombolytic therapy as primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: a randomized controlled trial. JAMA 2002, 287, 1943-1951
2. *Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. i wsp.:* Design and rationale of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation. Am. Heart J. 2006, 151, 1173-1139
3. *Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. i wsp.:* Guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 2002, 40, 1366-1374
4. *Burger W., Chemnitius J.M., Kneissl G.D., Rucker G.:* Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention: cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation: review and meta-analysis. J. Intern. Med. 2005, 257, 399-414
5. *Cannon C.P., Mehta S.R., Aranki S.F.:* Balancing the benefit and risk of oral antiplatelet agents in coronary artery bypass surgery. Ann. Thorac. Surg. 2005, 80, 768-779
6. *Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. i wsp.:* Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction. Lancet 2005, 366, 1607-1621
7. *Eikelboom J.W., Hirsh J.:* Bleeding and management of bleeding. Eur. Heart J. 2006, 8, 38-44
8. *Eisenstein E.L., Anstrom K.J., Kong D.F. i wsp.:* Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. JAMA 2006, 5, 1-10
9. *Ferraris V.A., Swanson E.:* Aspirin usage and perioperative blood loss in patients undergoing unexpected operations. Surg. Gynecol. Obstet. 1983, 156, 439-442
10. *Greenberg S.M., Eckman M.H., Rosand J. i wsp.:* Singer and Analysis Can Patients Be Anticoagulated After Intracerebral Hemorrhage?: A Decision. Stroke 2003, 34, 1710-1716
11. *Harder S., Klinkhardt U., Alvarez J.M.:* Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. Clin. Pharmacokinet 2004, 43, 963-981
12. *Hongo R.H., Ley J., Dick S.E., Yee R.R.:* The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. J. Am. Coll. Cardiol. 2002, 40, 231-237
13. *Jeremias A., Sylvia B., Bridges J. i wsp.:* Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. Circulation 2004, 109, 1930-1932
14. *Kaluza G.L., Joseph J., Lee J.R., Raizner M.E., Raizner A.E.:* Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. J. Am. Coll. Cardiol. 2000, 35, 1288-1294
15. *Lecompte T., Hardy J.F.:* Antiplatelet agents and perioperative bleeding. Can. J. Anesth. 2006, 103-112
16. *Mangano D.T., Tudor I.C., Dietzel C.:* The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. N. Engl. J Med. 2006, 353-365
17. *Merritt J.C., Bhatt D.L.:* The efficacy and safety of perioperative antiplatelet therapy. J. Thromb. 2004, 17, 21-7
18. *Morice M.C., Serruys P.W., Sousa J.E. i wsp.:* Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. N. Engl. J. Med. 2002, 346, 1773-1780
19. *Ong A.T., McFadden E.P., Regar E. i wsp.:* Late angiographic stent thrombosis events with drug-eluting stents. J. Am. Coll. Cardiol. 2005, 45, 2088-2092
20. *Pfisterer M., Brunner-LaRocca H.P. i wsp.:* Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents. J. Am. Coll. Cardiol. 2006, 48, 2584-2591
21. *Powner J.D., Hartwell E.A., Hoots W.K.:* Counteracting the effects of anticoagulants and antiplatelet agents during neurosurgical emergencies. Neurosurgery 2005, 57, 823-821
22. *Quinones-Hinojosa, Gulati M., Singh V., Lawton M.T.:* Spontaneous intracerebral hemorrhage due to coagulation disorders. Neurosurg. Focus 2003, 15, 71-85
23. *Serruys P.W., Kayl. P., Disco C., Deshpande, N. V., de Feyter, P. J.:* Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six months. J. Am. Coll. Cardiol. 1999, 34, 1067-1074
24. *Smith S.C., Allen J., Blair S.N. i wsp.:* AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease. Circulation 2006,113, 2363-2372
25. *Spertus J.A., Kettelkamp R., Vance C. i wsp.:* Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement. Circulation 2006, 113, 2803-2809
26. *Stone G.W., Brodie B.R., Griffin J.J. i wsp.:* Clinical and angiographic follow-up after primary stenting in acute myocardial infarction: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Stent. Circulation 1999, 99, 1548-1554
27. *Urban P., Gershlick A.H., Guagliumi G. i wsp.:* Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. Circulation 2006, 113, 1434-1441
28. *Valerin M.A., Brennan M.T., Noll J.L. i wsp.:* Relationship between aspirin use and postoperative bleeding from dental extractions in a healthy population. Oral Radiol. Endod. 2006, 45, 102-326
29. *Virmani R., Guagliumi G., Farb A. i wsp.:* Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? Circulation 2004, 109, 701-705
30. *Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., Chrolavicius S., Tognoni G., Fox K.K.:* Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N. Engl. J. Med. 2001, 345, 494-502



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

# Zespół Chiari typ II. Opis przypadku.

## Chiari II syndrome. Case report.

Krzysztof Strzyżewski, Krzysztof Jarmusz, Katarzyna Nowakowska

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

**Streszczenie**

Przepukliny oponowo-rdzeniowe w około 100% przypadków współistnieją z zespołem Chiariego typ II. Ciasnota w tylnym dole czaszki powoduje, że objawy nadciśnienia wewnątrzczaszkowego spowodowane niesprawnością układu zastawkowego założonego do wodogłowia nadnamiotowego narastają, szybko i dramatycznie. Opisujemy przypadek 18-miesięcznego chłopca, u którego, pomimo przywrócenia skutecznego drenażu wodogłowia, objawy neurologiczne cofnęły się dopiero po dekompresji tylnego dołu czaszki.

**Summary**

Meningomyelocoele in about 100% cases coexists with Chiari type II malformation. Symptoms of shunt malfunction in this children can rise very fast and dramatically because of limited compensative spaces in the posterior fossa. We present the history of treatment of the 18-month – young boy. There was no recovery of intracranial hypertension symptoms despite efficient shunt revision. They disappeared after operative decompression of the posterior fossa.

**Słowa kluczowe:** wodogłowie, zespół Chiariego, przepuklina oponowo-rdzeniowa

**Key words:** hydrocephalus, Chiari syndrome, meningomyelocoele

**Wstęp**

Niesprawność układu zastawkowego w leczeniu wodogłowia, w różnym czasie może doprowadzić do objawów klinowania i wpłynąć zdecydowanie na możliwości rozwojowe leczonych dzieci. Konieczne jest podejmowanie szybkiej decyzji o przywróceniu drożności układu zastawkowego (1, 7, 9). Dzieci z wodogłowiem i wadami dysraficznymi stanowią grupę, w której stosunki ciśnieniowo – objętościowe w jamach czaszki mogą być zaburzone w szczególny sposób (8).

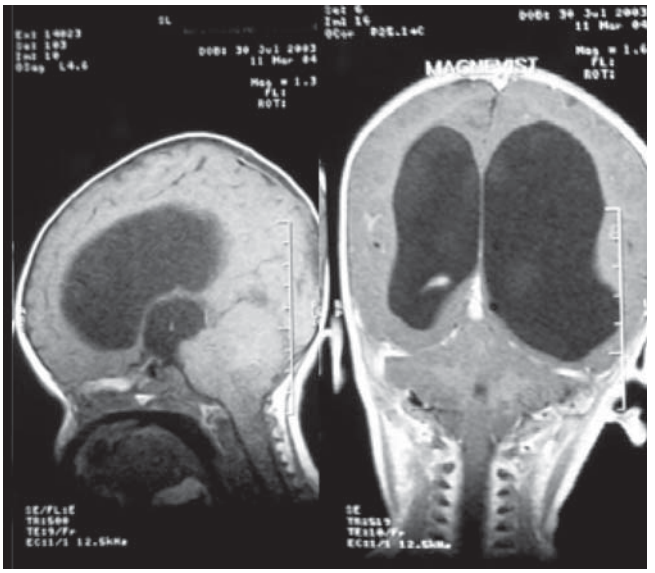
**Cel pracy**

Przedstawiamy przypadek dziecka po operacji przepukliny oponowo-rdzeniowej z wodogłowiem, u którego objawy ucisku na pień mózgu z niewydolnością oddechową pojawiły się niezwykle wcześnie, w około dwie godziny po pierwszych objawach niesprawności przecieku.

**Opis przypadku**

Osiemnastomiesięcznego chłopca operowano w pierwszej dobie życia z powodu przepukliny rdzeniowej w odcinku lędźwiowym. Do aktywnego wodogłowia równocześnie założono układ zastawkowy. Do czasu ponownego przyjęcia do Oddziału dziecko było w dobrym stanie z obwodem głowy wg skali centylowej w granicach 97 centyla. Objawy niesprawności układu zastawkowego w postaci senności, sztywności karku i dysfagii pojawiły się rano i narastały bardzo szybko. Komora testowa zastawki wypełniała się w ciągu 3 sek. Tętno na tętnicy promieniowej wynosiło 120/min. Do szpitala rodzice zgłosili się po 90 minutach od pojawienia się powyższych objawów. W ok. 30 minut po przyjęciu pojawił się bezdech wymagający zaintubowania i prowadzenia oddechu zastępczego. W wykonanym badaniu KT i poźniej MR układ komorowy poszerzony, koniec drenu w okolicy splotu naczyniastego, tylny dół o zmniejszonej pojemności – objawy zespołu Chiariego (ryc. 1). Wykonano rewizję układu zastawkowego stwierdzając koniec drenu komorowego zamknięty przez splot naczyniasty. Z powodu krwawienia do układu komorowego usunięto układ zastawkowy i założono drenaż zewnętrzny.

Pomimo niskiego ciśnienia drenażu, 8 cm $H_20$, stan chłopca nie poprawiał się. Po siedmiu dniach, po ustaniu krwawienia do układu komorowego, założono ponownie układ zastawkowy średniociśnieniowy, komorowo – otrzewnowy, co również nie poprawiło stanu dziecka. Cały czas wymagał oddechu zastępczego, mimo że układ komorowy wyraźnie się zwęził i pojawiło się światło IV komory w KT, co świadczyło o skuteczności przecieku (ryc. 2). Kierując się badaniem MR, na którym uwidocz-



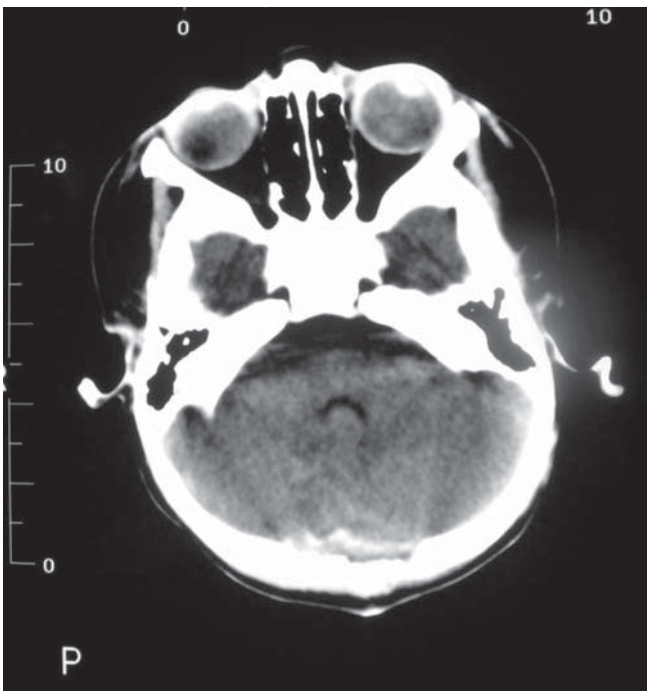
***Rycina 1.*** *Badanie MR w obrazie T1 - objawy ucisku pnia mózgu. Asymetryczne poszerzenie układu komorowego. Przestrzenie namózgowe zaciśnięte. Tylny dół czaszki wypełniony przez móżdżek i pień mózgu. Niewidoczne zbiorniki pajęczynówki.*

niono objawy skrajnej ciasnoty w tylnym dole czaszki, wykonano jego dekompresję, zdejmując łuskę kości potylicznej z tylną krawędzią otworu potylicznego wielkiego i poszerzając worek oponowy łatą poliuretanową. Po trzech dniach powrócił sprawny własny oddech, dziecko rozintubowano. Wypisany do domu po następnych siedmiu dniach z zaznaczoną spastycznością górnych kończyn, sprawnym odruchem połykania i kaszlu.

## Omówienie

Częstość współistnienia zespołu Chiariego z wadami dysraficznymi ocenia się na 92% - 100% (3). Wszystkie dzieci obarczone tą wadą powinny mieć wykonane badanie obrazujące rozległość wady, w tym struktury tylnego dołu czaszki (2). U 5% - 25% z nich mogą w przyszłości pojawić się objawy ciasnoty z uciskiem na pień mózgu w skrajnej postaci tej wady (3, 5).

Zespół Chiariego typ II i III stwarza szczególne warunki ciśnieniowo-objętościowe w tylnym dole czaszki (3, 4, 8). Niewielkie rezerwy objętościowe szybko się wyczerpują w warunkach wzrostu ciśnienia w nadnamiotowym układzie komorowym. Na narastanie objawów ucisku na pień mózgu znaczenie ma miejsce niedrożności w drogach odpływu płynu mózgowo-rdzeniowego. Niedrożność wodociągu mózgu opóźnia pojawienie się objawów uciskowych. W wypadku niedrożności otworów IV komory podwyższenie ciśnienia w nadnamiotowym układzie komorowym łatwo przenosi się na IV komorę mózgu i tylny dół czaszki (4, 6).




***Rycina 2.*** *Badanie KT. Zwężenie układu komorowego po założeniu drugiego przecieku. Widoczna czwarta komora.*

Powyższe okoliczności tłumaczą tak gwałtowne objawy niesprawności układu zastawkowego w opisywanym przez nas przypadku. Dla odwrócenia objawów ucisku na pień mózgu nie wystarczy obniżenie ciśnienia w układzie komorowym przez sprawnie działający przeciek. Poprawę można uzyskać po powiększeniu pojemności tylnego dołu czaszki (4, 5, 8).

## Posumowanie

Objawy niesprawności układów zastawkowych u dzieci z wodogłowiem współistniejącym z przepuklinami oponowo-rdzeniowymi zależą od zmniejszenia rezerwy objętościowej w tylnym dole czaszki spowodowanej zespołem Chiariego.

## Piśmiennictwo


1. *Caldarelli M., Di Rocco C., La Marca F.:* Shunt complications in the first postoperative year in children with myelomeningocoele. Childs Nerv. Syst. 1996, 12, 748-758
2. *Chopra S., Gulati M.S., Paul S.B. i wsp.:* MR spectrum in spinal dysraphism. Eur. Radiol. 2001, 11, 497-505
3. *Detrait E., Goerge T.M., Etchevers H.C. i wsp.:* Human tube defects: Developmental biology, epidemiology, and genetics. Neurotoxicology and Teratology 2005, 27, 515-524
4. *Haeberle J., Huelskamp G., Harms E. i wsp.:* Cervical encephalocoele in a newborn – Chiari III malformation. Case report and review of the literature. Child's Nerv. Syst. 2002, 17, 3737-375
5. *Iskandar B.J., Oakes J.:* Chiari malformations. w Principles and practice in pediatric neurosurgery. Albright A., Pollack I.F., Adelson P.D., Thieme Verlag, New York, Stuttgart 1999, 165-189
6. *Jones R.F.C., Ayer J.G.J., Stening W.A.:* Hydromyelia and Chiari malformation in children and adolescences. J. Cli. Neuroscience 1996, 3, 34-45
7. *Liptak G.S., Bolander H.M., Langworthy K.:* Screening for ventricular shunt function in children with hydrocephalus secondary to meningomyelocoele. Pediatr. Neurosurg. 2001, 34, 281-285
8. *McLone D.,G.:* The Chiari II malformation: cause and impact. Child's Nerv. Syst. 2003, 19, 540-550
9. *Tuli S., Drake J., Lamberti–Pasculli M.:* Long-term outcome of hydrocephalus management in myelomeningocoeles. Child's Nerv. Syst. 2003, 19, 286-291



**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

# Zespół szczelinowatych komór. Opis przypadku

## Slit ventricle syndrome. Case report.

Krzysztof Jarmusz, Katarzyna Nowakowska, Krzysztof Strzyżewski

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

**Streszczenie**

Autorzy przedstawiają przypadek dziewczynki z wodogłowiem leczonym układem zastawkowym, u której z powodu zespołu szczelinowatych komór wykonano 6 zabiegów rewizji przecieku. Na podstawie analizy przebiegu licznych hospitalizacji i wyników badań obrazowych autorzy dyskutują prawdopodobny patomechanizm zespołu.

**Summary**

Six ventricular catheter revisions due to slit ventricular system were performed in the girl with shunted hydrocephalus. The authors discuss probable pathomechanism of this syndrome based on the clinical and radiological data.

**Słowa kluczowe:** wodogłowie, zastawka, zespół szczelinowatych komór

**Key words:** hydrocephalus, shunt, slit ventricle syndrom

### Wstęp

Leczenie wodogłowia układami zastawkowymi wiąże się z licznymi powikłaniami. Jednym z nich jest zespół szczelinowatych komór powszechnie wiązany z nadmiernym drenażem płynu mózgowo – rdzeniowego przez przeciek (3). W niektórych przypadkach przewlekła opieka nad pacjentem z tym zespołem wiąże się z licznymi hospitalizacjami i wielokrotnymi zabiegami rewizji układu zastawkowego.

### Opis przypadku

Jedenastomiesięczną dziewczynkę K.K. po raz pierwszy hospitalizowano w październiku 1991 r. z rozpoznaniem: „Wodogłowie wrodzone. Achondroplazja". Obwód głowy pacjentki wynosił 51,7 cm. W wykonanej po przyjęciu ultrasonografii przezciemiączkowej stwierdzono poszerzenie układu komorowego. Szerokość prawej komory bocznej wynosiła 3,1 cm, lewej 2,1 cm a trzeciej - 1,6 cm. Wykonano zabieg wszczepienia układu zastawkowego Pudenza komorowo-otrzewnowego po stronie prawej. Ciśnienie śródkomorowe wynosiło 200 mm słupa wody.

Kolejna hospitalizacja miała miejsce w maju 1995 r. z powodu bólów głowy, wymiotów, apatii i senności. W badaniu KT głowy stwierdzono stosunkowo wąski układ komorowy (ryc. 1). Końcówka drenu obwodowego zastawki znajdowała się w trzonie prawej komory bocznej. Wobec wątpliwości diagnostycznych nakłuto zastawkę – stwierdzono bardzo niskie ciśnienie płynu mózgowo - rdzeniowego. Po nawodnieniu dolegliwości ustąpiły. Pacjentkę zwolniono do domu do dalszej obserwacji w warunkach ambulatoryjnych.

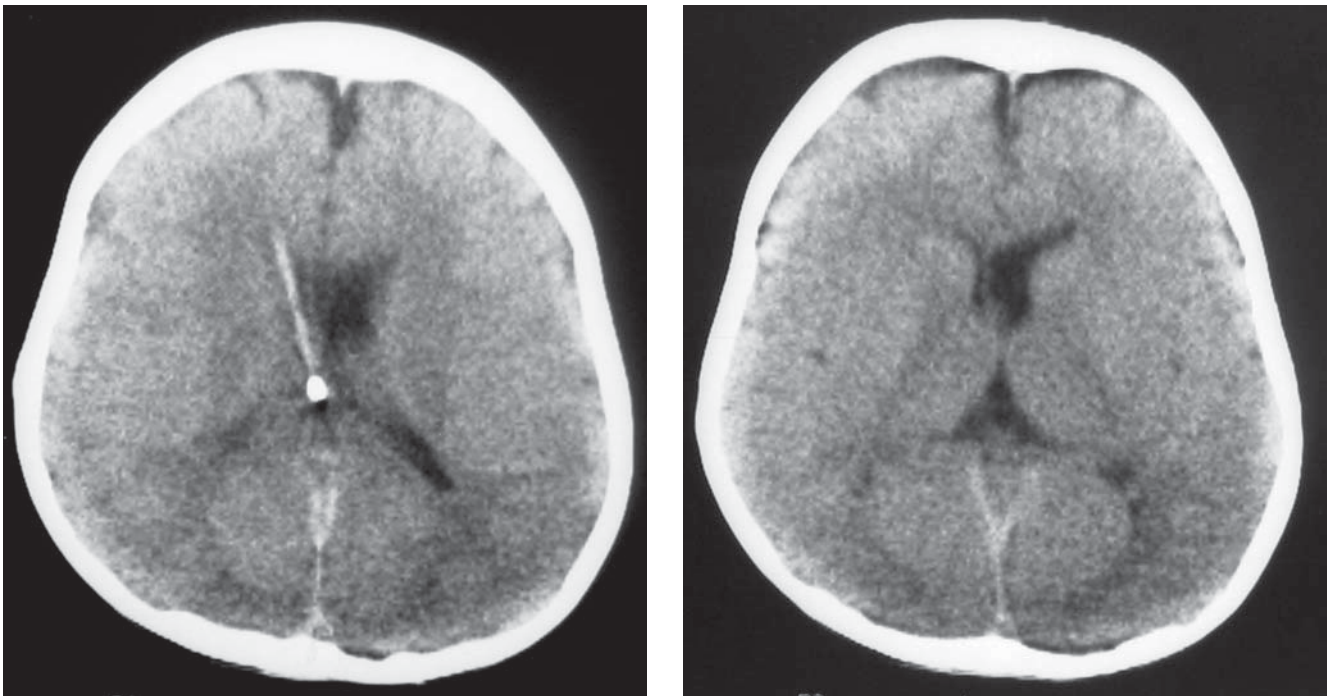
Trzeci raz dziewczynkę przyjęto do oddziału w listopadzie 2001 r. Zgłaszała bóle głowy i wymioty. Zastawka po naciśnięciu odkształcała się powoli. W badaniu KT głowy obraz był identyczny jak w 1995 r. (ryc. 2). Po nawodnieniu dolegliwości ustąpiły. Została zwolniona do domu w stanie dobrym.

Kolejne 5 hospitalizacji, jedna w styczniu i po dwie w marcu i kwietniu 2002 r. miały identyczny przebieg. Każdorazowo przyczyną były bóle głowy, wymioty oraz powolne odkształcanie się zastawki. Objawy te ustępowały po nawodnieniu. Badanie KT głowy wykonano tylko w styczniu. Nie różniło się istotnie od poprzednich choć asymetria komór była silniej zaznaczona (ryc. 3).

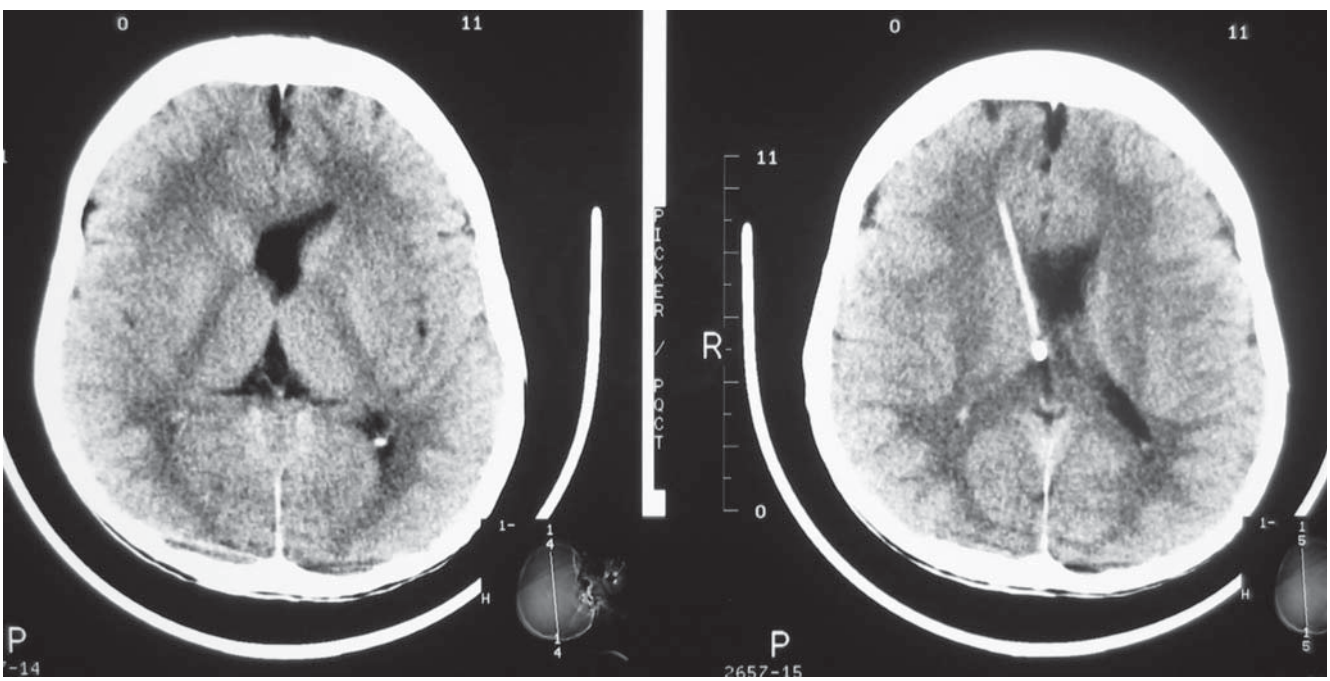
Podczas kolejnego, dziewiątego pobytu w kwietniu 2002 r., pomimo ustąpienia dolegliwości po nawodnieniu, wykonano zabieg dołączenia do układu zastawkowego urządzenia antysyfonowego. Przebieg pooperacyjny był niepowikłany.

Pomimo przeprowadzonego wcześniej zabiegu, w maju i czerwcu 2002 r. nastąpiły kolejne dwie hospitalizacje z powodu bólów głowy, wymiotów i powolnego odkształcania się zastawki. Ponownie po nawodnieniu dolegliwości ustąpiły.

Po raz dwunasty dziewczynkę przyjęto do oddziału w czerwcu 2002 r. Obraz kliniczny i w badaniu KT gło-



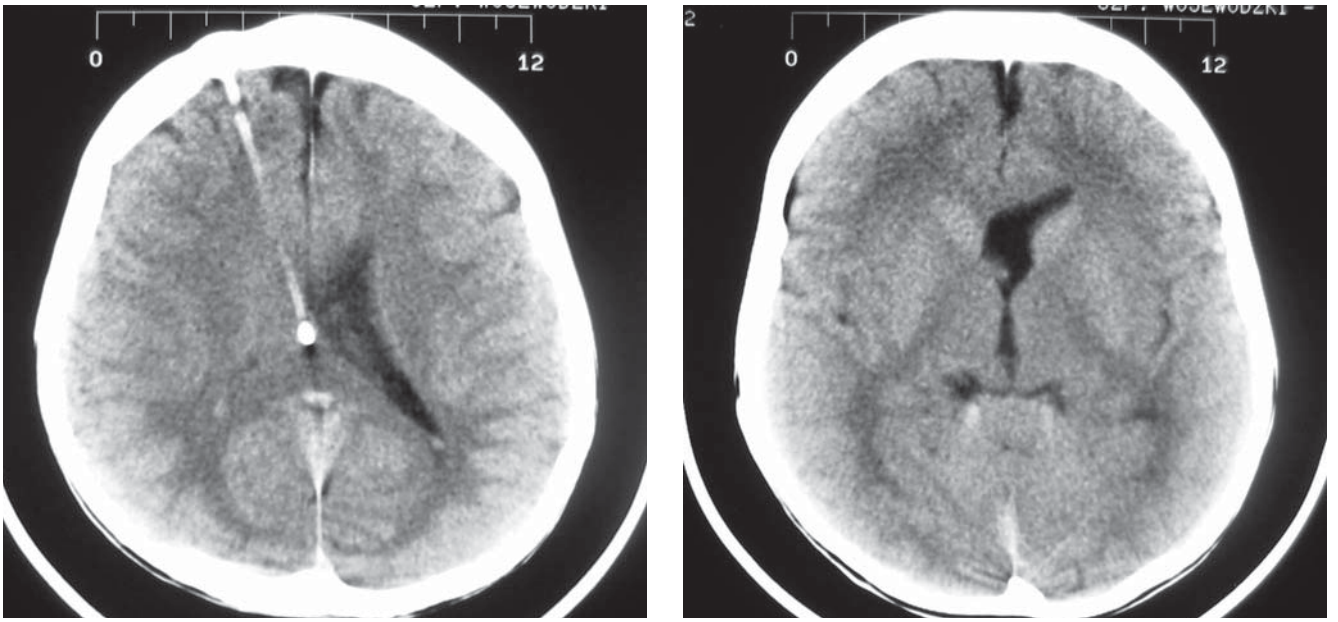
***Rycina 1.*** *KT głowy z maja 1995 r. Komory wąskie, prawa (z drenem) wyraźnie węższa.*



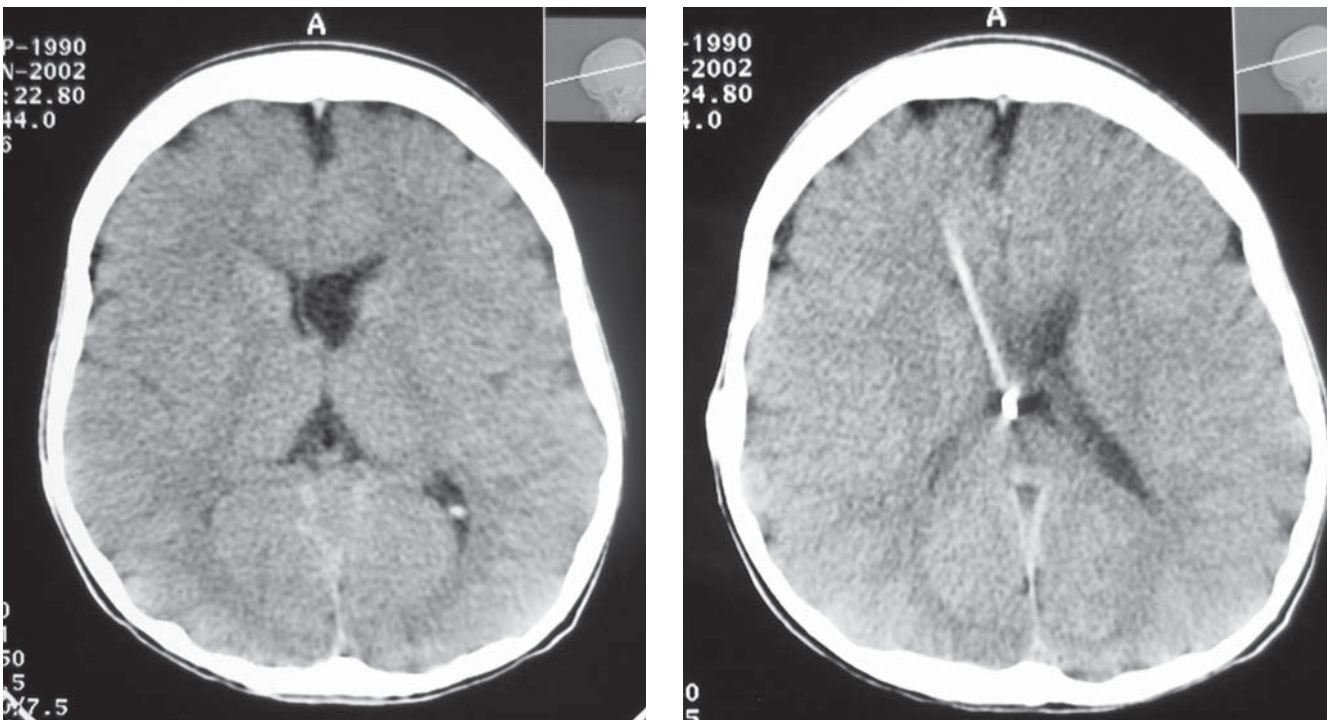

***Rycina 2.*** *KT głowy z listopada 2001 r. Obraz bardzo zbliżony do poprzedniego.*

wy były identyczne jak wcześniej (ryc. 4). W tej sytuacji wykonano trzeci zabieg - przełożono dren komorowy do lewej, nieco szerszej komory. Podczas operacji okazało się, że stary dren był prawie całkowicie uniedrożniony splotem naczyniówkowym. Po tym zabiegu przez blisko 2 lata układ zastawkowy działał bez zarzutu.

Kolejne hospitalizacje miały miejsce w lutym 2004 r. i dwukrotnie w styczniu 2005 r. Bóle głowy, wymioty i powolne odkształcanie się zastawki minęły po nawodnieniu. W badaniu KT (13.01.2005 r.) obie komory boczne były wąskie, prawa nieco szersza (ryc. 5).



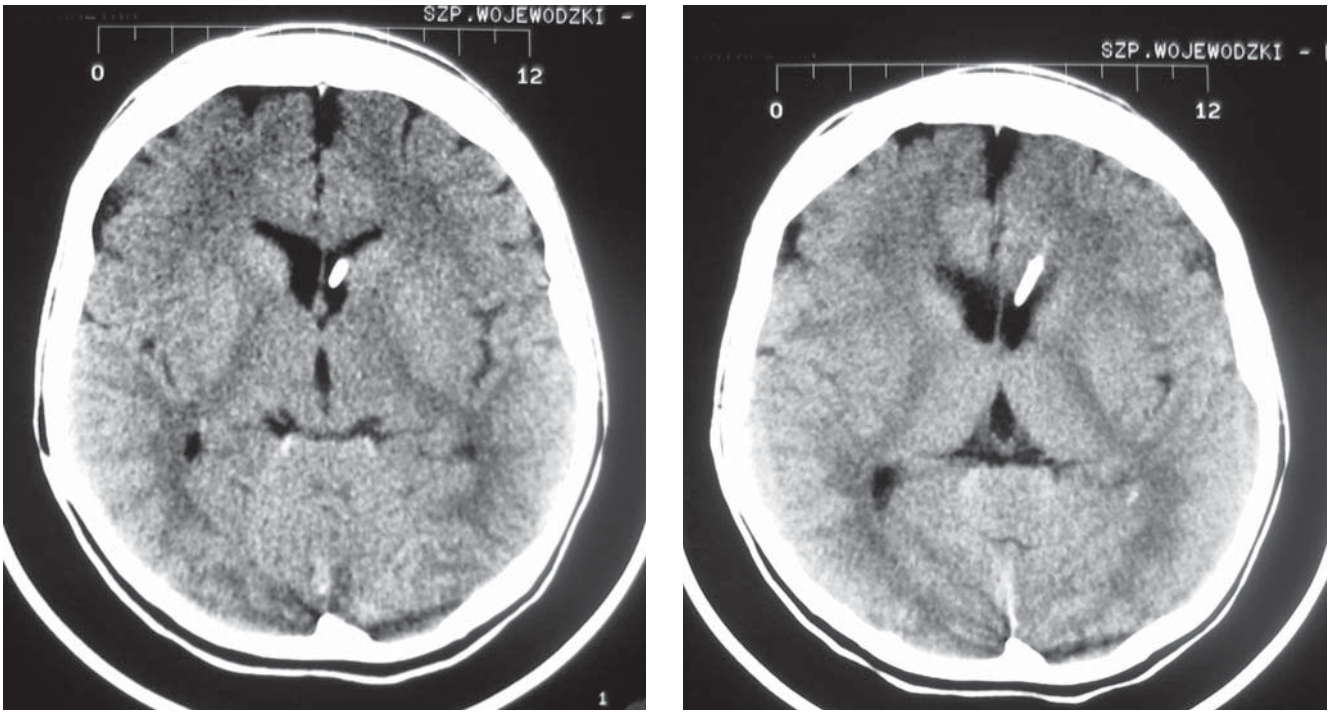

***Rycina 3.*** *KT głowy ze stycznia 2002 r. Nasilona asymetria komór.*




***Rycina 4.*** *KT głowy z czerwca 2002 r. Asymetria komór jak w badaniu poprzednim.*

W lutym 2005 r. podczas kolejnego, szesnastego przyjęcia do oddziału obserwowano bogatszą niż poprzednio symptomatologię. Oprócz bólów głowy, wymiotów i powolnego odkształcania się zastawki tarczę zastoinową i zez zbieżny. Obraz KT głowy (22.02.2005 r.) był identyczny jak poprzednio (ryc. 6). Wobec braku poprawy po nawodnieniu wykonano zabieg (nr 4) przełożenia drenu komorowego wraz z zastawką ze strony lewej na prawą. Śródoperacyjny pomiar ciśnienia w układzie komorowym wykazał wartość 500 mm słupa wody (!). Koniec drenu znów był uniedrożniony materiałem tkankowym.

W marcu 2005 r., podczas siedemnastej hospitalizacji, dziewczynka skarżyła się na bardzo silne bóle głowy, wymioty i podwójne widzenie. KT głowy (18.03.2005 r.)




***Rycina 5.*** *KT głowy ze stycznia 2005 r. Komory wąskie, lewa (z drenem) wyraźnie węższa.*

***Rycina 6.*** *KT głowy z lutego 2005 r. Obraz jak poprzednio.*

wykazała tym razem nieco szerszą lewą komorę boczną, przy czym obydwie pozostawały wąskie (ryc. 7). Wykonano kolejny zabieg (nr 5) wymiany drenu komorowego. Ponownie okazał się uniedrożniony materiałem tkankowym.

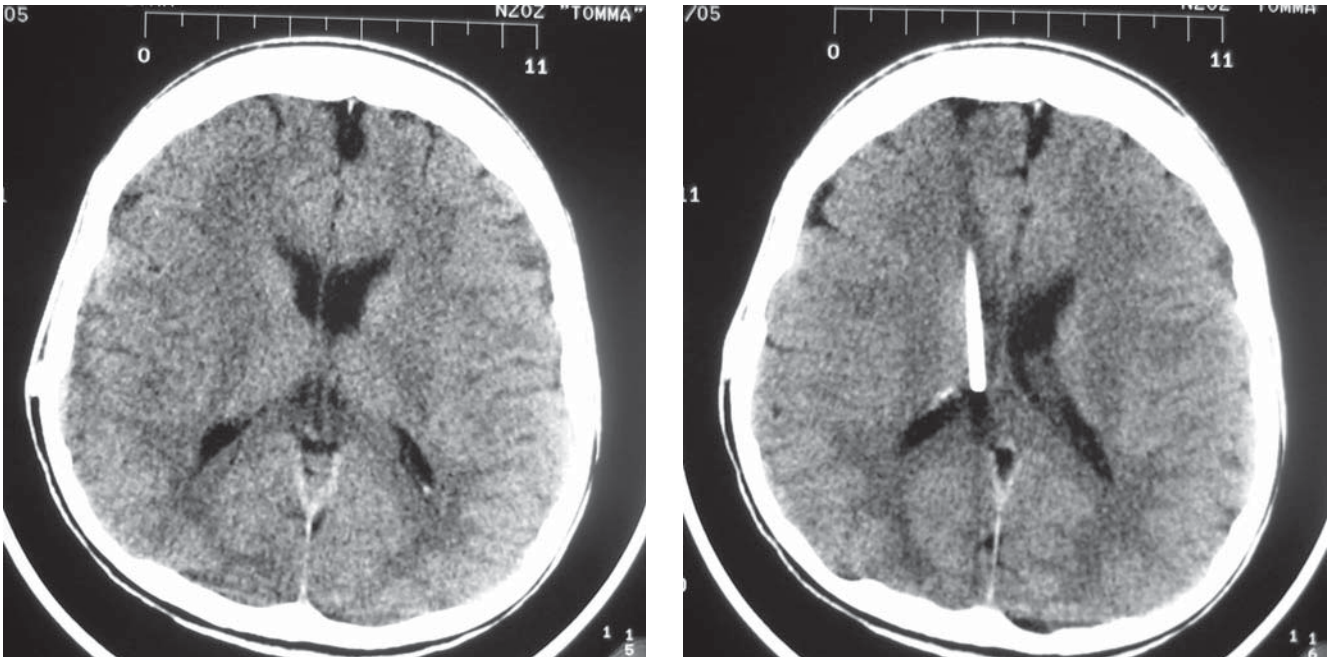
Po raz osiemnasty pacjentka została przyjęta do oddziału w czerwcu 2005 r. z powodu bólów głowy, wymiotów i powolnego odkształcania się zastawki. Leczenie zachowawcze (nawodnienie, mannitol) okazało się nieskuteczne. W KT głowy (14.06.2005 r.) stwierdzono prawidłowo położony dren w krańcowo wąskiej prawej komorze bocznej, wyraźnie szerszą lewą komorę (nadal w granicach normy) i przemieszczenie przegrody przezroczystej o kilka milimetrów w prawo (ryc. 8). Wykonano kolejny, szósty zabieg - przełożono dren komorowy wraz z zastawką ze strony prawej na lewą. Dren znów był uniedrożniony materiałem tkankowym. Ciśnienie w układzie komorowym wynosiło 550 mm słupa wody (!).

Ostatnia, jak dotąd, dziewiętnasta hospitalizacja miała miejsce w październiku 2006 r.

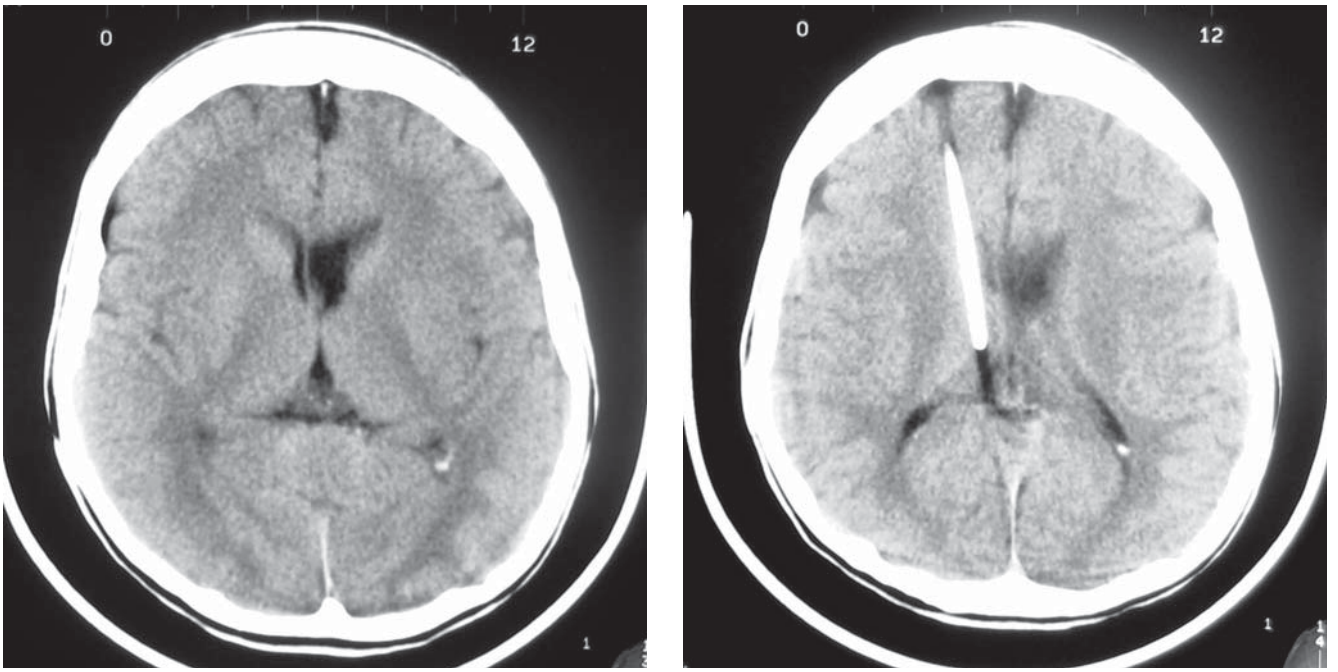
Powodem były bóle głowy, wymioty, senność. Podczas przyjmowania do oddziału wystąpiła krótkotrwała utrata świadomości, „balonik" zastawki wypełniał się 10 sekund. Wykonano zabieg (nr 7) wymiany drenu komorowego zastawki. Podobnie jak wcześniej był on uniedrożniony materiałem tkankowym. Przebieg pooperacyjny był niepowikłany. Pacjentkę zwolniono do domu w stanie dobrym.

## Omówienie

W leczeniu wodogłowia układami zastawkowymi najprostsze i najłatwiejsze jest pierwsze wszczepienie przecieku. Rozliczne powikłania związane z tą metodą wymagają od neurochirurga dużego doświadczenia i stałej gotowości do rewizji układu zastawkowego w przypadku




***Rycina 7.*** *KT głowy z marca 2005 r. Zaznaczona asymetria komór, prawa (z drenem) nieco węższa.*




***Rycina 8.*** *KT głowy z czerwca 2005 r. Nasilona asymetria komór, prawa (z drenem) znacznie węższa.*

jego dysfunkcji. Najczęstsze problemy, z którymi mamy do czynienia to: zakażenie, niedrożność układu i naddrenaż. Ten ostatni u części pacjentów, zwłaszcza leczonych przeciekiem o stałym ciśnieniu otwarcia może przybierać postać zespołu szczelinowatych komór (1).

W przedstawionym wyżej przypadku liczba hospitalizacji i zabiegów z powodu zaburzeń działania układu zastawkowego była szczególnie wysoka. Analiza ich przebiegu może rzucić pewne światło na patomechanizm objawów zespołu szczelinowatych komór.

Poszerzenie układu komorowego stwierdzano jedynie przed pierwszym wszczepieniem układu zastawkowego (usg). We wszystkich badaniach obrazowych wykonanych później (KT) komory były wąskie pomimo ewidentnych objawów nadciśnienia śródczaszkowego. Obserwowane równocześnie powolne odkształcanie się zastawki po jej

uciśnięciu świadczyło o upośledzeniu drożności drenu komorowego. Powrót skutecznego działania układu po nawodnieniu pacjentki sugeruje jako przyczynę niedrożności przyleganie wyściółki bardzo wąskiej komory do otworów drenu (3). Po nawodnieniu zwiększa się nieco produkcja płynu mózgowo – rdzeniowego powodując prawdopodobnie niewielkie poszerzenie komory i odsunięcie się wyściółki od drenu, co odblokowuje otwory.

Wydaje się jednak, że nie jest to jedyny mechanizm zaburzający prawidłowy przepływ płynu. Stwierdzana przy każdej wymianie obecność na końcu drenu materiału tkankowego może świadczyć o ich zasysaniu do otworów wraz z prądem płynu. Dotyczy to zwłaszcza splotu naczyniastego. Po nawodnieniu prawdopodobnie tylko część otworów zostaje odblokowana i jeśli wystarcza to do skutecznego działania zastawki, objawy cofają się. Przy zbyt masywnym zatkaniu nawodnienie nie daje poprawy. Wtedy wskazana jest wymiana drenu.

Kolejnym faktem godnym odnotowania w przedstawionym przypadku jest wysokość ciśnienia śródkomorowego. Przekraczało ono kilkakrotnie normę. Równocześnie układ komorowy pozostawał wąski. Świadczy to prawdopodobnie o przewlekłych zmianach w obrębie wyściółki i mózgu powodujących ich zesztywnienie (2). Wydaje się, że zjawisko to było również, obok niedrożności drenu komorowego, przyczyną braku skuteczności działania dołączonego do układu urządzenia antysyfonowego powszechnie zalecanego w zespole szczelinowatych komór (4).

## Uwagi końcowe

1. U części dzieci leczonych przewlekle z powodu wodogłowia układami zastawkowymi może rozwinąć się zespół szczelinowatych komór.

2. Jego istotą są prawdopodobnie zmiany w wyściółce komór i mózgu prowadzące do ich zesztywnienia.

3. W następstwie tego niedrożność układu zastawkowego może prowadzić do znacznego wzrostu ciśnienia śródczaszkowego bez poszerzania się układu komorowego.

## Piśmiennictwo


1. *Kan P., Walker M.L., Drake J.M., Kestle J.R.:* Predicting slitlike ventricles in children on the basis of baseline characteristics at the time of shunt insertion. J. Neurosurg. 2007, 106, 5, 347-349
2. *Kaufman B.A.:* Management of Complications of Shunting. W: Pediatric Neurosurgery. Red.: D. G. McLone, W. B. Saunders Company, 2001, 529-547
3. *Kestle J. R. W., Garton H. J. L., Drake J. M.:* Treatmentof Hydrocephalus with Shunts. W: Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery. Red.: A. L. Albright, I. F. Pollack, P. D. Adelson. Thieme, New York, 1999, 75-89
4. *Rekate H. L.:* The slit ventricle syndrome: advances based on technology and understanding. Pediatr. Neurosurg. 2004, 40, 6, 259-263



**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

# Dysfunkcja drenu komorowego zastawki. Opis przypadku.

## Dysfunction of ventricular catheter. Case report.

Krzysztof Jarmusz, Katarzyna Nowakowska, Krzysztof Strzyżewski

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

**Streszczenie**

Autorzy przedstawiają skomplikowany diagnostycznie przypadek niedrożności drenu komorowego zastawki u pięcioletniego chłopca z wodogłowiem. Mylący obraz pierwszego badania KT spowodował opóźnienie interwencji operacyjnej i w efekcie pogorszenie stanu neurologicznego pacjenta. Autorzy podnoszą znaczenie seryjnych badań obrazowych w diagnostyce dysfunkcji układów zastawkowych.

**Summary**

The shunt malfunction in a 5 year - old boy was misdiagnosed because of misleaded first CT scan performed just after his admittance. This delayed shunt revision caused neurological deterioration of the boy. The authors express importance of repeated CT scans in diagnostic procedures in causes of suspected shunt malfunction.

**Słowa kluczowe:** wodogłowie, dzieci, zastawka, niedrożność drenu komorowego

**Key words:** hydrocephalus, children, shunt, occlusion of ventricular catheter

### Wstęp

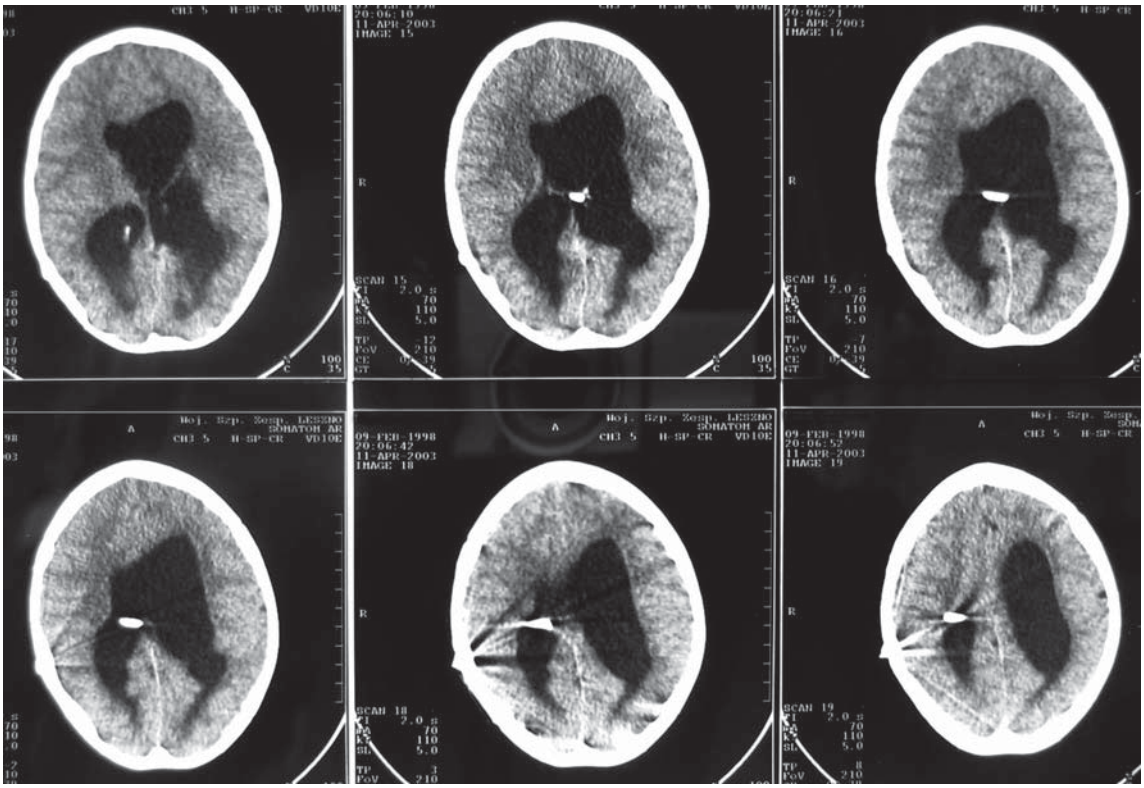
Leczenie wodogłowia układami zastawkowymi ma blisko sześćdziesięcioletnią historię. Pomimo wielu powikłań nadal pozostaje podstawową metodą przewlekłego odbarczania przestrzeni płynowych (2). Postęp technologiczny pozwolił na konstrukcję bardzo precyzyjnych zastawek i narzędzi obrazowania centralnego układu nerwowego. Nadal jednak zdarzają się sytuacje bardzo trudne diagnostycznie, jak przedstawiona poniżej.

### Opis przypadku

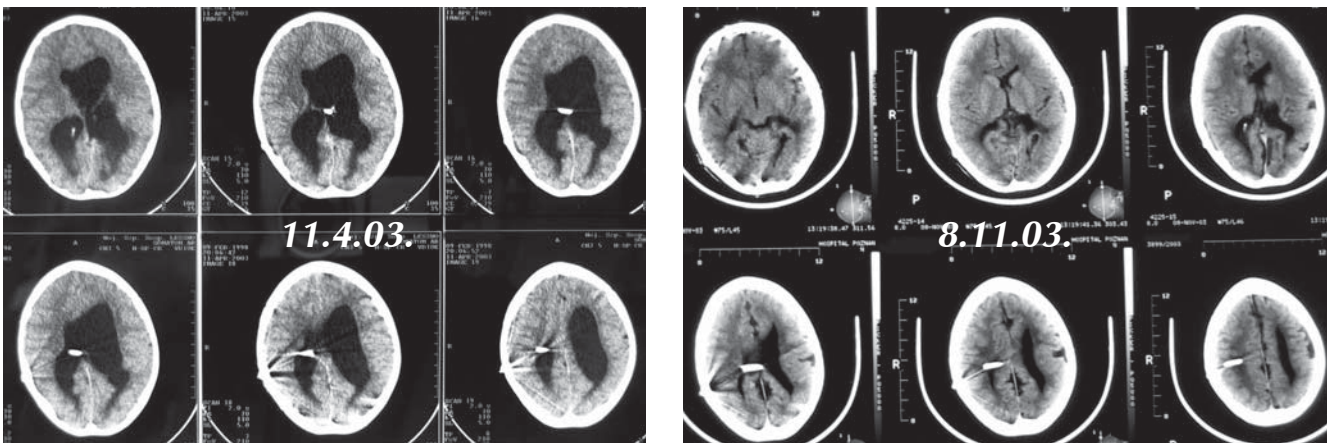
Chłopiec M.K. po raz pierwszy został przyjęty do Kliniki - 26.02.98 r. w wieku 2 tygodni. Następnego dnia z powodu wrodzonego, bardzo zaawansowanego wodogłowia wszczepiono u dziecka układ zastawkowy komorowo – otrzewnowy. Przebieg pooperacyjny był niepowikłany. W 7. dobie pooperacyjnej pacjenta zwolniono do domu.

Następna hospitalizacja nastąpiła 11.04.03 r. z powodu objawów nadciśnienia śródczaszkowego. Rozpoznano wówczas niedrożność układu zastawkowego z powodu zbyt krótkiego drenu obwodowego. W badaniu KT stwierdzono poszerzenie układu komorowego (ryc. 1). Dnia 12.04.03 r. wykonano zabieg wymiany drenu obwodowego zastawki. W 4-ej dobie pooperacyjnej dziecko zwolniono do domu.

Kolejna hospitalizacja miała miejsce 08.11.03 r. w godzinach południowych. W wywiadzie matka podawała bóle głowy, wymioty i senność oraz przebytą przed tygodniem anginę leczoną antybiotykiem. Wobec trudności w palpacyjnej ocenie działania stosunkowo małej zastawki doraźnie wykonano badanie KT głowy. Stwierdzono niewielkie poszerzenie układu komorowego. Było ono znacznie mniejsze niż w badaniu poprzednim z 11.04.03 r. (ryc. 2). W oparciu o powyższe nie stwierdzono bezwzględnych wskazań do zabiegu rewizji układu zastawkowego i wobec podejrzenia nawrotu przebytej wcześniej infekcji podjęto decyzję o dalszej obserwacji ze stałym monitorowaniem czynności serca i okresowymi pomiarami ciśnienia tętniczego krwi. Równocześnie profilaktycznie włączono leczenie przeciwobrzękowe (mannitol) i przeciwinfekcyjne (zinacef) oraz nawodnienie pozajelitowe z uwagi na odstawienie żywienia doustnego, które miało na celu umożliwienie natychmiastowego wykonania zabiegu w przypadku wystąpienia bezwzględnych wskazań. Do godzin rannych 09.11.03 r. nie obserwowano objawów wskazujących na istotne narastanie ciasnoty śródczaszkowej.

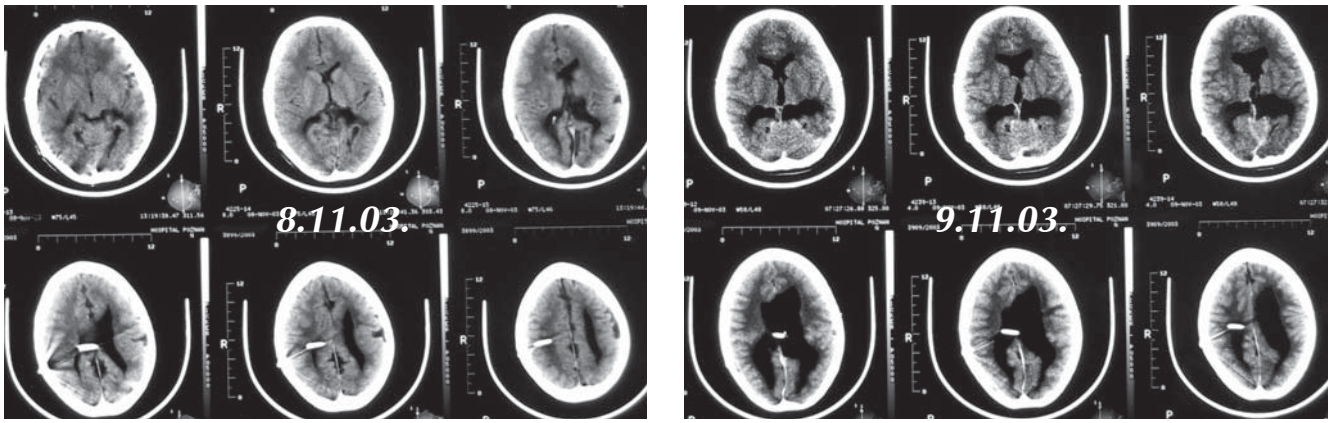


***Rycina 1.*** *Obraz KT głowy z kwietnia 2003 r.*

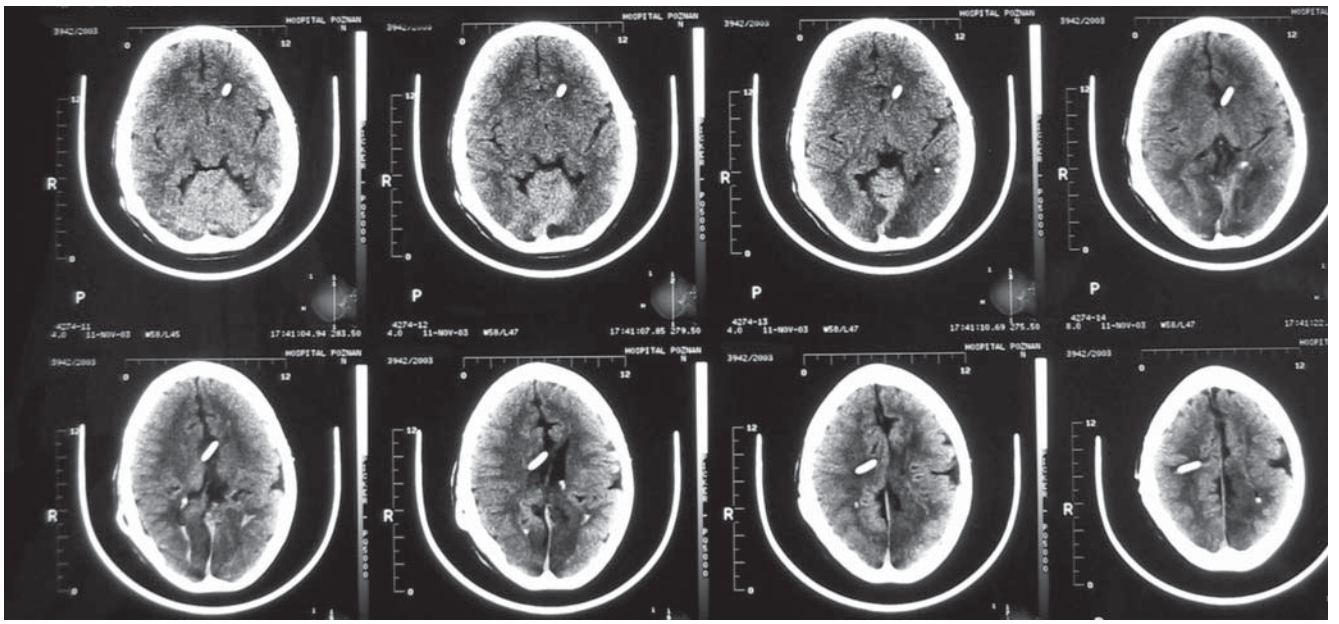



***Rycina 2.*** *Porównanie obrazów KT z 08.11.03 r. i 11.04.03 r. Wyraźnie szersze komory w badaniu wcześniejszym.*

O godzinie 6:05 wystąpiło gwałtowne pogorszenie stanu pacjenta pod postacią przyspieszenia czynności serca do 212 uderzeń / minutę, zasinienia powłok ciała i pienistej wydzieliny z dróg oddechowych a następnie krótkotrwałego zatrzymania oddechu i czynności serca. Podjęto natychmiastową akcję reanimacyjną z oddechem zastępczym początkowo metodą „usta – usta" a następnie przez rurkę dotchawiczą po zaintubowaniu pacjenta i prowadzeniem zewnętrznego masażu serca. Przetoczono 10% mannitol, podanio furosemid, adrenalinę i dwuwęglany. Czynność serca została przywrócona, kontynuowano oddech zastępczy. W badaniu neurologicznym stwierdzono poszerzenie prawej źrenicy i pojawienie się objawu Babińskiego po stronie lewej. Te ogniskowe objawy sugerowały pojawienie się zmiany patologicznej w prawej półkuli mózgu i dlatego zdecydowano o ponownym wykonaniu badania KT głowy (ryc. 3). Stwierdzono istotne poszerzenie układu komorowego w porównaniu do badania z dnia 08.11.03 r. z cechami delikatnego obrzęku okołokomorowego i śladową iloś-




***Rycina 3.*** *Porównanie obrazów KT z 08.11.03 r. i 09.11.03 r. Wyraźnie szersze komory w badaniu późniejszym.*



***Rycina 4.*** *Badanie KT głowy z 11.11.03 r. Komory bardzo wąskie.*

cią krwi w zbiornikach podstawy oraz wzdłuż namiotu móżdżku i sierpa mózgu. Z uwagi na olbrzymią różnicę obrazu KT w badaniach odległych czasowo o ok. 18 godzin podjęto decyzję o natychmiastowym działaniu operacyjnym. Podczas przygotowywania pacjenta do zabiegu na Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej wystąpiło ponowne zatrzymanie krążenia. W trakcie prowadzenia czynności resuscytacyjnych pacjenta przewieziono na salę operacyjną. W trybie doraźnym wymieniono dren komorowy i zastawkę.

Po zabiegu przez 18 dni prowadzono postępowanie neuroprotekcyjne w warunkach Oddziału Intensywnej Opieki Medycznej. Wykonane w drugiej dobie po zabiegu badanie KT głowy wykazało znaczne zwężenie komór (ryc. 4). Po powrocie pacjenta do Kliniki Chirurgii Dziecięcej stwierdzono czterokończynowy niedowład spastyczny, upośledzenie kontaktu z otoczeniem oraz objawy opuszkowe. W wyniku dalszego leczenia zachowawczego i usprawniania uzyskano niewielką poprawę stanu neurologicznego. 05.01.04 r. chłopca przekazano do ośrodka rehabilitacyjnego celem dalszego usprawniania. Aktualnie dziecko ma pełny kontakt z otoczeniem, objawy opuszkowe ustąpiły. Niedowład, choć słabiej wyrażony, utrzymuje się.

## Omówienie

Przedstawiona powyżej sekwencja zdarzeń jest przykładem pułapki diagnostycznej, z jaką może spotkać się neurochirurg prowadzący przewlekle dziecko z wodogłowiem i wszczepionym układem zastawkowym.

Objawy kliniczne stwierdzane w chwili przyjęcia pacjenta do szpitala nie dawały pewnych podstaw do rozpo-

znania dysfunkcji układu zastawkowego. Dodatkowo niemożliwa okazała się ocena palpacyjna działania zastawki z powodu jej niewielkich rozmiarów (wszczepiona w wieku noworodkowym). Prawidłowe rozpoznanie utrudniało również podejrzenie nawrotu przebytej niedawno anginy, podczas której również mogą wystąpić bóle głowy, wymioty i senność. Jedynym sposobem rozstrzygnięcia wątpliwości diagnostycznych było w tym wypadku badanie obrazowe. Wykonane doraźnie badanie KT głowy wprowadziło neurochirurga w błąd. Nie wykazało ono cech nadciśnienia w układzie komorowym (brak obrzęku okołokomorowego i zaciśnięcia podpajęczynówkowych przestrzeni namózgowych) a dodatkowo rozmiary komór okazały się znacząco mniejsze niż w badaniu sprzed kilku miesięcy. To wynik tomografii komputerowej zadecydował o dalszej obserwacji pacjenta i braku kwalifikacji do rewizji układu. Obraz kliniczny w ciągu następnych 18 godzin był również podstępnie mylący. Stan przytomności pacjenta, będący dość czułym wskaźnikiem ciśnienia śródczaszkowego, nie budził zastrzeżeń – podczas czuwania pełen kontakt z dzieckiem był zachowany. Nawet w nocy, podczas fizjologicznego snu chłopiec budził się celem oddania moczu. Pacjent przez cały czas był podłączony do monitora rejestrującego czynność serca a okresowo miał mierzone tętnicze ciśnienie krwi. Parametry te również nie budziły niepokoju i nie wskazywały na narastanie ciśnienia śródczaszkowego. Dekompensacja nastąpiła wczesnym rankiem i od tej chwili dalsze działania lecznicze skupione były przede wszystkim na ratowaniu życia pacjenta. Nawet jednak w tym momencie obraz kliniczny wskazywał raczej na bliżej nieokreślony proces patologiczny w obrębie prawej półkuli mózgu niż na uogólnioną ciasnotę śródczaszkową (poszerzenie prawej źrenicy i lewostronny objaw Babińskiego). Dopiero wynik drugiego badania KT głowy pozwolił postawić prawidłowe rozpoznanie. Obraz różnił się od pierwszego w sposób istotny. Komory były znacznie szersze, pojawił się obrzęk okołokomorowy, nastąpiło zaciśnięcie przestrzeni podpajęczynówkowych (1). Wykonany następnie w trybie doraźnym zabieg uratował dziecku życie jednak niedotlenienie mózgu w przebiegu dwóch zatrzymań krążenia pozostawiło deficyt neurologiczny.

## Uwagi końcowe

1. W leczeniu wodogłowia układami zastawkowymi najłatwiejszym etapem jest pierwsze wszczepienie przecieku.

2. Przewlekłe prowadzenie pacjentów z zastawką wymaga 24-godzinnej gotowości do prowadzenia leczenia.

3. W przypadkach niejasnych o sposobie postępowania nierzadko decydują seryjne badania obrazowe.

4. Łatwy i szybki dostęp do ich wykonania jest podstawą prawidłowego i skutecznego leczenia dzieci z wszczepionym układem zastawkowym.

## Piśmiennictwo


1. *Barszcz S.:* Diagnostyka i postępowanie w wodogłowiu u dzieci. Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób układu nerwowego u dzieci, W: S. Jóźwiak (Red), BiFolium, Lublin, 2001, 92-102
2. *Drake M.J., Iantosca M.R.:* Management of Pediatric Hydrocephalus with Shunts. W: Pediatric Neurosurgery. Red.: D.G. McLone, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2001, 505-522



**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

# Przydatność śródoperacyjnego badania radiologicznego w leczeniu wodogłowia układem zastawkowym komorowo - otrzewnowym

## Usefullness of intraoperative x-ray examination in hydrocephalus shunt

Krzysztof Jarmusz, Katarzyna Nowakowska, Krzysztof Strzyżewski

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

**Streszczenie**

Autorzy przedstawiają przypadek wymiany drenu otrzewnowego zastawki u pacjentki, która przebyła wcześniej duży zabieg wewnątrzbrzuszny. Wykorzystanie śródoperacyjnej kontroli radiologicznej pozwoliło uniknąć nieskuteczności zabiegu i w efekcie reoperacji.

**Summary**

The authors present the cause of intraabdominal catheter reimplacement in a girl after previously performed broad abdominal operation. Correct intraperitoneal catheter placement was supported by intraoperative x-ray radiograms.

**Słowa kluczowe:** wodogłowie, zastawka, dren otrzewnowy, śródoperacyjne badanie radiologiczne

**Key words:** hydrocephalus, shunt, peritoneal catheter, intraoperative x-ray examination

### Wstęp

Leczenie wodogłowia u dzieci układami zastawkowymi wiąże się z licznymi pułapkami diagnostycznymi i terapeutycznymi. Racjonalne stosowanie dostępnych aktualnie nowoczesnych metod diagnostycznych pozwala często uniknąć niepowodzeń.

### Opis przypadku

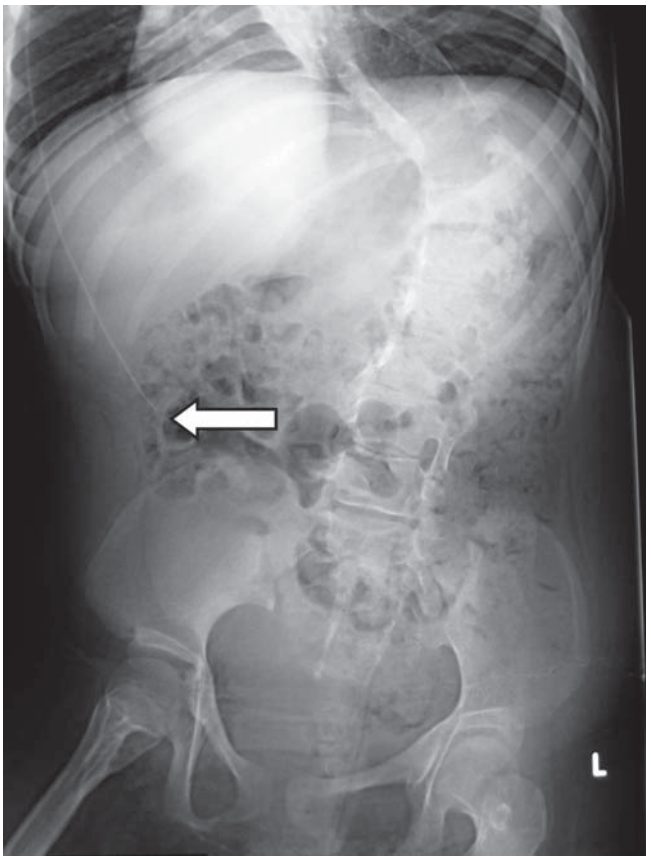
Dziewczynka W.M. urodziła się 31.07.97 r. z przepukliną rdzeniową lędźwiową, wodogłowiem i pęcherzem neurogennym. W pierwszej dobie życia wykonano plastykę myelocele, a w 10. dobie życia wszczepiono układ zastawkowy komorowo – otrzewnowy. Pacjentka pozostawała pod stałą opieką neurochirurga i urologa.

W wieku ok. 7 lat z uwagi na znikomą objętość wysokociśnieniowego pęcherza moczowego dla poprawienia komfortu życia dziecka wykonano augmentację jelitową pęcherza (29.06.2004 r.). Przebieg pooperacyjny był klinicznie niepowikłany. Osiągnięto również zamierzony skutek polegający na poprawie kontroli oddawania moczu.

W ramach systematycznych kontroli ambulatoryjnych w wieku 10 lat wykonano przeglądowe zdjęcie brzucha, na którym stwierdzono wyczerpywanie się zapasu drenu obwodowego zastawki (ryc. 1). Pacjentka została zakwalifikowana do jego wymiany w trybie planowym. W trakcie zabiegu wypreparowano stary dren obwodowy w okolicy jego wejścia do jamy brzusznej i wysunięto z kanału prowadzącego do otrzewnej, w który wprowadzono najpierw trokar, a następnie, z pewnym oporem, 30 cm nowego drenu. Z uwagi na przeszłość dziecka i względną trudność implantacji wykonano śródoperacyjne badanie radiologiczne, które ukazało dren zwinięty w ciasnej, zamkniętej przestrzeni (ryc. 2). W tej sytuacji został on wysunięty, a cięcie skórne przedłużono i szeroko otwarto powłoki. W obrębie rany stwierdzono płaszczyznowy zrost otrzewnej ściennej z siecią. Został on rozdzielony, przez co uzyskano dostęp do wolnej jamy otrzewnej, gdzie swobodnie umieszczono dren obwodowy. Kolejna śródoperacyjna kontrola radiologiczna wykazała jego prawidłowe ułożenie (ryc. 3). Po zmontowaniu układ zastawkowy działał bez zarzutu.

### Omówienie

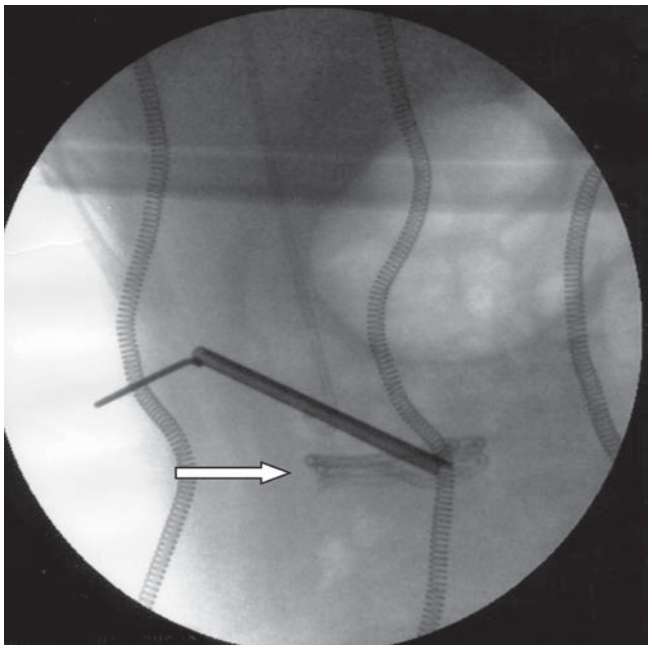
Od kilkudziesięciu lat w leczeniu wodogłowia układami zastawkowymi najczęściej stosuje się odprowadzenie płynu mózgowo – rdzeniowego do jamy otrzewnej (2). Jest ono dość bezpieczne. Wykorzystywane wcześniej



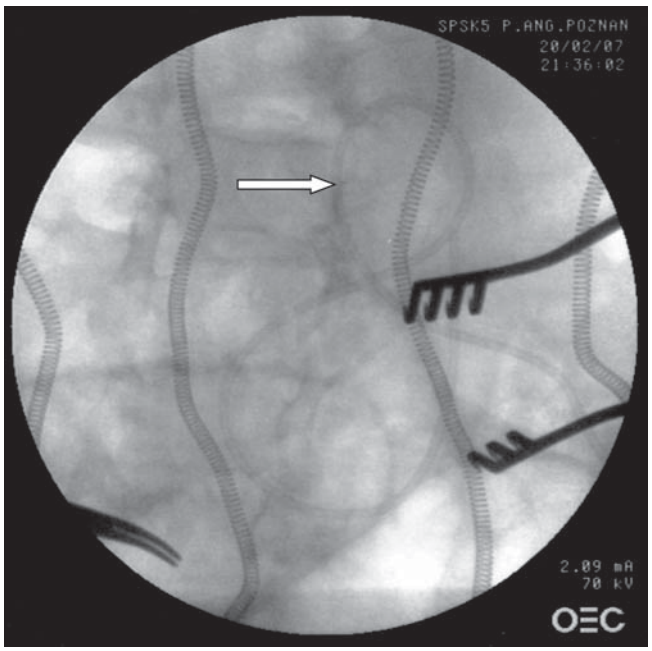

***Rycina 1.*** *Wyczerpywanie się zapasu drenu obwodowego zastawki. Strzałka pokazuje jego koniec.*

przecieki do układu krążenia powodowały w przypadku zakażenia ciężkie powikłania ogólnoustrojowe, jak posocznica, zakrzepice żylne, zator tętnicy płucnej czy „shunt nephritis" (1). W przypadku układu komorowo - otrzewnowego infekcja skutkuje z reguły jedynie miejscowym zapaleniem wokół końcówki drenu. Dodatkową zaletą tego odprowadzenia jest możliwość pozostawienia w jamie brzusznej dość dużego zapasu drenu obwodowego. Ma to szczególne znaczenie w wieku rozwojowym. Stopniowe wysuwanie się drenu z jamy otrzewnej w miarę wzrostu dziecka pozwala na ograniczenie liczby zabiegów wymiany. Z reguły wystarcza jeden, nawet jeśli układ wszczepiono w wieku noworodkowym. Sytuacja nieco się komplikuje gdy pacjent z różnych powodów przechodzi laparotomię. Jej skutkiem mogą być zrosty otrzewnowe utrudniające wchłanianie płynu mózgowo - rdzeniowego.

W przedstawionym wyżej przypadku dziecka z przepukliną oponowo – rdzeniową, jak u niemal wszystkich podobnych pacjentów, wadzie dysraficznej towarzyszyły: wodogłowie i pęcherz neurogenny. Wszczepiony w 10-tej dobie życia układ zastawkowy działał wiele lat bez zakłóceń pomimo przeprowadzonej w międzyczasie



***Rycina 2.*** *Dren zwinięty w ciasnej, zamkniętej przestrzeni.*




***Rycina 3.*** *Prawidłowe, swobodne ułożenie drenu obwodowego w wolnej jamie otrzewnej.*

dużej operacji wewnątrzbrzusznej. Obecność zrostów otrzewnowych ujawniło dopiero badanie radiologiczne wykonane w trakcie wymiany drenu obwodowego. W rezultacie został on przemieszczony z ciasnej przestrzeni do wolnej jamy otrzewnej, co zapewniło dziecku dalsze sprawne działanie przecieku.

Biorąc pod uwagę zadowalające funkcjonowanie układu do czasu wymiany drenu, można zastanawiać się

czy przemieszczanie go do wolnej jamy otrzewnej było niezbędne skoro zrosty niewątpliwie istniały już wcześniej, a wchłanianie było wystarczające. Na to pytanie nie jest możliwe udzielenie jednoznacznej odpowiedzi. Z wieloletnich obserwacji autorów wynika jednak, że aktywność wodogłowia u dzieci podlega wahaniom w czasie. Dodatkowo możliwe jest obkurczanie się zrostów i zmniejszanie objętości przestrzeni wchłaniania płynu. Decyzja o rozszerzeniu zakresu operacji wydaje się zatem uzasadniona.

W przedstawionym przypadku istotną rolę odegrało śródoperacyjne badanie radiologiczne wykonane za pomocą aparatu z „ramieniem C". Pozwoliło ono doraźnie postawić właściwe rozpoznanie i zmienić koncepcję zabiegu. Uchroniło zatem dziecko przed ewentualną reoperacją w przypadku niedostatecznego wchłaniania płynu.

## Uwagi końcowe

1. W leczeniu wodogłowia układami zastawkowymi najpopularniejsze i najbezpieczniejsze jest odprowadzenie dootrzewnowe.

2. W przypadkach wcześniejszych zabiegów w obrębie jamy brzusznej zalecana jest szczególna ostrożność.

3. Dla uniknięcia błędnego postępowania w wielu przypadkach pomocnym może być śródoperacyjne badanie radiologiczne.

## Piśmiennictwo


1. *Kaufman B. A.:* Management of Complications of Shunting. W: Pediatric Neurosurgery. Red.: McLone D.G. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2001, 529-547
2. *Kestle J. R. W., Garton H. J. L., Drake J. M.:* Treatmentof Hydrocephalus with Shunts. W: Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery. Red.: Albright A.L., Pollack I.F., Adelson P.D. Thieme, New York, 1999, 75-89



**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

# Wykorzystanie wybranych matematycznych modeli reologicznych do analizy krzywych przepływu krwi pełnej

## Application of chosen rheological models to the analysis of whole blood flow curves

Anna Marcinkowska-Gapińska, Piotr Kowal

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

**Streszczenie**

Hemoreologia opisuje przepływ i deformację krwi. Badania hemoreologiczne opierają się na pomiarze lepkości krwi pełnej, lepkości osocza, hematokrytu oraz deformacji i agregacji erytrocytów. Krew zaliczana jest do cieczy nienewtonowskich o własnościach plastyczno-lepkich i tiksotropowych. Lepkość krwi jest jednym z ważniejszych czynników wpływających na przepływ krwi. Przepływ krwi w naczyniach krwionośnych zależy zarówno od jej własności fizykochemicznych jak i od własności samego układu naczyniowego. Na lepkość krwi wpływa zarówno hematokryt, jak i skłonność erytrocytów do agregacji i deformacji. W niniejszej pracy wykorzystano modele matematyczne do analizy zmierzonych wartości lepkości krwi pełnej. Lepkość krwi i osocza mierzono z wykorzystaniem oscylacyjno-rotacyjnego areometru Contraves LS40. Krew pobierano od pacjentów w ostrej fazie niedokrwiennego udaru mózgu. Otrzymane dane z pomiaru analizowano z wykorzystaniem trzech modeli reologicznych: Quemady, Ree-Eyringa i Pala. Wykorzystanie matematycznych modeli jest jednym ze sposobów oceny zdolności erytrocytów do agregacji i deformacji.

**Summary**

Hemorheology describes the flow and deformation of blood. Hemorheological studies involve measurements of whole blood viscosity, plasma viscosity, hematocrit and determination of erythrocytes deformability and aggregability. Blood is a systemic fluid of non-newtonian character and distinct viscoeleastic and tixotropic features. Blood viscosity is one of the more important factors determining the blood flow. Blood flow in the cardiovascular system depends both on physico-chemical properties of blood and physical properties of cardiovascular system. It is predominantly determined by the whole blood viscosity. The latter, in turns, depends on the shear rate, hematocrit, erythrocytes susceptibility to aggregation, deformation and orientation, as well as on the viscosity of blood plasma. In this paper rheological models of blood flow were used in the mathematical analysis of the measured blood and plasma viscosity. Blood and plasma viscosity were measured by means of the rotary-oscillating viscometer Contravens LS40. Blood samples taken from patients after ischemic stroke. The experimental data were analyzed by means of three mathematical models proposed by Quemada, Ree & Eyring and Pal, respectively. The numerical analysis of experimental data was carried out by means of non-linear regression. The methods of flow curve analysis used in the current report allowed for a better estimation of red cells aggregability and deformability.

**Słowa kluczowe:** hemoreologia, lepkość krwi, agregacja erytrocytów, deformacja erytrocytów, matematyczne modele reologiczne, niedokrwienny udar mózgu

**Key words:** hemorheology, blood viscosity, erythrocytes aggregation, erythrocytes deformation, rheological models, ischemic stroke

### Wstęp

Lepkość krwi jest jednym z ważnych czynników wpływających na przepływ krwi. Specyficzne własności fizyczne i fizykochemiczne krwi zależą od bardzo wielu czynników (4, 5). Badania własności hemoreologicznych w dużej mierze opierają się na pomiarze lepkości krwi pełnej i osocza, a także zdolności erytrocytów do agregacji i deformacji (4, 5). Jednym ze sposobów opisu przepływu krwi jest wykorzystanie matematycznych modeli reologicznych.

Jednym z modeli wykorzystywanych w hemoreologii jest, zaproponowany przez Quemadę (8, 9), model uwzględniający lepkość osocza i hematokryt (rów. 1 i 2). Parametry modelu takie jak $k_Q$ interpretuje się jako lepkość wewnętrzną erytrocytu, a parametry $k_o$ i $k_\infty$ jako wartość tej lepkości w nieskończenie małej i dużej wartości prędkości ścinania. Wielkość $\gamma'_c$ interpretuje się jako wartość prędkości ścinania, przy której rozpoczyna się proces tworzenia agregatów (process of rouleaux formation).

$$\tau(\gamma') = \eta_p\left[1-\frac{1}{2}k_Q \cdot Hct\right]^{-2}\cdot\gamma' \qquad (1)$$

gdzie:
$$k_Q = \frac{k_0 + k_\infty\left(\gamma'/\gamma'_c\right)^{1/2}}{1+\left(\gamma'/\gamma'_c\right)^{1/2}} \qquad (2)$$

Kolejnym modelem jest model zaproponowany przez Ree-Eyringa w 1955 (rów. 3) (1, 10) pozwalający uwzględnić kilka procesów wpływających na lepkość cieczy. Każdy z procesów charakteryzowany jest przez amplitudę powodowanych przez niego zmian lepkości ($A_i$) i związany z tym procesem czas relaksacji $\tau_i$. Parametr $\eta_\infty$ oznacza wartość lepkości przy nieskończonej prędkości ścinania.

$$\eta(\gamma') = A_1\frac{\tau_1\gamma'}{\sinh^{-1}(\tau_1\gamma')} + A_2\frac{\tau_2\gamma'}{\sinh^{-1}(\tau_2\gamma')} + \eta_\infty \qquad (3)$$

Modelem skonstruowanym do gęstych deformowalnych zawiesin, ale nie agregujących cząsteczek jest model Pala (rów. 4) (6). Model ten może być wykorzystywany w hemoreologii w przypadku dużych wartości prędkości ścinania i próbek krwi zmodyfikowanych w celu zniesienia agregacji erytrocytów.

$$\eta_r\left[\frac{1-\frac{3}{2}\eta_r^2 N_{se}^2}{1-\frac{3}{2}N_{se}^2}\right]^{-5/4} = \left[1-\frac{\phi}{\phi_m}\right]^{-[\eta]\phi_m} \qquad (4)$$

gdzie: $N_{se}=\eta_r\gamma'/G_p$, a $G_p$ to moduł ścinający cząsteczek.

## Materiał i metody

Wszystkie pomiary lepkości krwi pełnej i osocza pobranej od pacjentów w ostrej fazie niedokrwiennego udaru mózgu wykonano z wykorzystaniem oscylacyjno-rotacyjnego reometru Contraves LS-40. Pomiar lepkości krwi przeprowadzano w zakresie 100 – 0.01 $s^{-1}$ prędkości ścinania w czasie 5 minut. Badana grupa obejmowała 28 pacjentów w wieku pomiędzy 41 a 84 lata. Dla każdej próbki krwi mierzono wartość hematokrytu metodą standardową. Lepkość krwi wyznaczano metodą regresji liniowej. Otrzymane wyniki poddano matematycznej analizie z wykorzystaniem wybranych modeli reologicznych: Quemaday, Ree-Eyringa i Pala (eq. 1-4).

## Wyniki

Zmierzone wartości parametrów reologicznych: hematokryt, lepkość krwi pełnej, lepkość osocza oraz obliczone wartości parametrów modeli reologicznych przedstawiono w tab. 1. Względna lepkość krwi to parametr obliczony poprzez podzielenie zmierzonej wartości lepkości krwi w danym zakresie prędkości ścinania przez lepkość osocza dla tej próbki. Na ryc. 1 przedstawiono przykładowe dopasowanie punktów pomiarowych z wykorzystaniem reologicznego modelu Quemady. Podczas analizy z wykorzystaniem modelu Pala wprowadzono możliwość zmiany wartości $\phi_m$ w funkcji prędkości ścinania, analogicznie do modelu Quemady. Wyniki pokazano w formie graficznej na ryc. 2.

## Omówienie

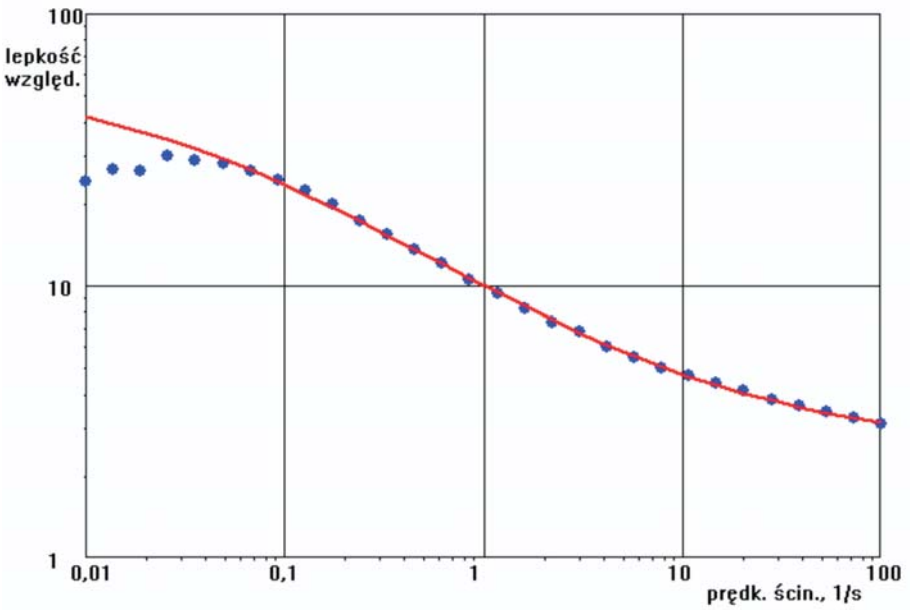
Przeprowadzone pomiary miały na celu określenie wartości lepkości krwi w grupie pacjentów po przebytym udarze niedokrwiennym mózgu. Otrzymane wartości są podobne do danych literaturowych dla tej grupy pacjentów (2). Na podstawie otrzymanych danych, szczególnie podwyższonej wartości lepkości osocza można stwierdzić, że może to być jedna z przyczyn wystąpienia udaru (3). Dane literaturowe wskazują na podwyższoną wartość lepkości osocza w tej grupie chorych (2, 7, 11).

Proces dopasowywania punktów pomiarowych wykazał, że zdarzają się załamania zależności $\eta(\gamma')$ dla małych wartości $\gamma'$. W takim przypadku pewną liczbę punków pomiarowych odrzucano, a metoda przyjęta do ustalania tej liczby polegała na wielokrotnym wykonaniu procedury dopasowania dla różnej liczby odrzuconych punktów danej krzywej i wybraniu takiego dopasowania, aby uwzględniona była jak największa liczba punktów. Liczbę punktów pomiarowych wykorzystanych w dopasowaniu zmniejszano do momentu, w którym wartość parametru $\chi^2$ przestawała maleć, residua malały do wartości 5%, a ich kształt robił się przypadkowy. Na ryc. 1 przedstawiono przykładowe dopasowanie modelu Quemady w przypadku odrzucania kilku punktów pomiarowych.

W przypadku opracowywania wyników pomiarów lepkości krwi z wykorzystaniem matematycznych modeli reologicznych przy ich wyborze kierowano się doniesieniami literaturowymi (6, 8, 10). Model Quemady uważany jest przez wielu autorów za bardzo dobrze opisujący krzywe przepływu (4, 9). Zaletą tego modelu jest jawne uwzględnienie w formule matematycznej takich parametrów jak lepkość osocza i hematokryt, co umożliwia łatwe porównywanie nawet pojedynczych przebiegów (bez koniecz-

**Tabela 1.** Wartości parametrów reologicznych i parametrów modelu Quemady i Ree-Eyringa w grupie pacjentów po przebytym udarze mózgu.

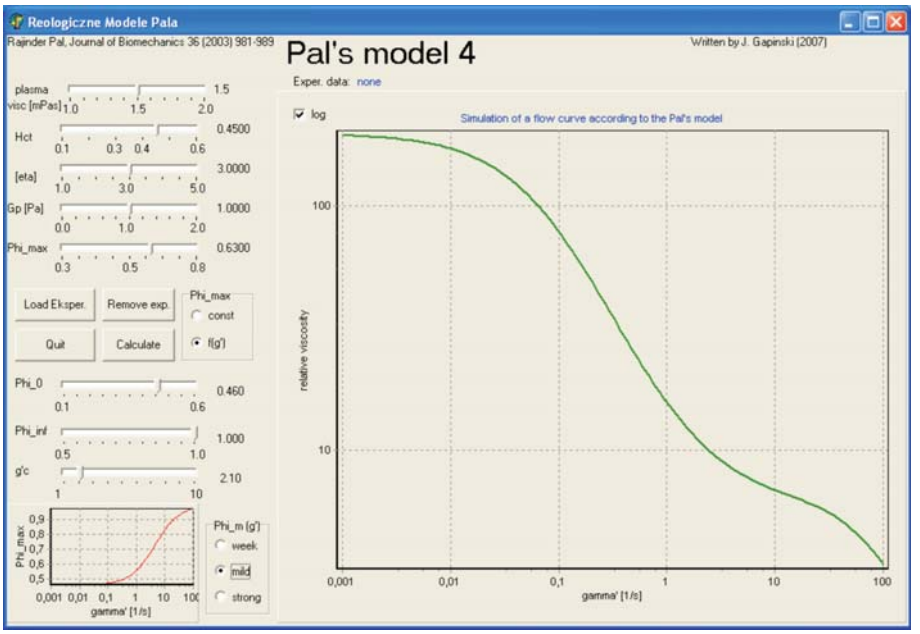
| Parametry hemoreologiczne | chorzy (n = 28) |
|---|---|
| hematokryt | 43.0 ± 0.15 |
| lepkość osocza [mPas] | 1.503 ± 0.047 |
| względna lepkość pozorna dla $\gamma' = 0.1\ s^{-1}$ | 36,4.0 ± 5.2 |
| względna lepkość pozorna dla $\gamma' = 1\ s^{-1}$ | 18.1 ± 1.3 |
| względna lepkość pozorna dla $\gamma' = 10\ s^{-1}$ | 8.42 ± 0.39 |
| względna lepkość pozorna dla $\gamma' = 100\ s^{-1}$ | 4.95 ± 0.15 |
| parametr modelu Quemady $k_o$ | 4.02 ± 0.07 |
| parametr modelu Quemady $k_\infty$ | 1.59 ± 0.05 |
| parametr modelu Quemady $\gamma'_c$ | 7.1 ± 1.0 |
| parametr modelu Ree-Eyringa $\eta_\infty$ | 3.18 ± 0.09 |
| parametr modelu Ree-Eyringa $A_1$ | 28.1 ± 4.3 |
| parametr modelu Ree-Eyringa $\tau_1$ | 11.1 ± 5.3 |
| parametr modelu Ree-Eyringa $A_2$ | 4.1 ± 0.8 |
| parametr modelu Ree-Eyringa $\tau_2$ | 0.6 ± 0.3 |




***Rycina 1.*** *Przykładowy reogram (punkty pomiarowe) z dopasowaniem modelu Quemady (czerwona linia) dla pacjenta z niedokrwiennym udarem mózgu.*

ności uśredniania). Model Ree-Eyringa wybrano głównie z powodu możliwości uwzględnienia dwóch procesów w opisie matematycznym krzywej przepływu (1, 9, 10). Jednym z nowszych modeli jest model Pala (6). Na podstawie podjętych prób wykorzystania tego modelu (ryc. 2) do analizy krzywych przepływu krwi pełnej w zakresie 100 – 0,1 $s^{-1}$ stwierdzono, że założenie modelu iż jest on skonstruowany do gęstych deformowalnych zawiesin, ale nie agregujących, model ten może być wykorzystywany do analizy krzywej przepływu krwi pełnej tylko w zakresie dużych wartości prędkości ścinania.

Podsumowując analizę otrzymanych wyników można stwierdzić, że przy użyciu modeli Quemady i Ree-Eyringa do analizy danych doświadczalnych uzyskano zbliżone




***Rycina 2.*** *Krzywa przepływu policzona przy użyciu modelu Pala z modyfikacją wartości $\phi_m$ dla parametrów o wartościach przedstawionych w lewej części rysunku.*

rezultaty. W obu przypadkach uzyskiwano stosunkowo dobre dopasowanie modelu do punktów pomiarowych. Model Ree-Eyringa dość dobrze opisuje ilościowo zjawiska zachodzące podczas przepływu krwi, jednakże zastosowane parametry nie mają dobrej definicji fizycznej tak, jak ma to miejsce w modelu Quemady, który w swojej formule uwzględnia wprost takie parametry jak lepkość osocza i hematokryt, a pozostałe parametry mają ściślejszą definicję fizyczną.

## Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń i porównania przebiegów doświadczalnych krzywych przepływu z modelami stwierdzono, że model Quemady najlepiej opisuje doświadczalną krzywą przepływu, a jednocześnie jego parametry mają dobrze zdefiniowany sens fizyczny.

## Piśmiennictwo


1. *Eyring H.:* Viscosity, plasticity, and diffusion as examples of absolute reaction rates. J. Chem. Phys, 1936, 4, 283-291
2. *Kowal P.:* Czynniki wpływające na przepływ mózgowy i ich rola w powstawaniu zaburzeń krążenia mózgowego. Neur. Neurochir. Pol. 1990, 24, 323-330
3. *Kowal P., Marcinkowska-Gapińska A.:* Wartość wybranych parametrów reologicznych w grupie chorych po przebytym udarze mózgu. Neuroskop 2003, 1, 116-120
4. *Lerche D., Bäumler H., Kucera W., Meier W., Paulitschke M.:* Flow properties of blood and hemoreological methods of quantifiacation. W: Physical Characterization of Biological cells. Basic research and clinic relevance. Red.: W. Scütt, H. Klinkmann, I. Lamprecht, T. Wilson, Verlag Gesundheit GmbH 1991, 189-214
5. *Merrill E.W.:* Rheology of blood. Physiol. Rev. 1969, 49, 863-888
6. *Pal R.:* Rheology of concentrated suspensions of deformable elastic particles such as human erythrocytes. J. Biomech. 2003, 36, 981-989
7. *Penco M., Romano S., Dagianti A. Jr., Tozzi-Ciancarelli M. G., i wsp.:* Modifications of whole blood filterability during acute myocardial infarction. Clin. Hemorheol. Microcir. 2000, 22(2), 153-159
8. *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
9. *Quemada D.:* Blood rheology and its implication in flow of blood. W: Arteries and arterial blood flow, Red.: C.M. Rodkiewicz, Springer Verlag, Vien-New York 1983, 1-127
10. *Ree T., Eyring H.:* Theory of non-newtoniam flow. I. Solid plastic system. J. Appl. Phys. 1955, 26, 793-809
11. *Smith F. B., Fowkes F. G., Rumley A., Lee A. J., i wsp.:* Tissue plasminogen activator and leucocyte elastase as predictors of cardiovascular events in subjects with angina pectoris: Edinburgh Artery Study. Eur. Heart J. 2000, 21(19), 1607-13



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

# Analiza parametrów hemoreologicznych w zależności od wyniku badania termograficznego

## Correlation between hemorheological parameters and thermographic pefusion study results

Anna Marcinkowska-Gapińska, Piotr Kowal

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

**Streszczenie**

Celem niniejszej pracy było porównanie wartości wybranych parametrów reologicznych z wynikami badania termograficznego w grupie ludzi zdrowych i z zaburzeniami ukrwienia. Badana grupa liczyła 65 osób w tym: bez objawów chorób naczyniowych – 35 osób i z zaburzeniami ukrwienia po 15 osób stanowili chorzy po przebytym zawale serca i chorzy na cukrzycę. Badania lepkości krwi prowadzono z wykorzystaniem oscylacyjno-rotacyjnego reometru Contraves LS40. Dla każdej badanej próbki krwi wyznaczano hematokryt metodą standardową. Lepkość osocza wyznaczano metodą regresji liniowej. Badania termograficzne polegające na określeniu rozkładu temperatur w kończynach prowadzono w termostatowanym pomieszczeniu (21-22°C) z wykorzystaniem kamery termograficznej (AGEMA, Thermovision 870). Na podstawie badań termograficznych w grupie ludzi zdrowych wyróżniono trzy grupy badanych: wynik badania termograficznego w normie, wynik wskazujący na zaburzenia w czynności termoregulacyjnej i wynik wskazujący na zaburzenia ukrwienia spoczynkowego i czynności termoregulacyjnych. Otrzymane wyniki badań lepkościowych podawano matematycznej analizie z wykorzystaniem reologicznego modelu Quemady. W wyniku przeprowadzonej analizy nie zaobserwowano różnic statystycznie istotnych w przypadku wartości: hematokrytu, lepkości krwi pełnej, lepkości osocza czy wartości parametrów modelu Quemady: $k_o$, $k_\infty$ i $\gamma'_c$. Zaobserwowano jednak tendencje do podwyższonej skłonności erytrocytów do agregacji i podwyższonej wartości lepkości osocza w grupie osób bez zaburzeń ukrwienia w wywiadzie, ale z termograficznym obrazem zespołu Raynaud. W wyniku przeprowadzonej analizy danych w grupach chorych z zaburzeniami ukrwienia nie zaobserwowano wyraźnych korelacji pomiędzy stanem ukrwienia obserwowanym z wykorzystaniem kamery termograficznej a wartościami parametrów hemoreologicznych.

**Summary**

The study aimed at initial comparison of selected rheological parameters of blood to the symptoms observed in thermographical studies in the group of healthy subjects and in the group of patients with perturbation in perfusion. The group consisted of 35 healthy objects, 15 objects after miocardial infarction and 15 diabetics. Blood viscosity measurements were performed by means of a rotary-oscillatory reometer Contraves LS 40. For each blood sample the hematocrit value was measured using the standard method. The plasma viscosity was calculated from the linear regression. Thermographic studies were performed in a thermostated chamber (21-22°C) by means of a thermographic (infrared) camera (AGEMA, Thermovision 870). The results of these studies in the the group of healthy patients revealed three subgroups characterized by the following features: i) proper thermographic result, ii) perturbations in the thermoregulation mechanism, iii) perturbations in both resting perfusion and in the thermoregulation mechanism (thermographic symptoms of Raynaud syndrome). The results of hemorheological measurements (flow curves) were analyzed using the Quemada model. No statistically significant differences between the groups were found in the average values of hematocrit, plasma viscosity, whole blood viscosity and the model parameters ($k_o$, $k_\infty$ and $\gamma'_c$). However, some tendencies were observed towards elevated erythrocytes aggregability and increased plasma viscosity in the third sub-group of healthy objects. The data obtained in the groups with perfusion perturbations no distinct correlation were found between the perfusion efficiency measured by means of the thermographic method and the values of hemorheological parameters.

**Słowa kluczowe:** hemoreologia, lepkość krwi, agregacja erytrocytów, deformacja erytrocytów, termografia

**Key words:** hemorheology, blood viscosity, erythrocytes' aggregation, erythrocytes' deformation, thermography

## Wstęp

Na początku dwudziestego wieku wielu badaczy obserwowało powiązanie pomiędzy lepkością krwi a stanem chorobowym pacjenta (1). Lepkość krwi zależy od bardzo wielu czynników. Jako główne wymienia się hematokryt, lepkość osocza oraz zdolność erytrocytów do deformacji i orientacji oraz do agregacji (4, 5). Badania reologiczne prowadzi się in vitro pobierając krew pacjenta do badania. Pomiar lepkości krwi i osocza można prowadzić z wykorzystaniem różnego rodzaju reometrów: kapilarnych, rotacyjnych, oscylacyjno-rotacyjnych i rotacyjno-oscylacyjnych (3, 8). W wyniku pomiaru reologicznego otrzymuje się reogram – zależność lepkości krwi od prędkości ścinania.

Nieinwazyjnym badaniem mogącym dostarczyć informacji o stanie ukrwienia kończyn są badania termograficzne oparte na pomiarze rozkładu temperatury na powierzchni skóry. W warunkach fizjologicznych rozkład temperatury na powierzchni skóry jest bardzo różnorodny. Badanie termograficzne poprzez analizę rozkładu temperatury na powierzchni ciała pozwala ocenić ukrwienie tych obszarów w celu zdiagnozowania choroby np. zespołu Raynaud (3).

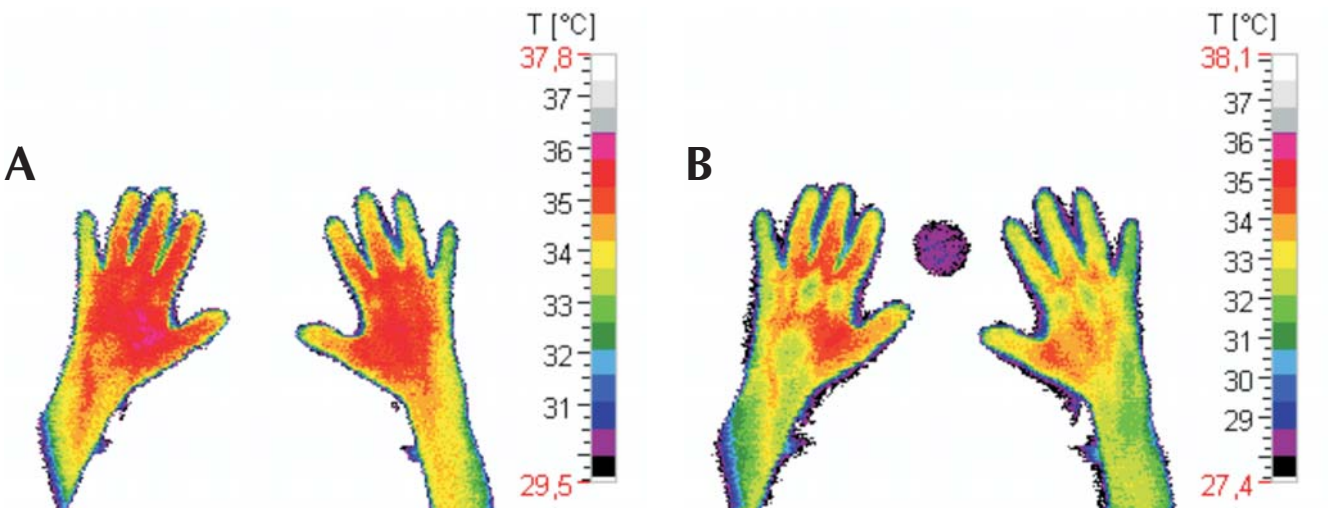
Celem niniejszej pracy była analiza wartości wybranych parametrów reologicznych krwi w grupie ludzi zdrowych i chorych z zaburzeniami ukrwienia, a następnie porównanie ich z wynikami badań termograficznych.

## Materiał i metodyka

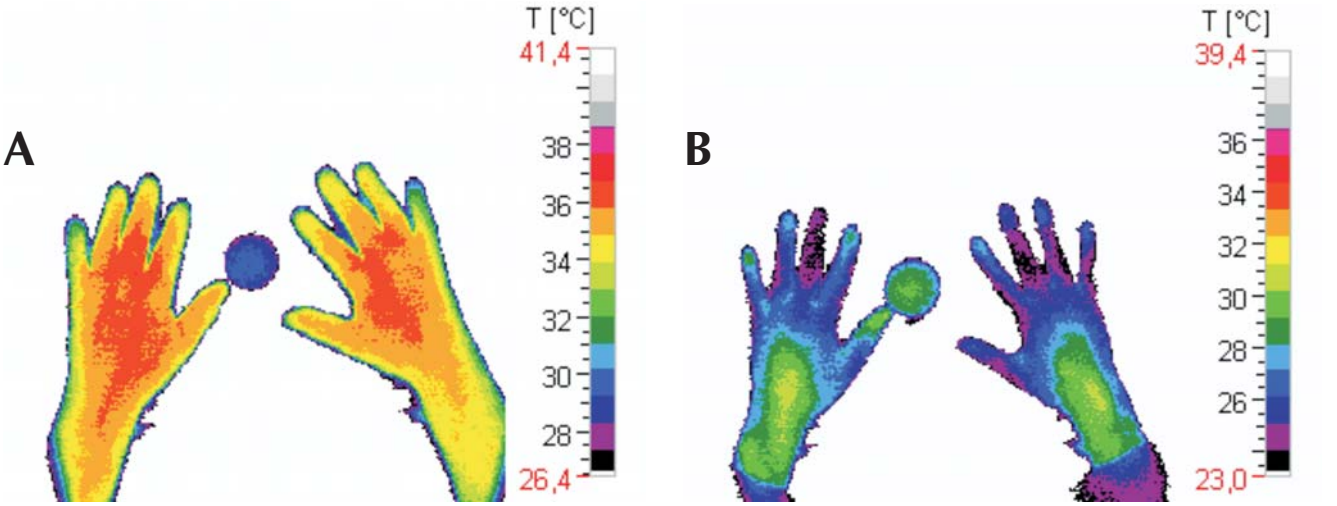
Badaniom reologicznym i termograficznym poddano łącznie grupę 65 osób, w tym 35 zdrowych, nie przyjmujących żadnych leków na choroby związane z układem krążenia, o prawidłowych wynikach badań okresowych oraz 15 osób ze stwierdzoną cukrzycą typu II i 15 osób po przebytym zawale serca w okresie 6 do 12 miesięcy. Badania reologiczne polegały na pobraniu od pacjentów próbki krwi do standardowych strzykawko-probówek z roztworem EDTA i pomiarze w warunkach in vitro lepkości krwi pełnej oraz lepkości osocza. Badania lepkości krwi prowadzono z wykorzystaniem oscylacyjno-rotacyjnego reometru Contraves LS40 w zakresie 100 – 0,01 $s^{-1}$ w czasie 5 minut. Dla każdej badanej próbki krwi wyznaczano hematokryt metodą standardową. Lepkość osocza wyznaczano metodą regresji liniowej. Otrzymane wyniki badań lepkościowych podawano matematycznej analizie z wykorzystaniem reologicznego modelu Quemady w celu oszacowania skłonności erytrocytów do agregacji i deformacji (8). Badanie termograficzne prowadzone było w termostatowanym pomieszczeniu (21-22°C) z wykorzystaniem kamery termograficznej (AGEMA, Thermovision 870) i polegało na badaniu rozkładu temperatur w kończynach górnych i dolnych po adaptacji pacjenta (6).

## Wyniki badań

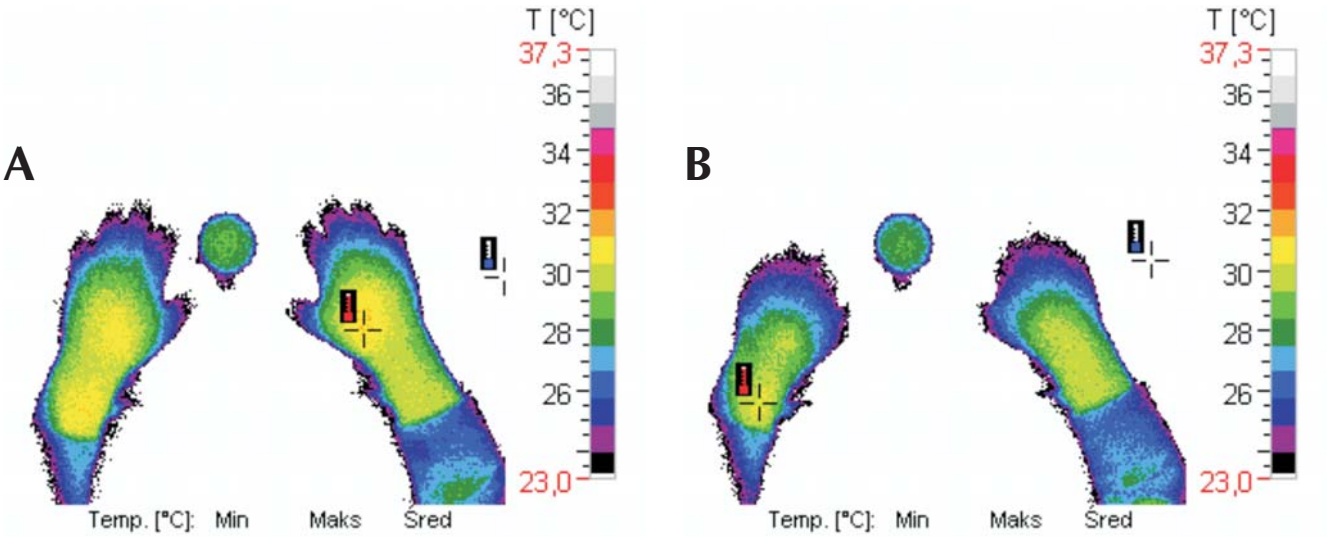
Na podstawie badań termograficznych w grupie osób zdrowych wyróżniono trzy grupy badanych: grupa I – wynik badania termograficznego w normie (ryc. 1), grupa II – wynik badania termograficznego wskazujący na zaburzenia w czynności termoregulacyjnej (ryc. 2) i grupa III – wynik badania termograficznego wskazujący na zaburzenia ukrwienia spoczynkowego i czynności




***Rycina 1.*** *Termograficzny obraz ukrwienia kończyn górnych pacjenta bez zaburzeń ukrwienia (A) – ukrwienie spoczynkowe, (B) – ukrwienie po oziębieniu.*




***Rycina 2.*** *Termograficzny obraz ukrwienia kończyn górnych z zaburzeniami czynności termoregulacyjnych; (A) – ukrwienie spoczynkowe, (B) – ukrwienie po oziębieniu.*



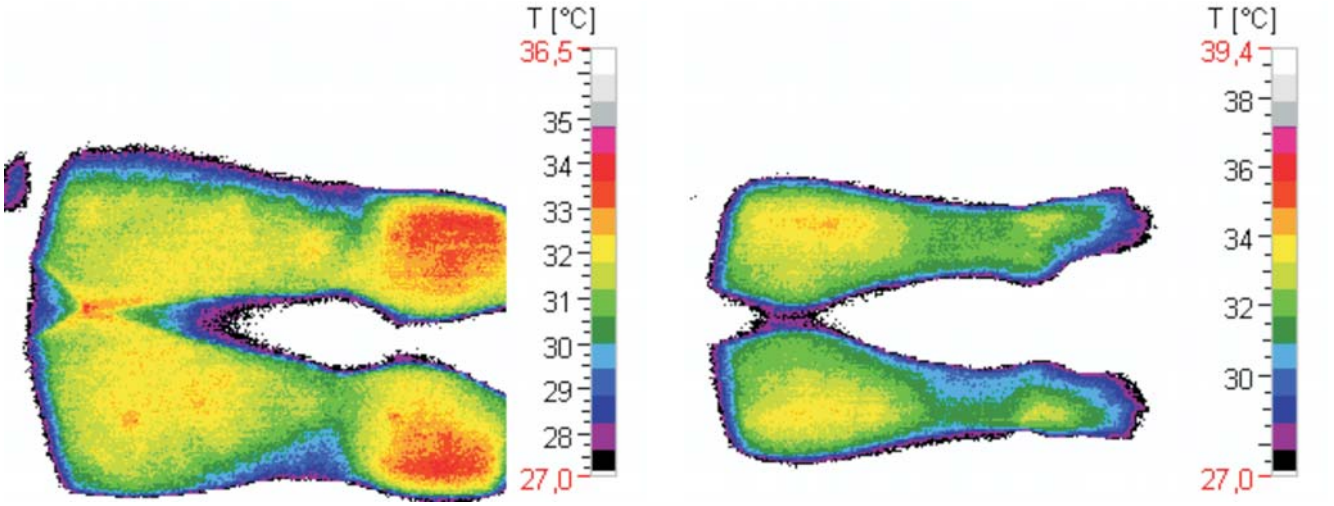

***Rycina 3.*** *Termograficzny obraz ukrwienia kończyn górnych z zaburzeniami ukrwienia spoczynkowego i czynności termoregulacyjnych; (A) – ukrwienie spoczynkowe, (B) – ukrwienie po oziębieniu.*

termoregulacyjnych (termograficzne objawy syndromu choroby Raynauda – ryc. 3). W przypadku ukrwienia kończyn dolnych obserwowane zmiany w stosunku do grupy odniesienia były minimalne (ryc. 4).

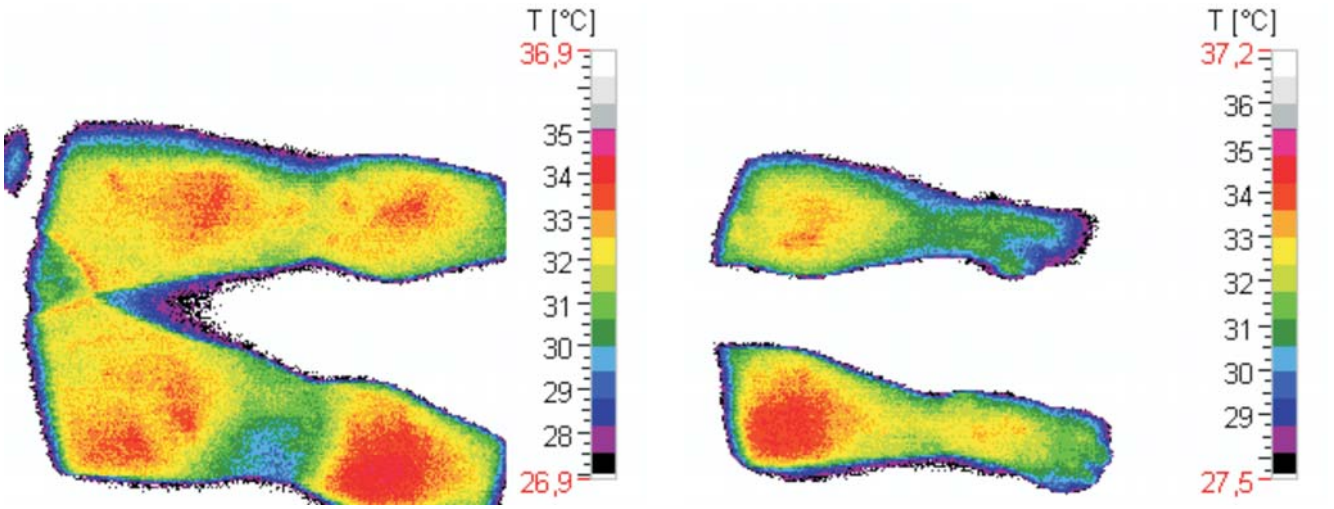
Analiza termogramów w grupie chorych z zaburzeniami ukrwienia wykazywała zmiany w stosunku do normy. W przypadku kończyn dolnych w grupie chorych na cukrzycę obserwowano wzrost temperatury dużego palca u nogi oraz stawów kolanowych, a obserwowane różnice charakteryzują się niesymetrycznym rozkładem temperatur na powierzchni ud i śródstopia (ryc. 5). W przypadku kończyn górnych obserwowane zmiany również miały charakter zarówno symetryczny jak i niesymetryczny. Zmiany w obrazie termograficznym w grupie pacjentów po przebytym zawale serca charakteryzowały się obniżeniem temperatury kończyn dolnych (ryc. 6). Obserwowane zmiany ukrwienia kończyn górnych dotyczyły głównie czynności termoregulacyjnej i były symetryczne.

Średni rozkład temperatur w poszczególnych grupach badanych przedstawiono w tab. 1 i 2.

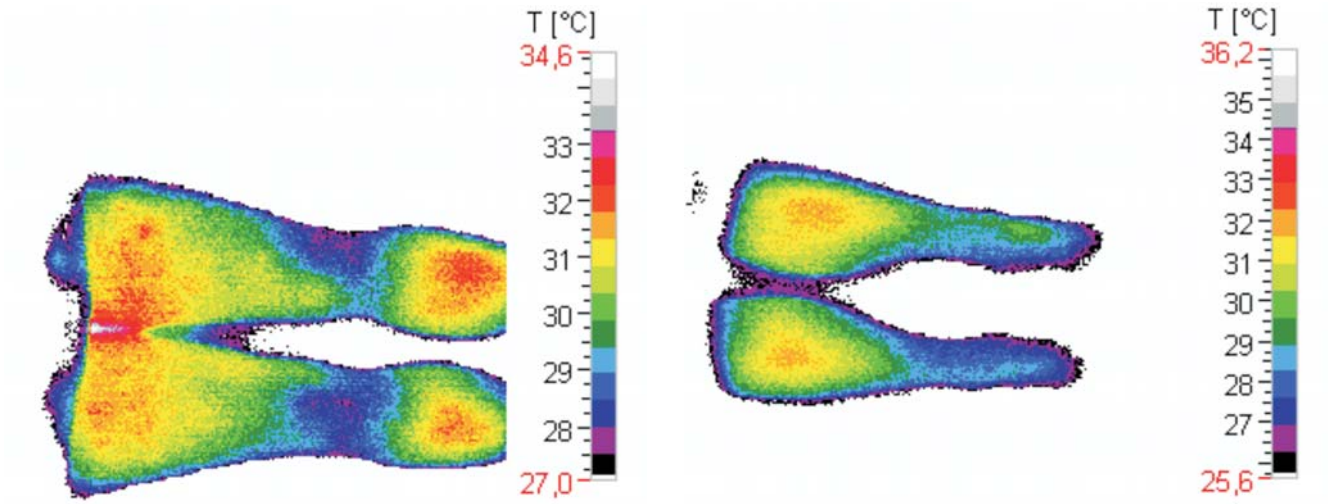
Analizę wyników badań reologicznych (tab. 3 i 4) przeprowadzano zgodnie z podziałem na grupy badane oraz zgodnie z podziałem wyłonionym na podstawie badań termograficznych (grupa osób zdrowych). Obserwowane różnice poddano analizie na istotność różnic z wykorzystaniem metody analizy statystycznej ANOVA. Podczas analizy wyników zaobserwowano bardzo duży rozrzut zmierzonych wartości.




***Rycina 4.*** *Termograficzny obraz ukrwienia kończyn dolnych z mimalnym upośledzeniem ukrwienia stóp.*




***Rycina 5.*** *Termograficzny obraz ukrwienia kończyn dolnych z niesymetrycznymi zmianami ukrwiewienia.*




***Rycina 6.*** *Termograficzny obraz ukrwienia kończyn dolnych z symetrycznymi zmianami ukrwiewienia.*

**Tabela 1.** Wartości temperatury kończyn górnych i dolnych zmierzonych przed i po oziębieniu w grupie osób bez zaburzeń ukrwienia (grupa I) oraz u badanych z zaburzeniami czynności termoregulacyjnych (grupa II) i z zaburzeniami ukrwienia spoczynkowego i termoregulacji (grupa III).

| grupa | grupa I | | grupa II | | grupa III | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| temperatura | L | R | L | R | L | R |
| dłonie przed oziębieniem | 32-34°C | | 22-36°C | 30-32°C | 22-33°C | 31-33°C |
| dłonie po oziębieniu | 28-30°C | | 23-28°C | 24-27°C | 23-26°C | 23-26°C |
| uda | 30-34°C | | 31-34°C | | 29-32°C | |
| kolana | 30-31°C | | 29-31°C | | 26-29°C | 27-30°C |
| stopy | 25-28°C | | 27.4-31.5°C | | 25-27°C | 26-28°C |

**Tabela 2.** Wartości temperatury kończyn górnych i dolnych zmierzone przed i po oziębieniu w grupie osób z zaburzeniami ukrwienia.

| grupa | grupa kontrolna | | chorzy na cukrzycę | | chorzy po zawale serca | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| temperatura | L | R | L | R | L | R |
| dłonie przed oziębieniem | 32-34°C | | 22-36°C | 30-32°C | 22-33°C | 31-33°C |
| dłonie po oziębieniu | 28-30°C | | 23-28°C | 24-27°C | 23-26°C | 23-26°C |
| uda | 30-34°C | | 30-33°C | 31-34°C | 28-30°C | 28-31°C |
| kolana | 30-31°C | | 27-30°C | 27-30°C | 26-28°C | 27-29°C |
| stopy | 25-28°C | | 31-32.5°C | 22-24°C | 25-30°C | 30-32°C |

**Tabela 3.** Wartości parametrów reologicznych w grupie badanych z termogramem w normie (grupa I) oraz u badanych z zaburzeniami czynności termoregulacyjnych (grupa II) i z zaburzeniami ukrwienia spoczynkowego i termoregulacji (grupa III).

| parametry hemoreologiczne | grupa I (n = 11) | grupa II (n = 12) | grupa III (n = 12) | p |
|---|---|---|---|---|
| hematokryt | 42.4 ± 0.7 | 40.1 ± 0.6 | 41.7 ± 0.9 | p > 0.09 |
| lepkość osocza [mPas] | 1.426 ± 0.023 | 1.468 ± 0.028 | 1.455 ± 0.027 | - |
| parameter modelu Quemady $k_o$ | 4.09 ± 0.06 | 4.33 ± 0.07 | 4.22 ± 0.10 | p > 0.1 |
| parameter model Quemady $k_\infty$ | 1.59 ± 0.07 | 1.67 ± 0.04 | 1.69 ± 0.06 | - |
| parameter model Quemady $\gamma'_c$ | 3.2 ± 0.3 | 4.6 ± 0.8 | 3.5 ± 0.5 | - |

## Omówienie

Analiza danych z pomiarów termograficznych (tab. 1) pozwoliła na wyłonienie trzech podgrup badanych: grupę z prawidłowym wynikiem termograficznym, grupę z zaburzeniami miernego stopnia i grupę z poważnymi zaburzeniami ukrwienia. Na podstawie prowadzonych badań stwierdzono, że w grupie osób zdrowych można na podstawie badań termograficznych zauważyć pierwsze symptomy zaburzeń ukrwienia.

Obserwowane różnice w obrazie termograficznym grupy chorych na cukrzycę i po przebytym zawale serca w stosunku do grupy kontrolnej (tab. 4) dotyczyły głównie niesymetrycznych zmian w rozkładzie temperatur na po-

**Tabela 4.** Wartości parametrów reologicznych w grupie kontrolnej oraz grupie chorych na cukrzycę i po przebytym zawale serca.

| parametry hemoreologiczne | chorzy na cukrzycę (n = 15) | chorzy po zawale serca (n = 15) |
|---|---|---|
| hematokryt | 43.8 ± 0.7 | 44 ± 1 |
| lepkość osocza [mPas] | 1.31 ± 0.07 | 1.28 ± 0.02 |
| względna lepkość pozorna dla $\gamma' = 1\ s^{-1}$ | 13.8 ± 1 | 12.4 ± 0.5 |
| względna lepkość pozorna dla $\gamma' = 10\ s^{-1}$ | 6.8 ± 0.9 | 5.6 ± 0.3 |
| względna lepkość pozorna dla $\gamma' = 100\ s^{-1}$ | 3.97 ± 0.95 | 3.48 ± 0.10 |
| parameter modelu Quemady $k_o$ | 4.28 ± 0.25 | 3.96 ± 0.06 |
| parameter model Quemady $k_\infty$ | 1.91 ± 0.29 | 1.71 ± 0.04 |
| parameter model Quemady $\gamma'_c$ | 4.75 ± 0.84 | 3.93 ± 0.04 |

wierzchni skóry u chorych na cukrzycę i symetrycznych zmian u chorych po przebytym zawale serca.

Analiza wartości parametrów reologicznego modelu Quemady (tab. 3) w grupie ludzi zdrowych pokazuje brak różnic statystycznie istotnych, aczkolwiek zaobserwować można tendencję do różnic w wartości parametru będącego wskaźnikiem stopnia agregacji pomiędzy poszczególnymi grupami badanych. Być może dla bardziej licznej grupy badanych różnice te okazałyby się statystycznie istotne.

Analiza zmierzonych wartości lepkości krwi przy różnych prędkościach ścinania (tab. 4) wskazuje na brak różnic statystycznie istotnych pomiędzy grupą kontrolną a grupą chorych na cukrzycę i chorych po przebytym zawale serca. Podobnie w przypadku pomiaru wartości lepkości osocza. Obserwowana różnica okazała się statystycznie nieistotna, choć wskazuje na większą wartość lepkości osocza w przypadku chorych na cukrzycę w porównaniu z grupą kontrolną. Być może jest to efekt zbyt dużej rozbieżności poszczególnych wyników jednostkowych. Zwiększenie grupy badanych mogłoby tu wyjaśnić czy jest to efekt zbyt małej grupy badanej czy różnice te faktycznie są statystycznie nieistotne. Obserwowany wzrost lepkości osocza w grupie chorych na cukrzycę potwierdzany jest przez innych badaczy (2). Wzrost lepkości osocza powiązany jest z większą skłonnością erytrocytów do agregacji (2). Z wielu badań wiadomo, że agregacja jest procesem dominującym w zakresie niskich prędkości ścinania (4).

Analiza wartości parametrów modelu reologicznego Quemady w grupie osób chorych (tabela 4) pokazuje brak różnic statystycznie istotnych, aczkolwiek wartość parametru będącego wskaźnikiem stopnia agregacji w grupie chorych na cukrzycę jest wyraźnie podwyższona. Być może dla bardziej licznej grupy badanych różnice te okazałyby się statystycznie istotne.

Prowadzone w niniejszej pracy studia porównawcze badań reologicznych i termograficznych zmian ukrwienia zarówno w grupie ludzi zdrowych jak i z zaburzeniami ukrwienia nie wykazały istotnych korelacji.

## Piśmiennictwo


1. *Berent H., Kochmański M., Kuczyńska K., Wocial B., Ignatowska-Świtalska H., Łapiński M., Januszewicz A., Januszewicz W.:* Rola czynników reologicznych w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Kardiol. Pol. 1995, 42, 463-468
2. *Chien S., Jan K.:* Ultrastructural basis of mechanism of rouleaux formation. Microvascular Research 1973, 5, 155-156
3. *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
4. *Lerche D., Bäumler H., Kucera W., Meier W., Paulitschke M.:* Flow properties of blood and hemoreological methods of quantification. W: Physical Characterization of Biological cells. Basic research and clinic relevance. Red.: W. Scütt, H. Klinkmann, I. Lamprecht, T. Wilson, Verlag Gesundheit GmbH Berlin 1991, 189-214
5. *Lerche D., Koch B., Vlastos G.:* Flow behaviour of blood. Rheology 1993, 93, 105-112
6. *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
7. *Quemada D.:* Blood rheology and its implication in flow of blood. W: Arteries and arterial blood flow. Red.: C.M. Rodkiewicz, Springer Verlag, Vien-New York 1983, 1-127
8. *Sandhagen B.:* Assesment of blood rheology. Methodology and studies in healthy individuals, in patients with certain diseases and during liquid blood preservation. Acta Universitatis Upsaliensis Uppsala 1988



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

# Modelowanie morfologii i czynności astrocytów - nowe możliwości wykorzystania narzędzi programowych

## The modelling of morphology and function of astrocytes - new possibilities of software tools application

Sławomir Michalak[1,2], Michał Szulc[3], Andrzej Rybarczyk[3]

*[1,2] - z Zakładu Neurochemii i Neuropatologii*
*Katedra Neurologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu*
*p.o. kierownika: dr med. Sławomir Michalak*
*kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Wojciech Kozubski*

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

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

**Streszczenie**

Współczesne dane dotyczące roli gleju wskazują na jego aktywny udział w czynności układu nerwowego. Astrocyty stanowią grupę komórek glejowych, które zaangażowane są w utrzymanie homeostazy glutaminianu i jonów wapnia. Wchodząc w ścisły kontakt z błoną pre– i postsynaptyczną współtworzą one trójelementowe połączenie synaptyczne. Zarówno glutaminian, jak i jony wapnia zaangażowane są we wzajemne oddziaływania gleju i komórek nerwowych. Ekscytotoksyczny wpływ glutaminianu stanowi istotny element patomechanizmów pierwotnej, jak i wtórnej neurodegeneracji. W niniejszej pracy przedstawiono metody i algorytm tworzenia statystycznych modeli astrocytów przydatnych do symulacji ich aktywności. Opierają się one na realistycznych danych statystycznych pochodzących z analizy obrazów mikroskopowych seryjnych skrawków mózgu.

Wielkoskalowe modele uwzględniające zarówno zjawiska na poziomie komórkowym, jak i subkomórkowym stwarzają nowe możliwości badania patomechanizmów związanych z neurodegeneracją.

**Summary**

Current data on glial cells indicate their active role in the nervous system. Among glial cells, astrocytes represent cells participating in glutamate and calcium homeostasis. Astrocytes are associated with neuronal membranes and form tripartite synapses. Both, calcium and glutamate are involved in bidirectional neuron – astrocytes interplay. Excitotoxic effects of glutamate are involved in primary and secondary neurodegeneration. The paper presents methods and algorithm for generation of statistical models of astrocytes suitable for simulation of the astrocytes' activity. Such a simulation is based on the statistical data characterizing the morphology of astrocytes, that origin from image analysis of the brain serial sections.

Large – scale models considering cellular and subcellular levels of phenomena open new possibilities for research of neurodegeneration.

**Słowa kluczowe:** astrocyty, morfometria, modelowanie, Neuromantic, ImageJ

**Key words:** astrocytes, morphometry, modelling, Neuromantic, ImageJ

**Wprowadzenie**

Nową erę badań nad glejem rozpoczęły obserwacje wskazujące na elektryczne sprzężenia pomiędzy komórkami glejowymi (9). Aktywna rola gleju w interakcjach z komórkami nerwowymi, zasugerowana przez Carla Ludwiga Schleicha w 1894 roku (14), znalazła oto potwierdzenie w późniejszych badaniach. Kolejne dekady przebiegały jeszcze w przekonaniu o biernej roli gleju w układzie nerwowym. Dopiero odkrycie obecności receptorów dla glutaminianu i kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) w hodowlach astrocytów i oligodendro-

cytów (4, 7, 8) stało się kolejnym kamieniem milowym w poznaniu znaczenia gleju. W komunikacji pomiędzy komórkami glejowymi istotną rolę pełnią jony wapnia, których uwalnianie jest następstwem pobudzenia receptorów dla neuroprzekaźników w ich błonie komórkowej. Obecnie wiadomo, że w komórkach glejowych, a szczególnie w astrocytach, ekspresji ulegają receptory dla niemalże wszystkich znanych neuroprzekaźników.

Podobnie, jak w przypadku neuronów, występują tu receptory jonotropowe, jak i metabotropowe (tab. 1).

Profil receptorów różni się pomiędzy poszczególnymi typami komórek glejowych. W astrocytach występują wszystkie receptory z wymienionych w tab. 1, w oligodendrocytach (17):

- $GABA_A$;
- glutaminergiczne;
- histaminowe;
- muskarynowe;
- purynergiczne;
- dla substancji P;
- bradykininowe;

w mikrogleju:

- glutaminergiczne;
- purynergiczne;
- histaminowe;
- bradykininowe;
- dla składowych dopełniacza – C5a, C3a;
- dla endoteliny;
- bradykininowe;
- dla czynnika aktywującego płytki (PAF, ang. *platelet activating factor*);
- dla lipopolisacharydu;

w komórkach Schwanna:

- glutaminergiczne;
- purynergiczne;
- bradykininowe;
- muskarynowe.

Ponadto zaobserwowano zróżnicowanie receptorów w danej klasie komórek glejowych w zależności od ich lokalizacji w układzie nerwowym, a szczególnie od receptorów występujących na neuronach, które otaczają. Przykładem tego zjawiska są komórki Bergmanna, których receptory są zwierciadlanym odbiciem występujących na komórkach Purkinjego receptorów (15). Obserwacja ta, podobnie jak dane dotyczące regulacji ekspresji receptorów w astrocytach wskazuje na aktywny udział tych komórek w oddziaływaniu z neuronami. Najważniejszymi w przypadku astrocytów są receptory glutaminergiczne, GABA-ergiczne i purynergiczne.

Receptory glutaminergiczne obserwowane w komórkach glejowych obejmują ich typy jonotropowe: NMDA, AMPA i kainianowe oraz metabotropowe (mGluR) (18).

Receptory NMDA występują w astrocytach kory mózgowej i rdzenia kręgowego oraz w gleju Müllera. Ponadto wykazano ich obecność w oligodendrocytach nerwu wzrokowego, ciała modzelowatego oraz istocie białej półkul mózgu. Właściwością glejowych receptorów NMDA, odróżniającą je od receptorów występujących w neuronach, jest słabsze ich blokowanie przez jony magnezu ($Mg^{+2}$), co prowadzi do możliwości ich aktywowania przy spoczynkowym potencjale błonowym. Neuronalne receptory NMDA zablokowane są przez $Mg^{+2}$, który ulega odłączeniu od nich tylko w wyniku depolaryzacji błony komórkowej (18).

Receptory AMPA występują w astrocytach kory mózgowej, hipokampa, móżdżku, ciała modzelowatego i rdzenia kręgowego. Ich obecność wykazano również w oligodendrocytach i mikrogleju (17).

Obecność receptorów kainianowych obserwowano w astrocytach, oligodendrocytach i mikrogleju, jednakże ich rola nie została dotychczas poznana (17).

Astrocyty są głównymi reprezentantami komórek glejowych, w których stwierdzono obecność metabotropowych receptorów glutaminergicznych. Występują tu

**Tabela 1.** Glejowe receptory dla neuroprzekaźników.

| Receptory jonotropowe | Receptory metabotropowe |
|---|---|
| nikotynowe | muskarynowe |
| $GABA_A$ | serotoninowe |
| glicynowe | histaminowe |
| glutaminergiczne | glutaminergiczne (mGluR) |
| AMPA | Receptory dla: |
| NMDA | naczynioaktywnego peptydu jelitowego (VIP) |
| purynowe | neuropeptydu Y |
| | substancji P |
| | bradykininy |

zarówno przedstawiciele grupy I (mGluR1 i mGluR5), jak i II (mGluR3).

W astrocytach obecne są wszystkie typy receptorów adenozynowych: A1 – A3 (receptory purynergiczne – P1), jednakże ich rola nie jest obecnie znana. Z kolei receptory purynergiczne typu P2, których agonistą jest adenozynotrifosforan (ATP) występują w astrocytach, oligodendrocytach i mikrogleju mózgowia i rdzenia kręgowego oraz w komórkach Schwanna. ATP jest podstawowym przekaźnikiem wydzielanym przez astrocyty, zaliczanym do tzw. „gliotransmiterów" (5).

Jonotropowe receptory GABAA stwierdzono w astrocytach hipokampa, móżdżku, nerwu wzrokowego, przysadki i rdzenia kręgowego. Podobnie jak w przypadku receptorów neuronalnych, ich pobudzenie prowadzi do napływu jonów chloru ($Cl^-$) do wnętrza komórki. Jednakże ich czynnościowe znaczenie w astrogleju jest istotnie różne, bowiem zawartość jonów $Cl^-$ około 10 – krotnie przekracza wartości stwierdzane w neuronach (17).

W komórkach glejowych zidentyfikowano także kanały jonowe, które aktywowane są przez czynniki zewnątrz- i wewnątrzkomórkowe. Występują tu wszystkie najważniejsze kanały jonowe (tab. 2).

Kanały wapniowe bramkowane napięciem zaangażowane w powstawanie lokalnych zmian stężenia jonów wapnia ($Ca^{+2}$) wykryto w prekursorach komórek glejowych lub ich niedojrzałych postaciach. Ich ekspresja ulega również pobudzeniu w reaktywnych astrocytach (3).

Kanały sodowe bramkowane napięciem stwierdzono w astrocytach hipokampa, kory mózgowej, rdzenia kręgowego oraz w komórkach Schwanna. Ich znaczenie pozostaje nadal nieznane, jednakże na podstawie ich dużej gęstości w komórkach guzów glejowych sugeruje się ich udział w procesach proliferacji i migracji komórek glejowych (3).

Potasowe kanały jonowe bramkowane napięciem (typy: $K_{ir}$, $K_D$, $K_A$ i $K_{Ca}$) odpowiedzialne są za utrzymanie ujemnego potencjału spoczynkowego. Pozostają one zamknięte, gdy błona komórkowa jest zdepolaryzowana, a w wyniku jej hiperpolaryzacji są aktywowane. Występują one we wszystkich komórkach glejowych, jednakże podtyp $K_{ir}$ 4.1 stwierdzono w astrocytach, oligodendrocytach i gleju Bergmanna, jest on bowiem związany wyłącznie z glejem ośrodkowego układu nerwowego (2).

W astrocytach, oligodendrocytach i komórkach Schwanna występuje kilka rodzajów kanałów chlorkowych. Jak wspomniano powyżej mają one szczególne znaczenie dla astrocytów, ze względu na wysoką wewnątrzkomórkową zawartość jonów $Cl^-$.

Akwaporyny (AQ) są białkami błonowymi, które tworzą kanały przepuszczalne dla wody oraz innych związków, jak na przykład – mocznika. Znanych jest obecnie 10 typów akwaporyn, z których AQ4 występuje we wszystkich rodzajach astrocytów.

Niezwykle ważnym elementem środowiska, jakie tworzy glej, są transportery neuroprzekaźników. Wśród nich najistotniejszymi są transportery glutaminianu. Oczyszczanie przestrzeni międzykomórkowej z tego podstawowego neuroprzekaźnika zachodzi przy udziale transporterów zlokalizowanych zarówno w neuronach, jak i astrocytach. Wewnątrzkomórkowe stężenie glutaminianu 1000 – krotnie przekracza jego zewnątrzkomórkowy poziom. Transport jednej cząsteczki glutaminianu do wnętrza komórki wymaga napływu 3 jonów sodu i wymiany na jeden jon potasu, czemu towarzyszy napływ jednego jonu wodoru (17).

Poznano pięć typów transporterów glutaminianu (EAAT1 do EAAT5, ang. *Excitatory Amino Acid Transporter*) (10). W astrocytach zaobserwowano ekspresję EAAT1 i EAAT2, natomiast pozostałe typy występują w neuronach, które ją kontrolują w otaczającym astrogleju. Dowodem na to zjawisko jest zmniejszenie ekspresji EAAT w astrocytach w przypadkach śmierci neuronów lub ustania neurotransmisji glutaminergicznej. Wydajność transporterów glutaminianu zależy z kolei od przezbłonowego gradientu stężeń jonów sodu i potasu. Utrudniony jest on w wyniku zwiększenia wewnątrzkomórkowej zawartości $Na^+$ lub zwiększenia zewnątrzkomórkowego poziomu $K^+$.

W astrocytach stwierdzono ponadto transportery dla kwasu gamma-aminomasłowego, glicyny, dopaminy, noradrenaliny i serotoniny (17).

**Tabela 2.** Kanały jonowe występujące w komórkach glejowych.

| Kanały jonowe | typ komórki glejowej |
|---|---|
| wapniowe | niedojrzałe astrocyty i oligodendrocyty |
| sodowe | prekursory astrocytów |
| potasowe | wszystkie typy |
| chlorkowe | wszystkie typy |
| akwaporyny | AQP4 – wszystkie typy |
| | AQP9 – astrocyty w pniu mózgu, tanycyty w podwzgórzu |

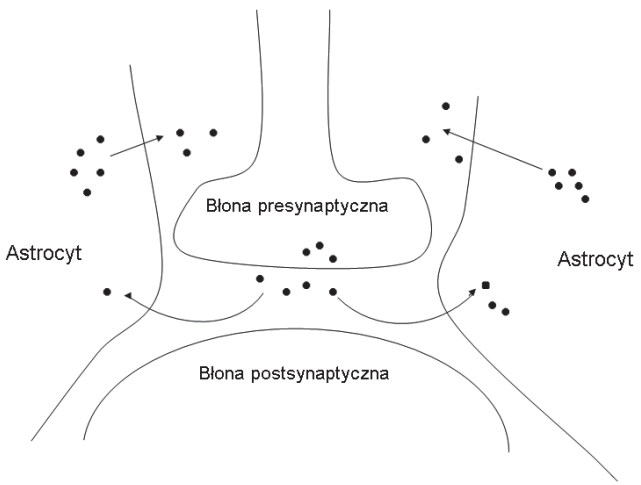
Opisane powyżej wybrane najważniejsze cechy astrocytów i pozostałych komórek glejowych ukazują podstawy ich roli w aktywnym oddziaływaniu z neuronami.

## Trójelementowe połączenie synaptyczne - oddziaływanie pomiędzy astrocytami a neuronami

Pojęcie trójelementowego połączenia synaptycznego pojawiło się po raz pierwszy w piśmiennictwie w 1999 roku w pracy Araque i wsp. (1). Opisując złącze błony presynaptycznej, postsynaptycznej oraz astrocytarnej autorzy wskazali na dwukierunkowy przepływ sygnałów pomiędzy astrocytami i neuronami, uznając jednocześnie komórki glejowe jako integralny element połączenia synaptycznego (ryc. 1). Na ich znaczenie wskazują ponadto wyniki badań oceniających udział astrocytów w połączeniach synaptycznych. W hipokampie około 60% połączeń akso-dendrytycznych otoczone jest przez astrocyty, podczas gdy w móżdżku prawie wszystkie synapsy tworzone przez komórki Purkinjego otoczone są glejem Bergmanna (6).

Uwalniane z błony presynaptycznej neuroprzekaźniki oddziałują na receptory błony postsynaptycznej oraz otaczających astrocytów. Następstwem tego zjawiska jest oczywiście wygenerowanie potencjału postsynaptycznego, ale także zwiększenie wewnątrzastrocytarnego poziomu wapnia, które z kolei prowadzi do uwolnienia „gliotransmiterów".

Zjawiska te wskazują na szczególną rolę, jaką pełnią astrocyty w układzie nerwowym. Uznany jest udział astrocytów w tworzeniu bariery krew – mózg, regulacji mikrokrążenia mózgowego, utrzymaniu homeostazy jonowej, wodnej i pH. Jednakże dla patomechanizmów obserwowanych w przebiegu pierwotnie zwyrodnieniowych chorób układu nerwowego (np. choroby Alzheimera) lub chorób, w których neurodegeneracja jest zjawiskiem towarzyszącym (np. stwardnienie rozsiane), najbardziej istotnym jest udział astrocytów w zwrotnym wychwycie glutaminianu. Nadmiar tego ekscytotoksycznego aminokwasu prowadzi do zmian zwyrodnieniowych i śmierci neuronów.




***Rycina 1.*** *Schemat trójelementowej synapsy.*

Utrzymanie homeostazy glutaminianowej polega na:

- zapobieganiu przedostawania się glutaminianu pochodzącego ze źródeł innych niż synapsa. Bariera krew - mózg uniemożliwia przedostawanie się glutaminianu z krwiobiegu,
- sprawnym usuwaniu glutaminianu ze szczeliny synaptycznej,
- uzupełnianiu puli glutaminianu wykorzystywanego później w procesach neurotransmisji (17).

Astrocyty stanowią jego główny magazyn, bowiem 80% glutaminianu uwolnionego podczas procesu neurotransmisji ulega wychwytowi przez astrocyty, a jedynie 20 % przez neurony postsynaptyczne. W astrocytach glutaminian przekształcany jest do glutaminy uwalnianej do przestrzeni pozakomórkowej i wychwytywanej następnie przez neurony presynaptyczne (17).

Udział astrocytów w procesach neurotransmisji, ich potencjalny udział w patomechanizmach chorób pierwotnie zwyrodnieniowych oraz wtórnym zwyrodnieniu czyni je istotnym obiektem analiz. Badania doświadczalne prowadzone in vivo lub in vitro ograniczone są trudnościami metodycznymi, zakresem prowadzonych obserwacji, czy choćby poziomem wprowadzanych ingerencji. Natomiast modele matematyczne i symulowanie zjawisk związanych z patomechanizmami zachodzącymi w ośrodkowym układzie nerwowym otwierają nowe możliwości poznania, także, a może przede wszystkim, w zakresach obejmujących ich przedkliniczne fazy.

Podjęliśmy zaplanowane wieloetapowo (12) badania mające na celu stworzenie wielkoskalowego modelu środowiska obejmującego astrocyty, neurony i przestrzeń międzykomórkową.

Pierwszym etapem tych badań było przeprowadzenie pomiarów morfometrycznych oraz przygotowanie ich do modelowania czynności astrocytów.

## Pomiary morfometryczne astrocytów przy użyciu oprogramowania komputerowego

Pomiary morfometryczne stanowią jedno z podstawowych źródeł danych niezbędnych w modelowaniu procesów interakcji neuronów i komórek glejowych. Autorzy opracowali metodę uzyskiwania obrazów komórek glejowych opierającą się na mikroskopii świetlnej. Do analizy morfologicznych cech astrocytów zastosowano barwienia metodą z wykorzystaniem czerwieni oleistej O mrożonych skrawków mózgów dojrzałych szczurów szczepu Wistar. Zastosowana metoda pozwoliła na

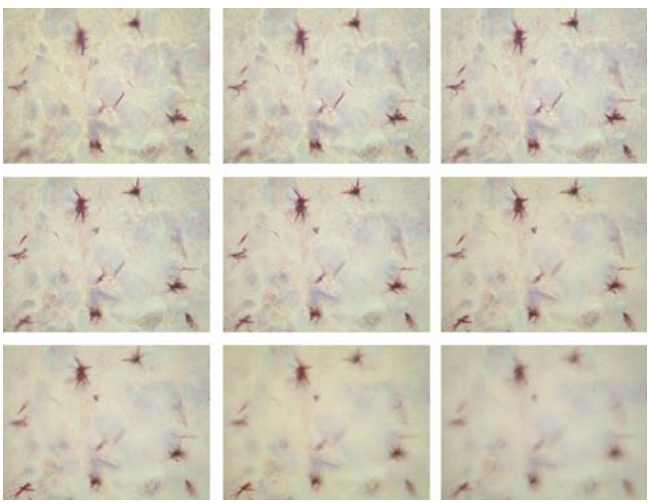
uzyskanie obrazów astrocytów o jakości umożliwiającej badanie ich właściwości morfologicznych.

Obrazy mikroskopowe uzyskiwano przy użyciu aparatu fotograficznego Canon EOS 5D sprzężonego z zestawem optycznym mikroskopu świetlnego Carl Zeiss Jena (Jenaval). Wykonywano zdjęcia kolejnych płaszczyzn skrawków w osi optycznej mikroskopu. Umożliwiło to uzyskanie kolejnych „przekrojów" badanych preparatów. Wykonane zdjęcia zapisywane są w formacie nieprzetworzonym (tzw. RAW) w postaci plików CR2. Następnie przetwarzano je za pomocą szeregu narzędzi programistycznych (programy: dcraw, ufraw, gimp), umożliwiających uzyskanie barwnych lub szarych obrazów preparatów przechowywanych w postaci plików graficznych w formacie TIFF. Na tym etapie możliwe są korekcje uzyskanych obrazów pozwalające na poprawienie ich czytelności. Format TIFF umożliwia przechowywanie danych obrazowych w postaci oryginalnej, nie zniekształconej na przykład poprzez algorytmy kompresji stosowane w przypadków formatów JPG. Kolejnym etapem obróbki uzyskanych danych jest odtworzenie stosów obrazowych preparatów poprzez budowę wieolobrazowych plików TIFF (ryc. 2).

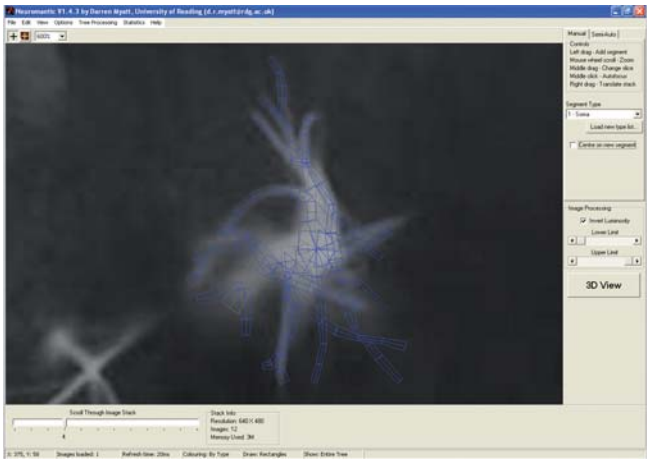
Procedura ta przeprowadzana jest między innymi za pomocą oprogramowania ImageJ (http://rsb.info.nih.gov/ij/). Następnie uzyskane stosy obrazowe (ang. image stacks) poddawane są badaniu morfometrycznemu przy wykorzystaniu programów Neuromantic (http://www.rdg.ac.uk/neuromantic/) lub ImageJ z rozszerzeniem (ang. plugin) NeuroMorpho.

Wymienione powyżej oprogramowanie wspomaga proces pomiaru morfologii komórek m.in. poprzez:

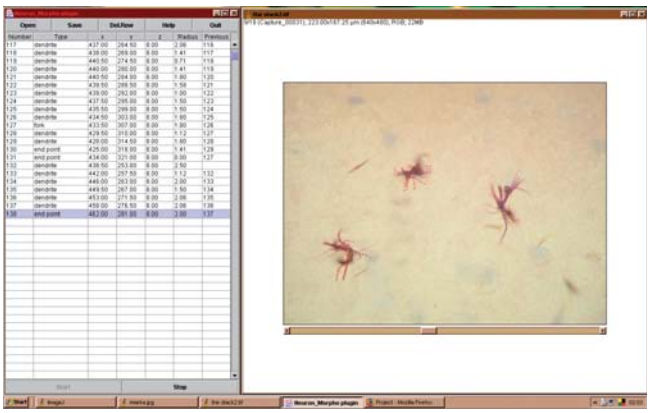
a) mechanizmy poprawy jakości obrazu (np. regulacja kontrastu, transformacja bikubiczna, inwersja przestrzeni barw, itp.) celem lepszego wyeksponowania określonych parametrów ułatwiających proces pomiaru,
b) prowadzenie procesu rejestracji wskazywanych przez osobę wykonującą badanie fragmentów obrazów komórek,
c) półautomatyczny proces śledzenia wypustek astrocytów wraz z automatycznym pomiarem ich średnicy.



***Rycina 2.*** *Stos warstw skrawka mózgu szczura szczepu Wistar.*




***Rycina 3.*** *Pomiary morfometryczne astrocytu przy wykorzystaniu oprogramowania Neuromantic.*



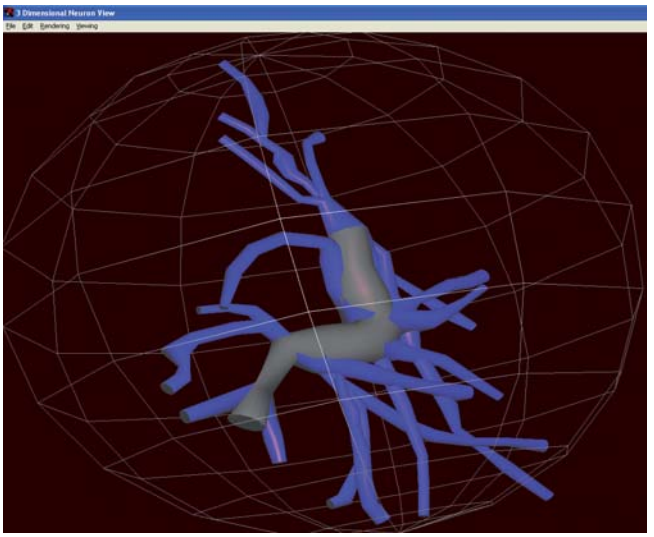
***Rycina 4.*** *Pomiary morfometryczne astrocytu przy wykorzystaniu oprogramowania NeuroMorpho.*

Wyniki pomiarów zapisywane są w postaci plików tekstowych w formacie SWC.

Przebieg i wyniki przykładowego procesu pomiaru astrocytu przedstawione zostały na ryc. 3 i 4.

Należy podkreślić, iż wykorzystywane oprogramowanie jest oprogramowaniem typu OpenSource (dcraw, ufraw, gimp, ImageJ) lub też oprogramowaniem o zamkniętym kodzie, dostępnym jednak bezpłatnie dla celów prowadzenia badań naukowych (Neuromantic).

Pozwala ono na wizualizację morfologicznych cech analizowanych komórek (ryc. 5).



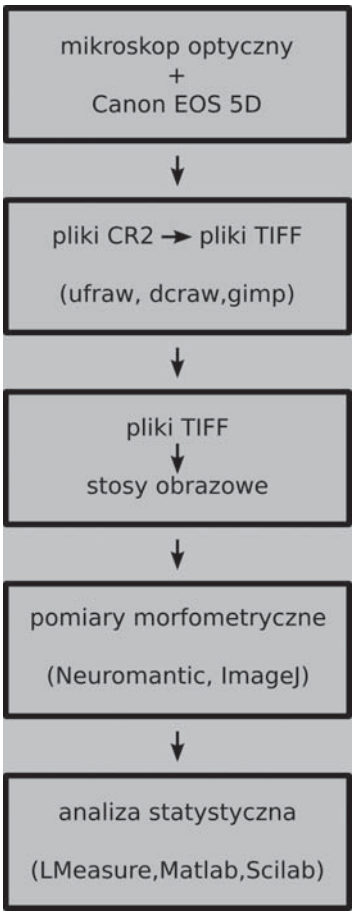
***Rycina 5.*** *Wizualizacja astrocytu na podstawie przeprowadzonych pomiarów.*

Kolejnym etapem przetwarzania jest statystyczna analiza uzyskanych danych morfometrycznych. Do tego celu wykorzystywane jest m.in. oprogramowanie L-Measure (http://krasnow.gmu.edu/L-Neuron/L-Neuron/LMeasure/) oraz autorskie oprogramowanie zaimplementowane w systemach Matlab i Scilab. Pozwalają one uzyskać szczegółowe dane dotyczące liczby i długości wypustek, kątów pomiędzy ich odgałęzieniami, powierzchni i objętości ciała komórki itd.

## Wykorzystanie danych morfometrycznych do modelowania czynności astrocytów

Uzyskane dane statystyczne są danymi wejściowymi dla opracowywanych algorytmów generowania trójwymiarowych, statystycznie realistycznych modeli komórek glejowych, opartych o algorytmy generowania modeli neuronów. Schemat całego procesu uzyskiwania danych przedstawiony został na ryc. 6.

Autorzy podjęli realizację modelu uśredniającego m.in. opartą na danych statystycznych, trójwymiarową morfologię neuronów i komórek glejowych, wybrane elementy ich fizjologii (kanały jonowe, połączenia synaptyczne itp.) oraz właściwości biochemiczne charakteryzujące przestrzeń międzykomórkową (przede wszystkim stężenia glutaminianu, wapnia). W modelu uwzględnione zostały również procesy biochemiczne obejmujące lokalne zmiany stężeń określonych czynników i ich wpływ na fizjologię i morfologię komórek. Kompletny model będzie miał charakter wielkoskalowy ze względu na możliwość opisu całych struktur nerwowych, z jednoczesnym uwzględnieniem procesów zachodzących na poziomie subkomórkowym.




***Rycina 6.*** *Schemat procesu pozyskiwania i obróbki danych wykorzystywany przez autorów.*

W chwili obecnej kontynuowany jest proces pozyskiwania danych statystycznych z morfometrii cech astrocytów oraz neuronów. Opracowywane są także modele matematyczne pozwalające na spójny opis procesów biochemicznych zachodzących w modelowanych strukturach. Jednocześnie, z uwagi na wielką złożoność obliczeniową tworzonego modelu, opracowywana jest architektura systemu obliczeniowego klasy CCM (Custom Computing Machine), zoptymalizowanego pod kątem przeprowadzania symulacji tworzonego modelu.

Autorzy przewidują w przyszłości uwzględnienie w modelu innych patomechanizmów neurodegeneracji, udział procesów zwyrodnieniowych w chorobach autoimmunologicznych układu nerwowego (np. stwardnieniu rozsianym) oraz opracowanie metod eksperymentalnej weryfikacji otrzymanych wyników i budowę systemu obliczeniowego o projektowanej architekturze.

Należy podkreślić, iż w innych ośrodkach naukowych prowadzone są zaawansowane badania nad opracowaniem wiernych modeli morfologiczno-fizjologicznych wybranych struktur układu nerwowego. Jednym z naj-

szybciej rozwijających się tego typu projektów jest Blue Brain Project (http://bluebrainproject.epfl.ch/index.html, (11), którego celem jest opracowanie szczegółowego modelu układu siatkowego w korze nowej mózgu.

Opisany powyżej autorski model, uwzględniając rolę astrocytów z wykorzystaniem biologicznie realistycznych komórek oraz symulacje ich czynności uwzględniające receptory dla neuroprzekaźników i kanały jonowe oraz właściwości biochemiczne charakteryzujące przestrzeń międzykomórkową, stwarza nowe możliwości badania patomechanizmów związanych z neurodegeneracją.

## Piśmiennictwo


1. *Araque A., Parpura V., Sanzgiri R.P., Haydon P.G.:* Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. Trends Neurosci. 1999, 22(5), 208-15
2. *Barres B.A., Chun L.L., Corey D.P.:* Ion channel expression by white matter glia: I. Type 2 astrocytes and oligodendrocytes. Glia 1988, 1, 10-30
3. *Berger T., Schnitzer J., Orkand P.M., Kettenmann H.:* Sodium and calcium currents in glial cells of the corpus callosum slice. Eur J Neurosci 1992, 4, 1271-1284
4. *Bowman C.L., Kimelberg H.K.:* Excitatory amino acids directly depolarize rat brain astrocytes in primary culture. Nature 1984, 311, 656-659
5. *Fields R.D., Burnstock G.:* Purinergic signalling in neuon – glia interactions. Nat. Rev. Neurosci. 2006, 7, 423-436
6. *Grosche J., Matyash V., Moller T., Verkhratsky A., Bach A., Kettenmann H.:* Microdomains for neuron – glia interaction: parallel fiber signaling to Bergmann glial cells. Nat. Neurosci. 1999, 2, 139-143
7. *Kettenmann H., Backus K.H., Schachner M.:* Aspartate, glutamate and gamma-aminobutyric acid depolarize cultured astrocytes. Neurosci. lett. 1984, 52, 25-29
8. *Kettenmann H., Gilbert P., Schachner M.:* Depolarization of cultured oligodendrocytes by glutamate and GABA. Neurosci. Lett. 1984, 47, 271-276
9. *Kuffler S.W., Potter D.D.:* Glia in leech central nervous system: Physiological properties and neuron – glia relationship. J. Neurophysiol. 1964, 27, 290-320
10. *Maragakis N.J., Dietrich J., Wong V., Xue H., Mayer-Proschel M., Rao M.S., Rothstein J.D.:* Glutamate transporter expression and function in human glial progenitors. Glia. 2004, 45(2), 133-43
11. *Markram H.:* The Blue Brain Project. Nat. Rev. Neurosci. 2006, 7, 153-160
12. *Michalak S., Szulc M., Rybarczyk A., Górka M., Turkot A.:* The system for analysis and simulation of neurons and their environment. Proceedings Eighteenth International Conference on Systems Engeneering, Coventry University 2006, 287 – 291. Editors K.J. Burnham & O.C.L.Haas. Coventry 5-7 September 2006
13. *Orkland R.K., Nicholls J., Kuffler S.:* Effect of nerve impulses on the membrane potential of glial cells in the central nervous system of amphibia. J. Neurophysiol. 1966, 29, 788-806
14. *Schleich C.L.:* Schmerzlose Operationen. Oertliche Betäubung mit indiffrenten Flü, Berlin 1894
15. *Verkhatsky A., Orkland R.K., Kettenmann H.:* Glial calcium: homeostasis and signaling function. Physiol. Rev. 1998, 78, 99-141
16. *Verkhatsky A.:* Patching the glia reveals the functional organisation of the brain. Pflugers. Arch. 2006, 453, 411-420
17. *Verkhratsky A., Butt A.:* Glial Neurobiology. Wiley & Sons Ltd. 2007
18. *Verkhratsky A., Kirchoff F.:* NMDA receptors in glia. Neusoscientist 2007, 3, 1-10



**Adres do korespondencji:**
Zakład Neurochemii i Neuropatologii
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
e-mail: slamic@yahoo.com

# Mikrodekompresja korzeni nerwowych w kręgozmykach zwyrodnieniowych odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa

## Microdecompression of nerve roots in degenerative spondylolisthesis of lumbo-sacral region of spine

Roman Jankowski[1], Stanisław Nowak[1] , Ryszard Żukiel[1], Tomasz Blok[1], Andrzej Pucher[2]

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

[2] *z Katedry i Kliniki Ortopedii UM im K. Marcinkowskiego w Poznaniu kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Pucher*

**Streszczenie**

Analizą objęto 15 chorych leczonych w latach 2002-2005. W analizowanym materiale było 9 kobiet i 6 mężczyzn, w wieku od 48 do 67 lat. Głównym objawem u wszystkich chorych była jednostronna rwa kulszowa. Kręgozmyki były umiejscowione na poziomie L5/S1 (5 przyp.) i L4/L5 (10 przyp.). Operacje przeprowadzone zostały jednostronnie. Polegały one na fenestracji więzadła żółtego, częściowej przyśrodkowej facetektomii i foraminotomii, uwolnieniu z ucisku korzenia nerwowego poprzez usunięcie „progu" kostnego (krawędzi tylno-bocznej niższego trzonu kręgowego). W 7 przypadkach stwierdzono wolne fragmenty krążka międzykręgowego w kanale kręgowym uciskające korzeń nerwowy. Poprawę stanu neurologicznego obserwowaliśmy u 13 (87%) chorych.

**Summary**

The clinical analysis included 15 patients treated between 2002-2005. Material comprised 9 females and 6 males in aged 48-67. All patients demonstrated the cardinal sign – unilateral sciatic neuralgia. Spondylolisthesis was localized at the L5/S1 level (5 cases) and at the L4/L5 level (10 cases). Surgery was carried out unilaterally. Surgical intervention included flaval ligament fenestration, partial medial facetectomy and foraminotomy, nerve root decompression performed by removal of bony "limen" (posterolateral margin of inferior vertebral body). There were found sequesters of intervertebral disc fragments compressing nerve root in 7 cases. Postoperatively neurological improvement was observed in 13 cases (87%).

**Słowa kluczowe:** kręgozmyk zwyrodnieniowy, mikrodekompresja korzeni nerwowych

**Key words:** degenerative spondylolisthesis, microdecompression of nerve roots

### Wstęp

Kręgozmyki dysplastyczne, cieśni i zwyrodnieniowe występują z częstością 5% (2). W niektórych przypadkach kręgozmyków operacja może być ograniczona do uwolnienia z ucisku korzeni nerwowych sposobem mikroneurochirurgicznym (9, 10, 15). Celem pracy jest przedstawienie metody oszczędnego postępowania operacyjnego, stosowanej przez autorów, w wybranych przypadkach kręgozmyków zwyrodnieniowych.

### Materiał

Analiza kliniczna obejmuje 15 chorych leczonych operacyjnie w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM w Poznaniu w latach 2002-2005 z powodu kręgozmyku zwyrodnieniowego ($I^o$) (tab. 1). W analizowanym materiale było 9 kobiet i 6 mężczyzn, w wieku od 48 do 67 lat. Chorzy do leczenia operacyjnego byli kwalifikowani, gdy leczenie zachowawcze nie było skuteczne. Długość wywiadu chorobowego wynosiła do 6 miesięcy u 9 pacjentów, a u pozostałych sześciu okres leczenia zachowawczego przekraczał pół roku. Ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej obserwowano w 13 przyp. Rwę kulszową stwierdzono u 15 pacjentów. W badaniu neurologicznym odnotowano ubytkowe objawy neurologiczne u 10, a neurogenne chromanie

**Tabela 1.** Charakterystyka kliniczna chorych

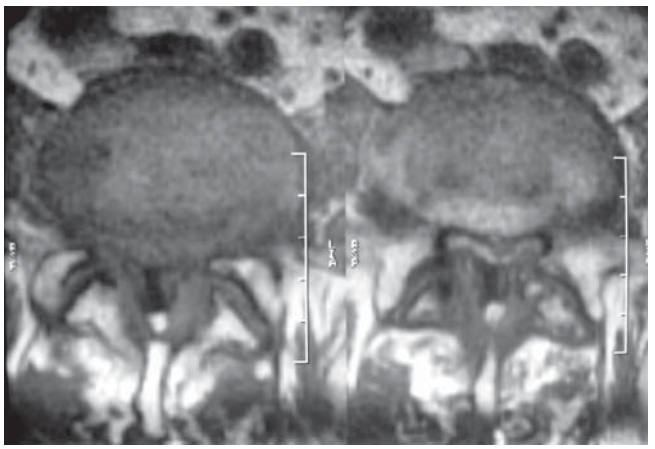
| Dane kliniczne | liczba chorych (n=15) |
|---|---|
| Płeć | |
| kobiety | 9 |
| mężczyźni | 6 |
| Wiek | |
| od 48 do 67 lat | 15 |
| średnia wieku | 54,71 ± 9,01 lat |
| Wywiad chorobowy | |
| < 6 miesięcy | 9 |
| > 6 miesięcy | 6 |
| Objawy | |
| ból w okolicy lędźwiowej | 13 |
| rwa kulszowa | 15 |
| ubytkowe objawy neurologiczne | 10 |
| neurogenne chromanie przestankowe | 3 |
| Badania diagnostyczne | |
| rtg (a-p i boczne) | 15 |
| rtg czynnościowe | 15 |
| MR kręgosłupa | 15 |
| KT kręgosłupa | 11 |
| densytometryczne | 10 |
| elektrofizjologiczne | 8 |
| Lokalizacja zmiany | |
| L4-L5 | 10 |
| L5-S1 | 5 |
| Stopień kręgozmyku | |
| zakres od 6% do 23% (4-8mm) | 15 |
| wartość średnia: 16,63 + 5,82 % | 15 |

przestankowe u 3 chorych. Zdjęcia rentgenowskie przeglądowe w projekcjach przednio-tylnej, bocznej i czynnościowe pozwalały na ustalenie wstępnego rozpoznania (15 przyp.). W celu uściślenia rozpoznania wykonano badania neuroobrazowe kręgosłupa: MR (15 przyp.) i KT (11 przyp.). Poszerzenie diagnostyki przedoperacyjnej stanowiły przeprowadzono badania densytometryczne (10 przyp.) i elektrofizjologiczne (8 przyp.). Kręgozmyki były umiejscowione na poziomie L5/S1 (5 przyp.) i L4/L5 (10 przyp.). Stopień kręgozmyku przedniego wahał się w zakresie od 6% do 23% (4-8 mm). Wartość średnia wynosiła 16,63% ± 5,82%.

Wskazaniami do operacji mikrodekompresji były: kręgozmyk mniejszy od 8 mm w odcinku lędźwiowym kręgosłupa na poziomach L4-L5 i L5-S1, rwa kulszowa o większym nasileniu od lumbalgii, zachowana stabilność segmentu ruchowego kręgosłupa, obniżenie przestrzeni międzytrzonowej poniżej 50%. Natomiast izolowany ból miejscowy kręgosłupa, zaburzenia czynności zwieraczy pęcherza i uprzednia operacja na poziomie kręgozmyku stanowiły przeciwwskazania do interwencji operacyjnej.

Operacje przeprowadzone zostały jednostronnie przy pomocy rozwieracza mięśni typu Caspara. Do zabiegu wykorzystywano mikroskop operacyjny i narzędzia mikrochirurgiczne. Operacja polegała na fenestracji więzadła żółtego, częściowej przyśrodkowej facetektomii i foraminotomii, uwolnieniu z ucisku korzeni nerwowych poprzez usunięcie „progu" kostnego (krawędzi tylno-bocznej niższego trzonu kręgowego). W 7 przypadkach stwierdzono wolne fragmenty krążka międzykręgowego w kanale kręgowym uciskające korzeń nerwowy. Po uwolnieniu z ucisku struktur nerwowych kanału kręgowego nie wykonaliśmy spondylodezy, ponieważ stabilizacja kręgosłupa oceniana przedoperacyjnie i śródoperacyjnie była bardzo dobra (ryc. 1). Podczas leczenia nie stwierdziliśmy powikłań.

Ocena kliniczna wyników leczenia na podstawie analizy objawów klinicznych, po okresie dwuletniej obserwacji, została przedstawiona w tab. 2. Poprawę



***Rycina 1.*** *Chora H.F., lat 65 z bólem o charakterze lewostronnej rwy kulszowej i niedowładem stopy lewej. Przedoperacyjne zdjęcie rentgenowskie w projekcji bocznej (a) uwidacznia kręgozmyk L4/L5 (przemieszczenie przednie 22%). Badanie MR – zdjęcia w projekcji strzałkowej (b) i osiowej (c) potwierdzają obecność kręgozmyku i ucisk korzeni nerwowych.*

obserwowano u 12 (80%) chorych. Ustąpienie bólu w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, rwy kulszowej i ubytkowych objawów neurologicznych obserwowano odpowiednio w 77%, 93% i 80% przypadków. Gorsze wyniki odnotowano w zakresie remisji neurogennego chromania przestankowego - poprawę obserwowano u 1 chorego.

## Omówienie

Kręgozmyk zwyrodnieniowy jest często bezobjawowy. Tylko 10-15% chorych z kręgozmykiem zwyrodnieniowym wymaga leczenia operacyjnego. Podeszły wiek chorych, współistniejące choroby, długi wywiad chorobowy są czynnikami ryzyka operacyjnego (13). Wskazaniem do operacji są bóle kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego oraz bóle o charakterze rwy kulszowej, nie ustępujące po leczeniu zachowawczym i ubytkowe objawy neurologiczne. Celem operacji jest uwolnienie z ucisku struktur nerwowych i zapewnienie stabilizacji wewnętrznej kręgosłupa (3, 4, 12).

Ocena przedoperacyjna stopnia przemieszczenia kręgów, wysokości przestrzeni międzykręgowej, miejsca

**Tabela 2.** Wyniki leczenia na podstawie analizy objawów klinicznych

| Objawy kliniczne | przed operacją | po operacji | | |
|---|---|---|---|---|
| | l. przyp. n=15 | poprawa n=12 (80%) | brak n=2 | pogorszenie n=1 |
| ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej | 13 | 10 (77%) | 2 | 1 |
| rwa kulszowa | 15 | 14 (93%) | - | 1 |
| ubytkowe objawy neurologiczne | 10 | 8 (80%) | 1 | 1 |
| neurogenne chromanie przestankowe | 3 | 1(33%) | 1 | 1 |

i zakresu zwężenia kanału kręgowego oraz stabilności segmentu ruchowego kręgosłupa, uzyskana na podstawie przeglądowych zdjęć rentgenowskich, badań KT i MR, umożliwia właściwe zaplanowanie rozległości zabiegu operacyjnego oraz rodzaju stabilizacji wewnętrznej kręgosłupa (7, 12).

Zalecane są różne operacje u chorych z kręgozmykiem zwyrodnieniowym (3, 4, 5, 8, 14). W przypadkach objawów niestabilności koniecznym jest zastosowanie spondylodezy tylno-bocznej autogennymi przeszczepami kostnymi, pobranymi z talerza biodrowego i umiejscowionymi między wyrostkami poprzecznymi kręgów na poziomie kręgozmyku (4, 6, 8). Inny typ postępowania stanowi osteosynteza międzytrzonowa czopami metalowymi wypełnionymi tkanką kostną, możliwa do wykonania w kręgozmykach z niewielkim ześlizgiem, przeprowadzona z dojścia tylnego (PLIF – posterior lumbar interbody fusion) lub przedniego (ALIF – anterior lumbar interbody fusion). Celem osteosyntezy jest uzyskanie spondylodezy międzytrzonowej (5) Kolejnym sposobem uzyskania stabilności w operacjach kręgozmyku jest zastosowanie sabilizacji przeznasadowej (3, 4, 14).

Laus i wsp. (7) uzyskali dobre wyniki po samej dekompresji w grupie pacjentów, którzy mieli naturalnie ustabilizowany segment ruchowy kręgosłupa, przez zwężoną, z powodu choroby zwyrodnieniowej, przestrzeń międzytrzonową i obecność wyrośli kostnych. W tego typu przypadkach McCulloch (10) w 1998 roku wprowadził technikę mikrochirurgicznej operacji kręgozmyku zwyrodnieniowego, a wcześniej, w 1991 roku przedstawił opis mikrochirurgicznego dostępu do bocznej strefy kanału kręgowego (11). Mikrochirurgiczną operację kręgozmyku cieśni bez stabilizacji zaproponowali Weiner i McCulloch (15) w 1996. Mikrochirurgiczna technika operacji została zastosowana zarówno w leczeniu kręgozmyków zwyrodnieniowych, jak i wielopoziomowych zmian zwyrodnieniowych w odcinku lędźwiowo-krzyżowym kręgosłupa (9).

Dodatkowo uzupełnieniem przedstawionego przez nas sposobu operacji, w przypadkach stwierdzenia śródoperacyjnej niestabilności kręgosłupa, może być stablizacja tylna międzywyrostkowa. Założenie implantu międzywyrostkowego (np. X-STOP, DIAM) powoduje poszerzenie otworów międzykręgowych i kanału kręgowego, stabilizuje segment ruchowy kręgosłupa, a klinicznie zmniejsza objawy neurogennego chromania przestankowego (1).

## Wnioski

Poprawę stanu neurologicznego po operacji mikrochirurgicznej dekompresji korzeni nerwowych w kręgozmykach zwyrodnieniowych Io w odcinku lędźwiowo-krzyżowym kręgosłupa obserwowaliśmy w 85% przypadków. W trakcie leczenia nie stwierdzaliśmy powikłań.

## Piśmiennictwo


1. *Anderson P.A., Tribus C.B., Kitchel S.H.:* Treatment of neurogenic claudication by interspinousu decompression: application of the X STOP device in patients with lumbar degenerative spondylolisthesis. J. Neurosurg. Spine 2006, 4, 463-471
2. *Balderstron R.A., Vaccaro A.R.:* Surgical treatment of adult degenerative spondylolisthesis. W: The Lumbar Spine. Red.: S.W. Wiesel, 2nd W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996, 700-709
3. *Booth K.C., Bridwell K.H., Eisenberg B.A., Baldus C.R., Lenke L.G.:* Minimum 5-year results of degenerative spondylolisthesis treated with decompression and instrumented posterior fusion. Spine 1999, 24, 1721-1727
4. *Fischgrund J.S., Mackay M., Herkowitz H.N., Brower R., Montgomery D.M., Kurz L.T.:* Degenerative lumbar spondylolisthesis with spinal stenosis: a prospective, randomized study comparing decompressive laminectomy and arthrodesis with and without spinal instrumentation. Spine 1997, 22, 2807-2812
5. *Goh J.C.H., Wong H.K., Thambyah A., Yu Ch.S.:* Influence of PLIF cage size on lumbar spine stability. Spine 2000, 25, 35-39
6. *Herkowitz A.N., Kurz L.T.:* Degenerative lumbar spondylolisthesis with spinal stenosis. A prospective study comparing decompression with decompression and intertransverse process arthrodesis. J. Bone Joint Surg.(Am.) 1991, 73, 802-808
7. *Laus M., Tigani D., Alfonso C., Giunti A.:* Degenerative spondylolisthesis: lumbar stenosis and instability. Chir. Org. Mov. 1992, 77, 39-49
8. *Malawski S., Sosnowski R.:* Kręgozmyk zwyrodnieniowy. Chir. Narz. Ruchu Ortop. Pol. 1995, 6, 451-457

9. *Maruyama T., Sasai K., Iida H.:* Microsurgical bilateral decompression via unilateral approach for lumbar degenerative spondylolisthesis: More than two years follow-up. Eur. Spine J. 2007, 16 (Suppl. 1), S100
10. *McCulloch J.A.:* Microdecompression and uninstrumented single-level fusion for spinal canal stenosis with degenerative spondylolisthesis. Spine 1998, 20, 2243-2252
11. *McCulloch J.A.:* Microsurgical spinal laminotomies. W: The Adult Spine: Principles and Practice. Red.: J.W. Frymoyer, New York, Raven Press 1991, 1821-1831
12. *Pucher A., Jankowski R., Nowak S.:* Operacyjne leczenie kręgozmyków zwyrodnieniowych w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Neur. Neurochir. Pol. 2005, 39, 114-119
13. *Satomi K., Hirabayashi K., Toyamo Y., Fujimura Y.:* A clinical study of degenerative spondylolisthesis radiografic analysis and choice of treatment. Spine 1992, 17,1329-1336
14. *Schnee Ch. L., Freese A., Ansell L.V.:* Outcome analysis for adults with spondylolisthesis treated with posterolateral fusion and transpedicular screw fixation. J. Neurosurg. 1997, 86,: 56-63
15. *Weiner B.K., McCulloch J.A.:* Microdecompression without fusion for radiculopathy associated with lytic spondylolisthesis. J. Neurosurg. 1996, 85, 582-585

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

# Badania osteometryczne u chorych leczonych operacyjnie z powodu zmian zwyrodnieniowych odcinka szyjnego kręgosłupa

## Osteometric measurements in patients operated due to degenerative disc disease of the cervical spine

Tomasz Łukomski, Marcin Kot, Grzegorz Anczykowski, Roman Jankowski

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

**Streszczenie**

Praca obejmuje analizę 47 chorych leczonych operacyjnie z powodu zmian zwyrodnieniowych w kręgosłupie szyjnym. W badaniach osteometrycznych zostały przeprowadzone pomiary wskaźników lordozy, Pavlov, „pincher" (ściśnięcia rdzenia kręgowego). W celu oceny wysokości przestrzeni miedzytrzonowej wprowadziliśmy własny wskaźnik. Badania wykazały zależność pomiędzy rozległością dyskopatii, wskaźnikami lordozy, wysokości przestrzeni międzytrzonowej i wskaźnikiem „pincher", a stanem neurologicznym chorych. Obliczenia wykazały również istotną zależność statystyczną pomiędzy wskaźnikiem wysokości przestrzeni międzytrzonowej, a rozległością operacji.

**Summary**

A clinical analysis concerned 47 patients operated on at the Clinic of Neurosurgery due to degenerative disc disease of cervical spine. An osteometric investigations included measurements of lordosis index, Pavlov's index and "pincher" index (compression level of the spinal cord). Authors' own index was introduced for evaluation of intervertebral height. The clinical analysis revealed statistical significance between the preoperative neurological condition of the patients and presence of multilevel discopathy, lordosis index, intervertebral space height index and "pincher" index. Moreover statistical analysis discovered a significant relationship between intervertebral space height index and the extent of surgical intervention.

**Słowa kluczowe:** wskaźniki osteometryczne, choroba zwyrodnieniowa, kręgosłup szyjny, dyskopatia szyjna

**Key words:** osteometric indices, spondylosis, degenerative disc disease, cervical spine, cervical discopathy

**Wstęp**

Zmiany zwyrodnieniowe w kręgosłupie szyjnym powodują ucisk struktur nerwowych, naczyniowych rdzenia kręgowego i korzeni nerwowych. Do leczenia operacyjnego kwalifikowani są chorzy, u których postępują objawy neurologiczne pomimo stosowanego leczenia zachowawczego. Leczenie operacyjne nie zawsze przynosi pożądany skutek. Są przypadki, w których objawy choroby ulegają progresji pooperacyjnej.

Celem pracy jest analiza danych uzyskanych na podstawie badań rezonansu magnetycznego (MR) odcinka szyjnego kręgosłupa u pacjentów leczonych operacyjnie z powodu choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa.

**Materiał i metodyka**

Analizą kliniczną objęto 47 chorych leczonych operacyjnie w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM w Poznaniu w latach 2003-2005. Materiał obejmuje 17 (36%) kobiet i 30 (64%) mężczyzn w wieku od 32 do 77 lat (średnia wieku 47,9). Na podstawie zdjęć rentgenowskich przeglądowych oraz badań MR oceniono poziom i rozległość dyskopatii, a na podstawie obrazów T2 zależnych (TR=2000, TE=80) określono obecność zmian niedokrwiennych (3).

Do oceny stanu neurologicznego zastosowano skalę mielopatii szyjnej Japońskiego Towarzystwa Ortopedycznego (JOA – Japanese Orthpopedic Association). Stan neurologiczny chorego jest oceniony w punktach od 0 do 17. Skala umożliwia ocenę dysfunkcji ruchowej, czuciowej oraz zaburzeń czynności zwieraczy dróg moczowych (1, 2, 11).

W badaniach osteometrycznych zostały przeprowadzane pomiary: zniekształcenia osi kręgosłupa – (wskaźnik lordozy), stosunek wymiaru kanału kręgowego do trzonu

kręgu w linii strzałkowej (wskaźnik Pavlov), wskaźnik ściśnięcia rdzenia kręgowego („pincher"). W celu oceny wysokości przestrzeni międzytrzonowej wprowadziliśmy własny wskaźnik.

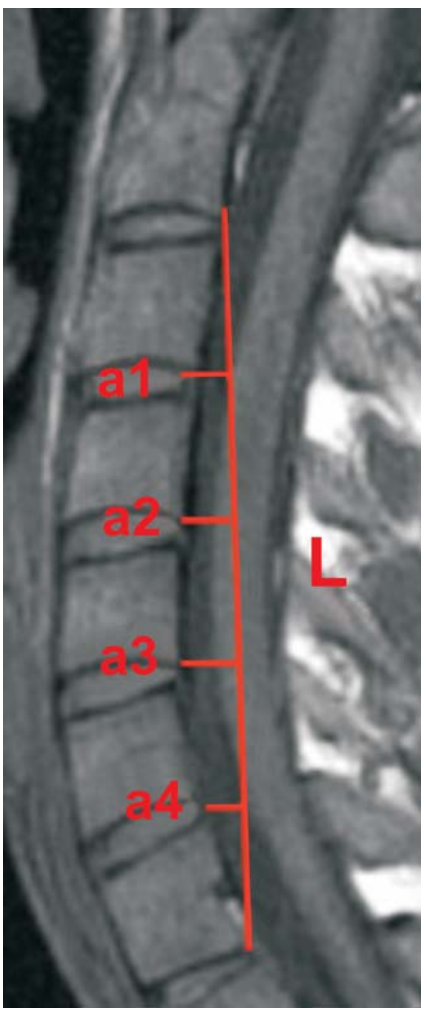
Wskaźnik lordozy wyrażony w procentach jest ilorazem sumy odcinków a1, a2, a3, a4 oraz długości odcinka L wyznaczonego przez punkty tylnej, dolnej krawędzi trzonu kręgu C2 i tylnej, dolnej krawędzi trzonu kręgu C7 (ryc. 1) (7).

Wskaźnik Pavlov jest obliczonym w procentach stosunkiem szerokości kanału kręgowego do szerokości trzonu kręgu mierzonym w płaszczyźnie strzałkowej. Wskaźnik ten pozwala rozpoznać wrodzony wąski kanał kręgowy (ryc. 2) (12, 13).

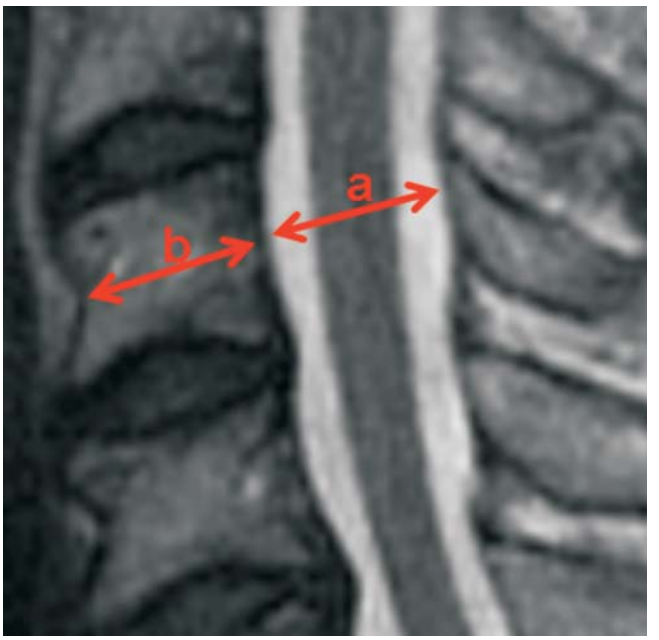
Natomiast wskaźnik „pincher" ocenia stopień ucisku rdzenia kręgowego. Jest to odcinek łączący tylną dolną krawędź trzonu kręgu z górnym brzegiem łuku niższego kręgu (ryc. 3) (11).

Wskaźnik wysokości przestrzeni międzytrzonowej jest wyrażonym w procentach stosunkiem wysokości przestrzeni międzytrzonowej na poziomie dyskopatii do średniej wysokości sąsiednich krążków międzykręgowych (ryc. 4). W przypadku dyskopatii wielopoziomowej obliczano wartości średnie na dwóch i trzech poziomach międzytrzonowych (ryc. 5).

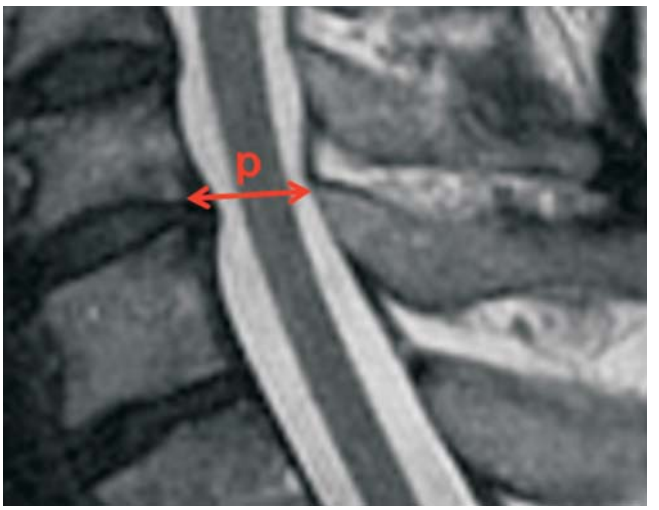
W przeprowadzonej analizie statystycznej ze względu na różny charakter obserwowanych cech zastosowano dwie metody. Dokładny test Fishera do sprawdzenia zależności cech jakościowych oraz testy Manna – Whitney'a i t-Studenta (analizy wariancji) do sprawdzenia istotności różnic pomiędzy średnimi wartościami cech ilościowych. Obliczenia statystyczne zostały wykonane przy użyciu pakietu Graphpad.



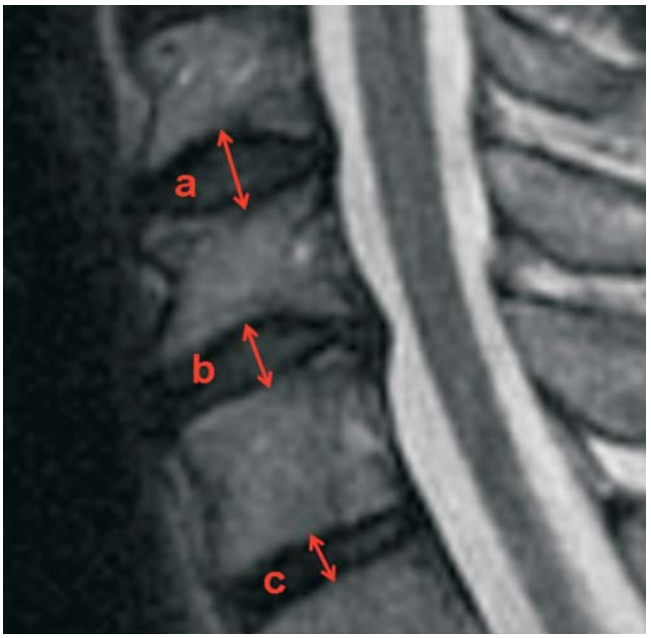

***Rycina 1.*** *Wskaźnik lordozy.*



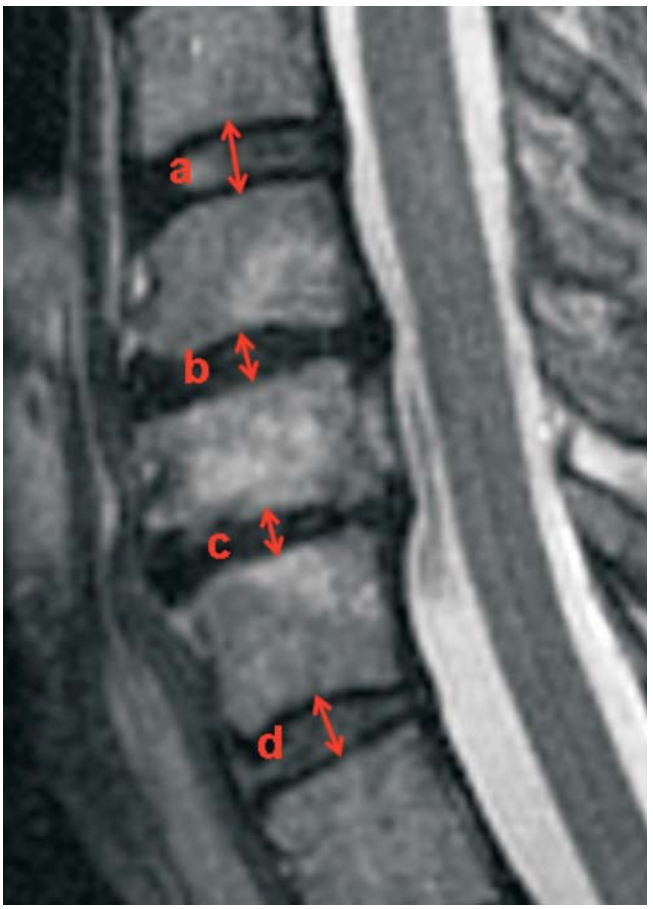

***Rycina 2.*** *Wskaźnik Pavlov.*




***Rycina 3.*** *Wskaźnik pincher.*




***Rycina 4.*** *Wskaźnik wysokości przestrzeni międzytrzonowej-dyskopatia jednopoziomowa.*




***Rycina 5.*** *Wskaźnik wysokości przestrzeni międzytrzonowej-dyskopatia dwupoziomowa.*

## Wyniki

Dyskopatię jednopoziomową wykazano u 15 (32%), a zmiany dyskopatyczne i zwyrodnieniowe wielopoziomowe u 32 (68%) pacjentów. Ogniska niedokrwienne w rdzeniu kręgowym stwierdzono u 20 (43%) chorych.

W oparciu o skalę JOA analizowany materiał został podzielony na dwie grupy. Do pierwszej grupy zaliczono 27 (57%) osób, które uzyskały więcej niż 14 punktów i nie prezentowały ubytkowych objawów neurologicznych. W drugiej grupie znalazło się 20 (43%) pacjentów z ilością równą lub poniżej 14 punktów, u których stwierdzono neurologiczne objawy ubytkowe w zakresie kończyn i zaburzenia czynności zwieraczy pęcherza moczowego.

Do jednopoziomowej discektomii i artroplastyki lub artrodezy zostało zakwalifikowanych 24 (51%) pacjentów, a do korporektomii i artrodezy 23 (49%). Po operacji poprawę stanu neurologicznego obserwowano u 39 (83%) chorych.

Najwyższą średnią wartość wykazał wskaźnik wysokości przestrzeni międzytrzonowej (81,8 ± 13,9%), niższą wskaźnik lordozy (72,4 ± 9,8%), a najniższą wskaźnik Pavlov (72,4 ± 9,8%). Średnia wartość wskaźnika ściśnięcia rdzenia kręgowego wynosiła 12,35 ± 3,0 mm (tab. 1).

W tab. 2 przedstawiono zależność pomiędzy stanem neurologicznym chorych a danymi uzyskanymi z analizy wyników badań MR odcinka szyjnego kręgosłupa. Obliczenia wykazały istotną zależność statystyczną pomiędzy rozległością dyskopatii, wskaźnikiem lordozy, wskaźnikiem wysokości przestrzeni międzytrzonowej i wskaźnikiem „pincher", a stanem neurologicznym chorych. Pozostałe analizowane dane: zmiana intensywności sygnału w rdzeniu kręgowym, zniekształcenie osi kręgosłupa, wskaźnik Pavlov nie wykazywały zależności statystycznych w odniesieniu do stanu neurologicznego.

Wpływ danych uzyskanych z analizy wyników badań MR odcinka szyjnego kręgosłupa na rozległość operacji przedstawia tab. 3. Obliczenia wykazały istotną zależność statystyczną pomiędzy wskaźnikiem wysokości przestrzeni międzytrzonowej a rozległością operacji. Pozostałe analizowane dane: zmiany intensywności sygnału w rdzeniu kręgowym, zniekształcenie osi kręgosłupa, wskaźnik lordozy, wskaźnik Pavlov nie wykazywały zależności statystycznych w odniesieniu do rozległości operacji.

## Dyskusja

Monitorowanie choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa szyjnego, kwalifikacja do leczenia zachowawczego lub operacyjnego oparte są na ocenie stanu klinicznego chorego i badaniach dodatkowych. Radiogramy przeglądowe w projekcjach przednio-tylnej i bocznych, oraz czynnościowe odzwierciedlają układ kostny, badanie tomografii komputerowej (KT) uściśla zmiany w strukturach

**Tabela 1.** Wartości wskaźników osteometrycznych.

| Wskaźniki osteometryczne (n = 47) | Wartości minimalna | maksymalna | średnia i odchylenie standardowe |
|---|---|---|---|
| lordozy (%) | 63 | 100 | 79 ± 5,4 |
| Pavlova (%) | 50 | 94 | 72,4 ± 9,8 |
| wysokości przestrzeni międzytrzonowej (%) | 53 | 136 | 81,8 ± 13,9 |
| ściśnięcia rdzenia kręgowego (mm) | 5,38 | 20 | 12,35 ± 3,0 |

**Tabela 2.** Zależność pomiędzy stanem neurologicznym chorych a danymi uzyskanymi z analizy wyników badania MR odcinka szyjnego kręgosłupa.

| Dane uzyskane z analizy wyników badania MR odcinka szyjnego kręgosłupa | L. przyp. (n=47) | Poziom istotności statystycznej+ |
|---|---|---|
| rozległość dyskopatii | | |
| jednopoziomowa | 3[a]/12[b] | p = 0,03* |
| wielopoziomowa | 17[a]/15[b] | |
| zmiany intensywności sygnału w rdzeniu kręgowym | | |
| obecne | 12[a]/16[b] | p = 1,0 (NS) |
| nieobecne | 8[a]/11[b] | |
| zniekształcenie osi kręgosłupa | | |
| obecne | 11[a]/12[b] | p = 0,56 (NS) |
| nieobecne | 9[a]/15[b] | |
| wskaźnik lordozy (%) | 78,4±4,8[a] 81,0±5,6[b] | p = 0,03* |
| wskaźnik Pavlov (%) | 70,6±9,4[a] 77,0±10,0[b] | p = 0,39 (NS) |
| wskaźnik wysokości przestrzeni międzytrzonowej (%) | 77,4±11,3[a] 85,3±16,4[b] | p = 0,04* |
| wskaźnik ściśnięcia rdzenia kręgowego (mm) | 10,8±3,2[a] 13,3±2,6[b] | p = 0,03* |

a- JOA ≤ 14 punktów, b – JOA > 14 punktów, + poziom istotności statystycznej: * p< 0,05, NS – wartość nieznamienna statystycznie

kostnych, uwidacznia kształt kanału kręgowego i otworów międzykręgowych, natomiast badanie MR kręgosłupa obrazuje elementy więzadłowe, krążki międzykręgowe, rdzeń kręgowy i korzenie nerwowe. Badania neurofizjologiczne (ruchowe potencjały wywołane, somatosensoryczne potencjały wywołane, elektroneurograficzne i fal M, badanie elektromiograficzne) poprzez określenie zaburzenia w przewodnictwie eferentnym i aferentnym stanowią uzupełnienie diagnostyki.

W celu obiektywizacji stanu neurologicznego wykorzystywane są różne skale kliniczne (8, 5, 14). W przeprowadzonych przez nas badaniach zastosowaliśmy skalę JOA, która wraz ze swoimi modyfikacjami jest szeroko stosowaną metodą oceniającą stan neurologiczny (2, 3, 7, 11).

**Tabela 3.** Wpływ danych uzyskanych z analizy wyników badania MR odcinka szyjnego kręgosłupa na rozległość operacji.

| Dane uzyskane z analizy wyników badania MR odcinka szyjnego kręgosłupa | L. przyp. (n=47) | Poziom istotności statystycznej+ |
|---|---|---|
| zmiany intensywności sygnału w rdzeniu kręgowym | | |
| obecne | 11[a]/16[b] | p = 0,14 (NS) |
| nieobecne | 13[a]/7[b] | |
| zniekształcenie osi kręgosłupa | | |
| obecne | 13[a]/10[b] | p = 0,56 (NS) |
| nieobecne | 11[a]/13[b] | |
| wskaźnik lordozy (%) | 80,5±6,7[a] | p = 0,73 (NS) |
| | 80,5±5,0[b] | |
| wskaźnik Pavlov (%) | 73,0±9,8[a] | p = 0,11 (NS) |
| | 73,0±9,4[b] | |
| wskaźnik wysokości przestrzeni międzytrzonowej (%) | 84,0±15,3[a] | p = 0,04* |
| | 77,0±12,0[b] | |
| wskaźnik ściśnięcia rdzenia kręgowego | 13,3±2,6[b] | p = 0,68 (NS) |
| | 10,8±3,2[a] | |
| Stan neurologiczny chorych | | |
| JOA ≤ 14 punktów | 8[a]/12[b] | p = 0,24 (NS) |
| JOA > 14 punktów | 16[a]/11[b] | |

a – jednopoziomowa discektomia, b – korporektomia, + poziom istotności statystycznej: * p < 0,05, NS – wartość nieznamienna statystycznie

Najczęściej badanymi czynnikami wpływającymi na wyniki leczenia są ciężkość nasilenia objawów mielopatycznych, czas ich trwania, wielopoziomowość dyskopatii, stopień i rodzaj zniekształcenia osi kręgosłupa, zmiany naczyniowe w rdzeniu kręgowym (5).

Przydatność kliniczna wskaźników osteometrycznych została potwierdzona w licznych opracowaniach. Matsuda i wsp. (7) wykazali wpływ wskaźnika lordozy na wynik leczenia operacyjnego chorych z szyjną mielopatią. Natomiast Torg i wsp. (13) zaobserwowali zależność pomiędzy wskaźnikami Pavlov i „pincher" ze stopniem nasilenia objawów neurologicznych i wynikiem leczenia. Ogawa i wsp. (11) podkreslają wpływ zniekształcenia osi kręgosłupa i wskaźnika ściśnięcia rdzenia kręgowego na stopień poprawy stanu neurologicznego po operacji. Badania Frobin i wsp. (4) oraz Kolstad i wsp. wskazują na znaczenie nad badaniami wskaźnika wysokości przestrzeni międzytrzonowej.

W analizie statystycznej badaliśmy zależność pomiędzy wskaźnikami osteometrycznymi a stanem neurologicznym chorych i ich wpływ na rozległość operacji. Nasze badania wykazały związek pomiędzy stanem neurologicznym a wskaźnikami lordozy, ściśnięcia kanału kręgowego i wysokości przestrzeni międzytrzonowej. Wskaźnik wysokości przestrzeni międzytrzonowej wykazywał zależność z rozległością operacji.

Nadal dyskusyjnym jest czy zmiany niedokrwienne w badaniu MR wyrażone wzrostem intensywności sygnału w rdzeniu kręgowym w czasie T2 wpływają na stan neurologiczny chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi. Fernandez de Rota i wsp. (3) wykazali, że obecność wielomiejscowych ognisk podwyższonej intensywności sygnału w czasie T2 ma niekorzystny wpływ na wynik leczenia chorych z mielopatią szyjną i są one bardziej czułym wskaźnikiem niż zmiany w czasie T1. Wyniki naszych badań nie wykazywały związku pomiędzy zmianami intensywności sygnału a stanem neurologicznym chorych.

## Wnioski

Wartości wskaźników osteometrycznych ocenianych u chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi w kręgosłupie szyjnym wykazują związek ze stanem neurologicznych i mogą być przydatne w planowaniu rozległości operacji neuroortopedycznej.

## Piśmiennictwo


1. *Baron E.M., Young W.F.:* Cervical spondylotic myelopathy: A brief review of its pathophysiology, clinical course, and diagnosis. Neurosurgery 2007, 60, 35-41
2. *Celik S.E., Kara A., Celik S.:* A comparison of changes over time In cervical foraminal height after tricortical iliac graft or polyetheretherketone cage placement following anterior discectomy. J. Neurosurg. Spine 2007, 60, 10-16
3. *Fernandez de Rota J.J., Meschian S., De Rota A.F., Urbano V., Baron M.:* Cervical spondylotic myelopathy due to chronic compression: the role of signal intensity changes in magnetic resonance images. J. Neurosurg. Spine, 2007, 6, 17-22
4. *Frobin W., Leivseth G., Biggemann M., Brinckmann P.:* Vertebral height, disc height, posteroanterior displacement and dens – atlas gap in the cervical spine: precision measurement protocol and normal data. Clinical Biomechanics 2002, 17, 423-431
5. *King J.T. Jr. Moossy J.J., Tsevat J., Roberts M.S.:* Multimodal assesment afer surgery for cervical spondylotic myelopathy. J. Neurosurg. Spine 2005, 2, 526-534
6. *Kolstad F., Myhr G., Kvistad K.A., Nygaard O.P., Leviset G.:* Degeneration and height of cervical discs classyfied from MRI compared with precise height measurements from radiograps. Eur. J. Radiology 2005, 55, 415-420
7. *Matsuda Y., Shibata T., Oki S, Kawatani Y., Mashima N., Oishi H.:* Outcomes of surgical treatment for cervical myelopathy in patients more than 75 years of age. Spine1999, 6, 529-534
8. *Morio Y., Teshima R., Nagashima H., Nawata K., Yamasaki D., Nanjo Y.:* Correlation between operative outcomes of cervical compression myelopathy and MRI of the spinal cord. Spine 2001, 26, 1238-1245
9. *Mummaneni P.V., Haid R.W., Rodts G.E.:* Combined ventral and dorsal surgery for myelopathy and myeloradiculopathy. Neurosurgery 2007, 60, 82-89
10. *Nuric S.:* The pathogenesis of the spinal cord disorder associated with cervical spondylosis. Brain 1972, 95, 87-100
11. *Ogawa Y., Chiba K., Matsumoto M., Nakamura M., Takaishi H., Toyama Y.:* Postoperative factors affecting neurological recovery after burgery for cervical spondylotic myelopathy. J. Neurosurg. Spine 2006, 5, 483-487
12. *Pavlov H., Torg J.S., Robie B., Jahre C.:* Cervical spinal stenosis: determination with vertebral body ratio method. Radiology 1987, 164, 771-775
13. *Torg J.S., Corcoran T.A., Thibault L.E., Pavlov H., Sennett B.J., Naranja R.J., Priano S:* Cervical cord neurapraxia: classification, pathomechanics, morbidity, and management guidelines. J. Neurosurg. 1997, 87, 843-850
14. *Yamazaki T., Yanaka K., Sato H., Uemura K., Tsukada A. Nose T.:* Cervical spondylotic myelopathy: surgical results and factors affecting outcome with special reference to age differences. Neurosurgery 2003, 52, 122-126



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

# Rehabilitacja u chorego z afazją

## Rehabilitation of speech in aphasic patients

Ewa Laskowska[1,2], Marta Tulińska[2]

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

[2] *z Zakładu Psychologii Rozwojowej Specjalistycznego Z. O. Z. nad Matką i Dzieckiem w Poznaniu kierownik: mgr Jagoda Migaszewska-Majewicz*

**Streszczenie**

Rehabilitacja chorego z afazją jest procesem bardzo złożonym. Zaplanowanie postępowania terapeutycznego wymaga uwzględnienia wielu czynników wynikających nie tylko z istoty zaburzenia jakim jest afazja, ale także ze specyficznej relacji terapeutycznej jaka powstaje podczas rehabilitacji chorego. Poszczególne systemy terapeutyczne stosowane w pracy z pacjentami oparte są na odmienych założeniach dotyczących mechanizmów poprawy funkcji, zawierają też różne metody i strategie rehabilitacji, ale kierują się podobnymi podstawowymi zasadami umożliwiającymi efektywną pracę z pacjentem. Praca jest próbą opisu ogólnych zasad rehabilitacji, a także mechanizmów powrotu zaburzonych funkcji mowy u pacjentów po operacjach guzów mózgu.

**Summary**

Rehabilitation of a patient suffering from aphasia is a very complex task. Planning therapy requires taking into account many factors coming out not only of the essence of aphasia but also of a particular relationship creaed during the rehabilitation between the patient and therapist. Particular therapeutic systems are based on distinct assumptions considering the mechanisms of function improvment, they also comprise different methods and strategies of rehabilitation but they all act according to similar rules which enable effective work with the patient. This paper is an attempt of depicting the general rules of rehabilitation as well as the mechanisms of returning of disturbed speech functions in patients which underwent brain tumor surgery.

**Słowa kluczowe:** afazja, reedukacja, kompensacja, plastyczność, psychoterapia

**Key words:** aphasia, re-education, compensation, plasticity, psychotherapy

**Wstęp**

Człowiek dotknięty afazją znajduje się w specyficznej sytuacji życiowej. Utrata dotychczasowych umiejętności (nie tylko komunikowania się, ale często także innych funkcji - poznawczych oraz ruchowych) nierzadko wywołuje lęk i poczucie bezradności nie tylko u chorego, ale również w jego najbliższym otoczeniu. Pomoc pacjentowi w odzyskaniu równowagi psychicznej i zmniejszenie tego lęku jest podstawowym warunkiem do zmobilizowania wewnętrznych zasobów chorego do pracy nad występującymi deficytami. Wcześnie przygotowany i poprowadzony program rehabilitacji pozwala na uzyskanie ogromnej poprawy w zakresie zaburzonych czynności wyższych. W wielu przypadkach prowadzi do ich całkowitej odbudowy, co stwarza choremu szansę powrotu do normalnego życia, łagodzi poczucie izolacji społecznej i niepełnowartościowości (5).

Rehabilitacja pacjentów z afazją, aby odnieść oczekiwany skutek, musi spełniać określone wymagania. Przede wszystkim systematyczność pracy i trafność metod stanowią czynniki warunkujące poprawę. Reedukacja ukierunkowana jest jednak nie tylko na specyficzne trudności takie jak mówienie, pisanie, czytanie i inne lecz obejmuje również całe spectrum oddziaływań psychoterapeutycznych. Kompleksowa psychoterapia ma uchronić chorego przed negatywnymi zmianami w sferze emocjonalnej mogącymi być skutkiem choroby.

**Mechanizmy powrotu zaburzonych funkcji**

Pierwszy etap pomocy choremu po operacji guza mózgu przypada najczęściej na okres jego hospitalizacji. Zaburzenia mowy, jeśli wystąpią, są niestałe, charakteryzują się często zmiennym nasileniem i obrazem. Wczesny okres występowania afazji to z jednej strony labilność i zmienność objawów, z drugiej zaś ich spontaniczne

ustępowanie. Mechanizm powrotu utraconych wcześniej funkcji związany jest ze zmianami neurodynamicznymi i wycofywaniem się procesu chorobowego. Nazywamy go procesem samoistnej kompensacji. Mimo iż wskazujemy na pewną spontaniczność tego procesu, pomoc psychologa jest wtedy bardzo wskazana. Po pierwsze, może on wstępnie oszacować zakres trudności chorego, głębokość jego zaburzeń i dynamikę wycofywania się patologicznych objawów. Po drugie, bazując na mechanizmach autokompensacji, występujących u pacjenta, psycholog podejmuje działania o charakterze pobudzającym. Ich celem jest uczynnienie struktur nerwowych pozostających okresowo w stanie inaktywacji. Ponadto na tym etapie szczególne znaczenie mają działania psychoterapeutyczne. Głównym sposobem na minimalizację negatywnych emocji, wywołanych przez pojawiające się nagle objawy, jest pomoc choremu w zrozumieniu tego, co się z nim dzieje. Wyjaśnienie przyczyn oraz przybliżenie dynamiki objawów w sposób dostosowany do aktualnych możliwości poznawczych pacjenta i jego stanu emocjonalnego, w istotny sposób może wpłynąć na dalszy przebieg rehabilitacji. Działania terapeutyczne podejmowane przez specjalistów (psychologów, logopedów) jeszcze podczas pobytu pacjenta na oddziale służą zapoczątkowaniu pewnych procesów rehabilitacyjnych oraz wzbudzeniu motywacji do dalszych działań. Zła kondycja emocjonalna ma negatywny wpływ na potrzebę mówienia i może pogłębiać obraz afazji oraz tendencję do izolacji i logofobię (6).

Terapeuta mowy na wczesnym etapie reedukacji stosuje więc tzw. metody pobudzania i metody uprzedzania (5). Metody pobudzania pozwalają efektywnie przyśpieszyć powrót wszystkich czynności mowy wykorzystując spontaniczną samoistną kompensację. Nie są one nakierowane na konkretne deficyty, przeciwnie polegają na globalnej stymulacji chorego do aktywności z uwzględnieniem objawów dominujących. Metody uprzedzania natomiast mają na celu niedopuszczenie do pewnych nieprawidłowych tendencji w reedukacji. Bazują one na praktycznym doświadczeniu iż chorzy poprzez różne nastawienie emocjonalne w różny sposób próbują kompensować sobie własne deficyty. Dochodzi wówczas do tzw. fałszywych kompensacji. Przykładem niekorzystnych zmian u chorych z afazją ruchową jest utrwalenie stylu telegraficznego czyli skłonności do posługiwania się w mowie głównie rzeczownikami.

Druga grupa mechanizmów powrotu funkcji odnosi się do trwałych zaburzeń spowodowanych morfologicznymi zmianami struktur nerwowych, kiedy nie można już liczyć na samoistną kompensację. Ze względu na dynamiczną lokalizację czynności psychicznych w mózgu funkcję tkanki uszkodzonej mogą przejąć symetryczne obszary drugiej półkuli lub obszary tej samej półkuli, przy czym istnieje tu wiele możliwości (3). Na skutek intensywnej stymulacji można zmobilizować pozostałe, nie uszkodzone komórki nerwowe, można też zaktywizować rezerwowe ogniwo danego układu funkcjonalnego (mechanizm tzw. przebudowy wewnątrzukładowej), jak również zaangażować struktury, które dotychczas nie brały udziału w realizacji danej czynności (mechanizm tzw. przebudowy międzyukładowej) (5).

Zadaniem terapeuty jest tutaj ustalenie sposobu kompensacji braków przez czynności zachowane. W przypadku jednak braku takiej możliwości praca powinna być skoncentrowana na pomocy choremu w adaptacji do swoich defektów. Początkowo koncentrujemy się więc, na tym etapie pracy na ćwiczeniu deficytowych funkcji. Gdy okazuje się jednak, że bezpośrednie ćwiczenie zaburzonych sprawności obliczone na wykorzystanie zachowanych możliwości i rezerw jest mało skuteczne, gdy wielkość i nieodwracalność uszkodzenia trwale wyklucza możliwość przywrócenia danej czynności w postaci, w jakiej ona przebiegała przed uszkodzeniem, powrót funkcji musi się opierać na wykorzystaniu innych, nie uszkodzonych struktur mózgowych. Następuje swoista przebudowa mechanizmów regulujących daną czynność. Przestaje być wówczas ważne, aby chory mógł wykonywać daną czynność dokładnie w takiej postaci w jakiej zwykł ją wykonywać przed uszkodzeniem, natomiast istotne jest, aby czynność ta stała się dla niego w ogóle dostępna, aby mógł on realizować zależne od niej cele. Istota tych metod polega jakby na „ominięciu" trudności chorego poprzez znalezienie i nauczenie go takich sposobów porozumiewania się, które, opierając się na zachowanych możliwościach, pozwalają na przywrócenie mniej lub bardziej sprawnego kontaktu z otoczeniem (4).

W procesie rehabilitacji istotne jest też uwzględnienie lateralizacji chorego. U osób z niepełną dominacją uszkodzonej półkuli dla mowy istotną rolę odgrywa druga, nie uszkodzona półkula. Posiada ona potencjalną zdolność do przejęcia funkcji półkuli uszkodzonej. Jeśli jednak uszkodzona półkula była całkowicie dominująca dla mowy, należy spodziewać się, że takie przejęcie funkcji przez drugą półkulę ma miejsce w znacznie mniejszym stopniu. Większą rolę odgrywają tu wówczas ocalałe części półkuli dominującej (wykorzystanie rezerwowych, zachowanych możliwości uszkodzonej półkuli).

Podejmując się pracy z chorym zakładamy, że mózg jest systemem otwartym, podatnym na zmiany. G.E. Powel (7) próbując opisać mechanizmy tych zmian stworzył trzy modele wyjaśniające proces poprawy funkcji językowych. Wśród nich są modele opierające się na pewnych zasadach fizjologicznych, takich jak zasada diaschizy, zasada regeneracji tkanki mózgowej, reguła tworzenia pobocznych dendrytów do miejsca uszkodzenia oraz reguła zakładająca możliwość tworzenia nowych synaps.

Druga grupa modeli oparta jest na zasadach związanych ze strukturą układu nerwowego. Tu wymienia autor zasadę rezerwy tkankowej, hierarchiczność ukladu poszczególnych funkcji mózgu, co pozwala w przypadku uszkodzenia na przejmowanie przez niższe poziomy tych funkcji, które wcześniej były pełnione przez poziom wyższy (zasada poziomów reprezentacji). Ponadto zasada wielostronnej kontroli zakłada, iż jedna specyficzna funkcja kontrolowana jest przez wiele alternatywnych ośrodków, które w sytuacji uszkodzenia umożliwiają kontynuowanie działania danej funkcji psychicznej. Ostatnia grupa modeli wyjaśniających mechanizm powracania utraconych funkcji to modele przetwarzania. Wśród nich wyróżnia się zasadę zastępstwa funkcjonalnego oraz zasadę plastyczności. Zakłada się, iż na skutek uszkodzenia mózgu zaburzeniu ulega funkcja sterowana przez pewien określony system funkcjonalny. W myśl zasady zastępstwa funkcjonalnego inne systemy funkcjonalne mogą służyć w rehabilitacji utraconej funkcji (np. umiejętność czytania z ust w przypadku utraty słuchu). Z kolei opierając się na regule plastyczności terapeuta mowy zakłada, iż w wyniku intensywnej stymulacji i aktywności mózgu wzrosnąć może liczba połączeń synaptycznych, inne neurony podjąć mogą podobną funkcję co neurony utracone, tworząc inne, ale podobne sieci. Rozrost aksonów, rozgałęzianie dendrytów stanowi podstawę poprawy w funkcjonowaniu chorego (9).

## Strategie rehabilitacji

Organizacja zajęć z pacjentem wymaga uwzględnienia wielu czynników, które pozwolą ustalić strategię reedukacji. O strategii maksymalistycznej mówimy gdy dysponujemy nieograniczonym czasem na rehabilitację a stan zdrowia chorego pozwala rozłożyć planowo poszczególne etapy. Ćwiczenia obejmą wówczas wszystkie zaburzone funkcje począwszy od tych najbardziej podstawowych, stanowiących istotę trudności pacjenta aż do dysfunkcji mających charakter wtórny. Gdy z różnych powodów pacjent i terapeuta nie mają komfortu nieograniczonej w czasie pracy, gdy przewidywany okres trwania terapii jest niewystarczający do zlikwidowania wszystkich trudności, rehabilitacja oprzeć się musi na tzw. strategii realistycznej. Są jednak przypadki, kiedy dysfunkcje chorego są bardzo głębokie a szanse na odzyskanie utraconych sprawności nawet w przypadku długotrwałej rehabilitacji niewielkie. Wówczas terapeuta dokonuje wyboru strategii minimalistycznej. Aby przywrócić choremu możliwość komunikowania się z otoczeniem uczy on afatyka zastępczych form komunikacji. Strategia minimalistyczna znajduje zastosowanie także u pacjentów, których stan ogólny zdrowia nie pozwala na dobre rokowania.

## Efektywność działań rehabilitacyjnych

Skuteczność prowadzonej terapii zależy od kilku zmiennych. Istotne jest oczywiście to, jakie czynności psychiczne zostały zniesione lub zaburzone i jaki jest obszar zniszczeń tkanki mózgowej. Są jednak obszary, których nawet niewielkie uszkodzenie spowoduje brzemienne skutki, np. styk płatów skroniowego, ciemieniowego i potylicznego dominującej półkuli (TPO). Zasadniczo ważne jest więc to, ile komórek nerwowych i ich połączeń uległo uszkodzeniu wskutek procesu patologicznego. Im większe uszkodzenie, tym większa różnorodność i nasilenie występujących objawów. Rokowania poprawy funkcjonowania pacjenta są jednak uzależnione przewrotnie głównie od tego, jakie obszary mózgu i jakie czynności psychiczne zostały zachowane. To one będą stanowiły bazę wyjściową, potencjał, na którym będzie można oprzeć program reedukacyjny. Wielkość pozostałego, prawidłowo funkcjonującego obszaru mowy zwiększa szanse wykorzystania go w przejmowaniu funkcji zniszczonej tkanki i przywracaniu zaburzonych czynności.

Dla efektywności działań rehabilitacyjnych i dynamiki powrotu zaburzonych funkcji znaczenie ma także sama przyczyna uszkodzenia (udar, uraz, nowotwór mózgu), szczególnie w początkowym okresie pracy z chorym. Proces rehabilitacji trwa krócej i jest bardziej efektywny u pacjentów po urazach, niż po udarach (7).

Panuje przekonanie iż czynnik wieku ma istotne znaczenie jeśli chodzi o skuteczność terapii. Przekonanie to bazuje na teorii plastyczności mózgu odnoszącej się szczególnie do mózgu młodego. Tymczasem w praktyce doświadczenia wskazują, że rehabilitacja osób powyżej 40 r. życia przynosi równie korzystne rezultaty jak u osób poniżej tego wieku (4). Wiek ma znaczenie dla adekwatnego doboru materiału edukacyjnego.

Znaczenie ma także lateralizacja chorego. Lepsze rokowania dotyczą chorych ze skrzyżowaną lateralizacją. Nie ma u nich dominacji którejś z półkul. W przypadku uszkodzenia jednej druga wykazuje większą gotowość do podjęcia utraconych funkcji.

Szybkość podjęcia rehabilitacji jest kolejnym ważnym czynnikiem mającym wpływ na efektywność rehabilitacji. Uważa się, że im szybciej po operacji podejmie się ćwiczenia usprawniające, tym bardziej będzie ona efektywna. Nie oznacza to, że podjęcie reedukacji w późniejszym czasie nie daje pozytywnych rezultatów. Znane są przykłady, kiedy u chorych reedukowanych po upływie bardzo długiego okresu od momentu uszkodzenia (nawet kilku lat) uzyskiwano dobre wyniki. Z drugiej strony niektórzy uważają iż w krótkim czasie po uszkodzeniu (udarze mózgu) plastyczność mózgu wcale nie jest zwiększona. Przeciwnie „zmuszając do pracy" poudarowy mózg mający kłopoty z natlenieniem, odżywianiem neuronów, z zachowaniem równowagi wodno-elektrolitowej

zwiększamy poziom jego metabolizmu a tym samym zmniejszamy tolerancję na niekorzystne warunki. Badania prowadzone przez Kossut wykazały korzyść niewielkiego opóźnienia poudarowego treningu (9).

Istotne dla zdrowienia są też cechy przedchorobowe pacjenta - odporność na trudne sytuacje, łatwość uczenia się nowych umiejętności, a zwłaszcza to, jaki jest ogólny stosunek człowieka do rzeczywistości. Chorzy pogodni, optymistycznie nastawieni do życia osiągają na ogół lepsze wyniki w reedukacji niż chorzy pesymistyczni, nie widzący możliwości poprawy własnego stanu.

Aby ćwiczenia przyniosły rezultat stosowane metody muszą charakteryzować się wysoką trafnością. Nawet bardzo długotrwałe i intensywne wysiłki chorego i osób z nim pracujących pozostaną mało skuteczne, jeśli stosowane metody nie będą odpowiadały charakterowi występujących u chorego zaburzeń, nie będą wykorzystywały jego zachowanych możliwości w sposób taki, aby mógł on przezwyciężyć trudności. Niekiedy niewłaściwy dobór metod może być nawet szkodliwy. Często chorym z trudnościami językowymi w tym z trudnościami pisma zaleca się przepisywanie rozmaitych tekstów z książek. Maruszewski (4) podaje, że często widywał pacjentów którzy przynosili ze sobą stosy zeszytów z przepisanymi całymi książkami (jeden z chorych - z wykształcenia technik przepisał i przerysował cały podręcznik elektrotechniki) a mimo to nadal nie byli w stanie napisać samodzielnie najprostszego słowa.

Ze względu na to, iż część chorych jest leczona farmakologicznie z powodu innych towarzyszących dolegliwości warto wspomnieć, że istnieją leki nie sprzyjające efektywnej rehabilitacji. Należą do nich m.in. pewne leki przeciwdepresyjne (10). Badania wskazują iż spora grupa chorych neurologicznie zmaga się ze zmianami emocjonalnymi a depresja okazuje się być najczęstszym zaburzeniem psychiatrycznym występującym jako konsekwencja traumatycznego wydarzenia związanego z deficytem neurologicznym (2).

## Ogólne zasady pracy z chorym

Rehabilitacja jest procesem długotrwałym i złożonym, zależnym od wielu czynników. Dlatego bardzo ważne jest, aby kierować się kilkoma podstawowymi zasadami. Pąchalska (7) jako najważniejszą zasadę podaje indywidualne dobranie ćwiczeń uwzględniających rodzaj zaburzeń oraz zachowanych funkcji chorego. Druga zasada wymieniana przez autorkę zakłada konieczność stopniowania trudności – różne kategorie semantyczne, gramatyczne stanowią inny poziom trudności w różnych typach afazji (np.rzeczowniki są łatwiej aktualizowane w afazji Broca niż Wernickego). Poza tym ważne jest, aby elastycznie zmieniać program terapii w trakcie trwania rehabilitacji, zawsze uwzględniając aktualne możliwości pacjenta oraz poziom jego męczliwości. Pracę z chorym prowadzimy codziennie, najlepiej kilka razy w ciągu dnia. Czas trwania zajęć nie powinien przekraczać kilkunastu minut, szczególnie w pierwszym okresie rehabilitacji. Istotne w pracy z dorosłą osobą niesprawną werbalnie jest dobór materiału do wieku pacjenta. Ograniczone możliwości pacjenta skłaniają do posługiwania się materiałem dość elementarnym i uproszczonym - unikać należy jednak infantylizacji. Treść zadań powinna być dopasowana do zainteresowań chorego, tak aby wzbudzać w nim ciekawość i motywację, a nie zniechęcać powtarzalnością nieciekawych ćwiczeń. Niemniej ważna jest również postawa terapeuty, jego nastawienie, jak również sposób komunikowania się. Istotne jest aby mówić powoli, półgłosem, ale wyraźnie akcentując ważne informacje intonacją, mimiką, gestami, ewentualnie rysunkiem. Należy unikać długich, rozbudowanych zdań, trudnych wyrazów, zadawania wielu pytań naraz a w razie potrzeby koniecznie powtórzyć parę razy wypowiedź. Uważna obserwacja chorego, wrażliwość na jego potrzeby, otwartość, życzliwość i cierpliwość są niemniej ważne niż solidne przygotowanie merytoryczne terapeuty. Stworzenie odpowiedniego klimatu poznawczego jak i emocjonalnego jest podstawą do wykształcenia u pacjenta możliwości do samodzielnego, twórczego działania.

Ponieważ często z zaburzeniami afatycznymi występują jeszcze inne, czasem bardzo znaczne, deficyty w funkcjonowaniu psychoruchowym pacjenta, należy pamiętać o tym, iż bardzo ważne jest zaangażowanie rodziny, osób z najbliższego otoczenia w proces rehabilitacyjny chorego. Zrozumienie przez najbliższych istoty występujących objawów, zapoznanie się z rokowaniem może w znaczącym stopniu wpłynąć na proces adaptacji do nowej sytuacji w jakiej się znaleźli w związku z chorobą bliskiej osoby. Mobilizacja najbliższego otoczenia służy nie tylko wsparciu psychicznemu chorego, ale także kontynuowaniu rozpoczętej rehabilitacji. Jak wynika z danych Narodowego Rejestru Udarów u 52% chorych z zaburzeniami mowy w wyniku udaru nie prowadzono żadnej rehabilitacji, u 33% rehabilitację rozpoczęto w pierwszej dobie od zachorowania, u 10% w pierwszym tygodniu choroby, a u 3.5% po upływie 4 tygodni (8). Z powyższych danych wynika, iż ponad połowa chorych nie zostaje poddana żadnym działaniom rehabilitacyjnym. Liczba ta jest na tyle wysoka, że daje jasny pogląd na to, jak w rzeczywistości realizowana jest pomoc chorym z zaburzeniami mowy. Chorym z afazją nie zapewnia się kompleksowej, długoterminowej rehabilitacji w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia (poza pojedynczymi konsultacjami) – szczególnie dramatycznie wygląda sytuacja chorych w małych miasteczkach i wsiach (1). W związku z powyższym tym bardziej

ważne wydaje się uświadamianie najbliższych chorego o konieczności podejmowania działań rehabilitacyjnych po opuszczeniu szpitala nie tylko w ramach instytucji, ale przede wszystkim w domu chorego, utrwalając ćwiczenia prowadzone w warunkach szpitalnych.

## Piśmiennictwo


1. *Koc-Kozłowiec B.:* Komunikowanie się chorych z afazją po udarze mózgu. Udar Mózgu, 2005, 7, 2, 69-70
2. *Laskowska E., Michalak S., Nowak S.:* Lęk i zaburzenia nastroju u chorych po urazach czaszkowo- mózgowych i z guzami mózgu. Neuroskop, 2005, 7, 144-148
3. *Łuria A.R.:* Zaburzenia wyższych czynności korowych wskutek ogniskowych uszkodzeń mózgu, PZWL, Warszawa, 1967
4. *Maruszewski M.:* Mowa a mózg, PZWL, Warszawa, 1970
5. *Nowakowska M.:* Rehabilitacja chorych z afazją. Wyd. Polskiej Akademii Nauk, 1978, 5-22
6. *Ognik P.:* Terapia neuropsychologiczna w klinice uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego- historia poglądów. W: Elementy psychologii klinicznej. Red. Waligóra B. Wydawnictwo Naukowe UAM. Poznań, 1995, IV, 109-116
7. *Pąchalska M.:* Afazjologia. PWN, Warszawa, 1999, 215-236
8. *Ryglewicz D., Milewska D.:* Epidemiologia afazji u chorych z udarem mózgu. Udar Mózgu, 2004, 6, 2, 68-69
9. www.naukapolska.pap.pl na podstawie rozmowy z prof. Małgorzatą Kossut (Pracownia Neuroplastyczności Instytutu Biologii Doświadczalnej PAN)
10. *Zaborski J., Wicha. W.:* Znaczenie farmakologii w rehabilitacji neurologicznej. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii, 2005, I, 71-80



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

# Przybyszewski, berlińska bohema a teoria roli gleju

## Przybyszewski, the Berlin Bohemia and glial theory

Sławomir Michalak

*Zakład Neurochemii i Neuropatologii*
*Katedra Neurologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu*
*p.o. kierownika: dr med. Sławomir Michalak*
*kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Wojciech Kozubski*

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

**Streszczenie**

Słowa Carla Ludwiga Schleicha *„Wielkie odkrycia dokonują się poza świątyniami nauki"* ilustrują historię powstania jego teorii znaczenia gleju. Dziewiętnastowieczna cyganeria berlińska obejmowała liczne osobistości wywierające wpływ na ówczesną sztukę. Stanisław Przybyszewski był kluczową jej postacią, a Schleich również do niej należał.

Przybyszewski wykazywał w tym czasie rozległe zainteresowania, wśród których znalazły się rysunki obrazów mikroskopowych tkanki nerwowej, czy też studia psychofizjologiczne. Natomiast jego gra na fortepianie, która oddziaływała niezwykle na publiczność stała się inspirującą również dla Carla Schleicha. W swoich wspomnieniach przyznaje on, że pomysł na teorię opisującą znaczenie gleju przyszedł mu do głowy podczas jednego z wieczorów, kiedy słuchał gry Przybyszewskiego.

**Summary**

Carl Ludwig Schleich's citation *"All great discoveries are made outside the temples of science"* describes well the history of his glia theory development. Nineteen century Berlin Bohemia included numerous individuals, who were influencial on the Art of this time.

Stanisław Przybyszewski played a crucial role, Schleich was a memmber of this society. Among the number of Przybyszewskis' activities there were drawing of microscopical images of the nervous tissue and psychophysiological studies. His piano play and the influence on audience appeared to inspire Schleich to build – up the theory on glial cell function. Schleich claims in his memoirs, that his original theory came to him suddenly on one of those evenings, when Przybyszewski was playing his very own Steinway.

**Słowa kluczowe:** Stanisław Przybyszewski, Carl Ludwig Schleich, bohema berlińska, glej

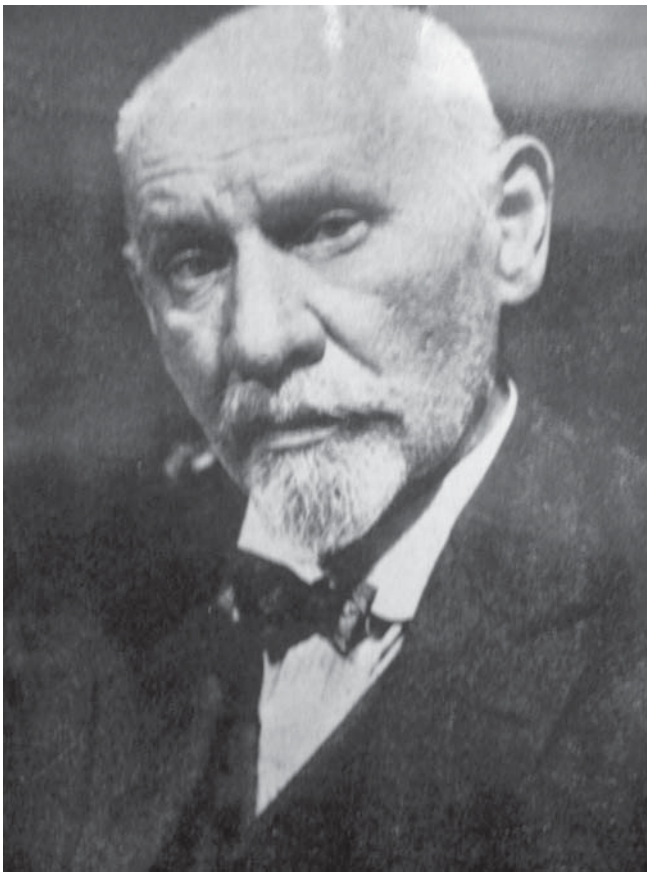
**Key words:** Stanisław Przybyszewski, Carl Ludwig Schleich, Berlin Bohemia, glia

*„Wielkie odkrycia dokonują się*
*poza świątyniami nauki"*
*Carl Ludwig Schleich 1922*

Teorie naukowe znajdują źródła inspiracji głównie w literaturze przedmiotu i odnoszą się do opisanych wcześniej wyników badań, wniosków i koncepcji poprzedników. Niekiedy jednak literatura piękna dostarcza metafor i stanowi zaczyn powstawania nowych teorii naukowych. Światy artystyczny i naukowy, czy też artystyczny i lekarski przeplatały się niejednokrotnie w historii rozwoju cywilizacji. Intensywność tego zjawiska znajdowała szczególne nasilenie w dziewiętnastym wieku.

Jedną ze szczególnych postaci *„fin de siecle"* był Stanisław Przybyszewski (ryc. 1). Polski dramaturg, powieściopisarz, a może przede wszystkim Postać dziewiętnastowiecznej moderny, wykazywał rozległe zainteresowania i podejmował się rozmaitych zajęć. U schyłku swojego życia, gdy znalazł się w Poznaniu po zakończeniu I wojny światowej dzięki pomocy wiceprezesa Dyrekcji Poczt i Telegrafów Wacława Dziabaszewskiego znalazł zatrudnienie.

Dzięki biegłej znajomości języka niemieckiego i zapotrzebowaniu administracji na tworzenie dokumentów związanych z zarządzaniem niepodległą Polską Stanisław Przybyszewski został kierownikiem Biura Tłumaczeń w Dyrekcji Poczt i Telegrafów (1). W dniu 20. listopada 1919 roku Przybyszewski rozpoczął pracę, która zaowocowała powstaniem przetłumaczonego przez niego



***Rycina 1.*** *Stanisław Przybyszewski (1868-1927).*

„Słownika terminologii pocztowej" (ryc. 2 i 3), „Słownika terminologii teletechnicznej" (ryc. 4) i „Regulaminu wewnętrznego Dyrekcji Poczt i Telegrafów w Poznaniu".

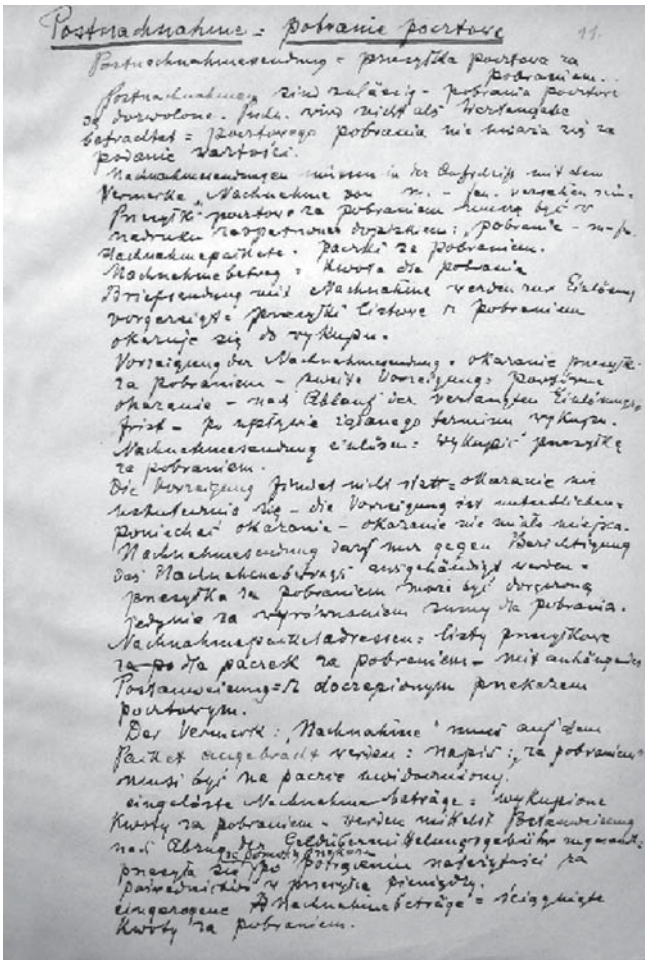
Pracując w Dyrekcji Poczt i Telegrafów w Poznaniu do 30 września 1920 roku Przybyszewski mieszkał w mieszkaniu służbowym w jej gmachu przy Wałach Zygmunta Augusta 9 (ryc. 5) (obecnie ul. T. Kościuszki 75) (1).

Natomiast z młodością Przybyszewskiego wiążą się z kolei zainteresowania i zajęcia, które dotyczyły układu nerwowego. Po przerwanych studiach architektonicznych Stanisław Przybyszewski podjął studia medyczne na uniwersytecie w Berlinie.

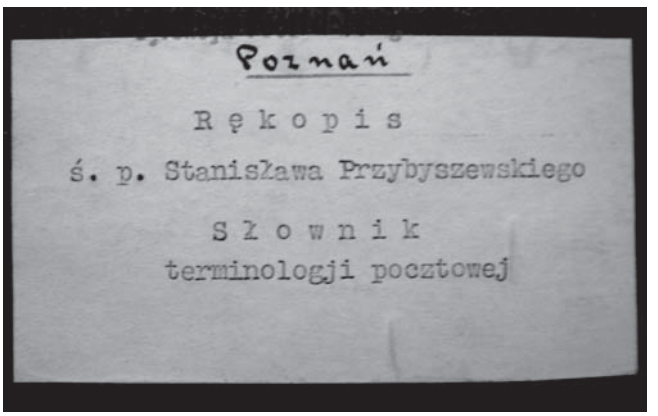
Swoją decyzję oznajmił w liście datowanym Berlin październik – listopad 1889 roku:

„(…) obawiałem się życia, nędzy, pracy – obawiałem się stracić stypendium i włóczyłem się do tego politechnicum, któreby ze mnie doprawdy wariata zrobiło. Ale to wszystko minęło – będę lekarzem i tą myślą się wciąż poję i zasilam." (4).

Przybyszewski zapisał się na Wydział Medyczny Uniwersytetu Berlińskiego 8. maja 1890 roku (4). Podejmował się zajęć, które pozwalały mu przetrwać trudności bytowe. W liście do Księdza Aurelego Kompfa, proboszcza w Górze pisze 27. sierpnia 1891:



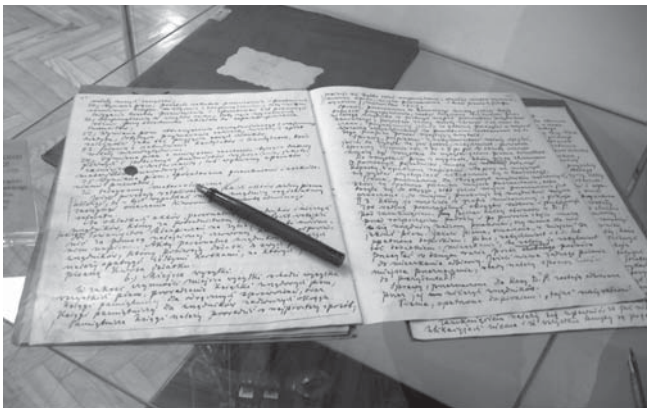
***Rycina 2.*** *Rękopis „Słownika terminologii pocztowej" - Muzeum Poczty i Telekomunikacji, Wrocław.*




***Rycina 3.*** *Strona tytułowa „Słownika terminologii pocztowej" - Muzeum Poczty i Telekomunikacji, Wrocław.*

„Równocześnie piszę pracę naukową dla Towarzystwa Pomocy Naukowej, może mi na mocy tej pracy stypendyum udzielą (...)"(4).

W „Moich współczesnych" Przybyszewski nieco bliżej charakteryzuje tę działalność:



***Rycina 4.*** *Rękopis „Słownika terminologii teletechnicznej" - Muzeum Poczty i Telekomunikacji, Wrocław.*

***Rycina 5.*** *Gmach Dyrekcji Poczt i Telegrafów w Poznaniu. Karta pocztowa z 1919 r. (własność S.M.).*

„(...) gdym przetwarzał w moim mózgu zasady psychofizjologii, a nawet napisałem pracę o „progu świadomości" Fechnera – oczywiście nie dla siebie, ale dla jakiegoś pana, któremu zachciało się być doktorem, a sam tej doktorskiej pracy napisać nie umiał. (...) pisałem o wpływie chloroformu na organizm zwierzęcy, jedną pracę z zakresu histologii, a mianowicie o tworzeniu się zębów u embrjonów – inną zasię o najnowszych teorjach układu komórki organicznej – no! i wreszcie o tym progu świadomości." (3).

Wśród zajęć, którymi zajmował się Przybyszewski znalazło się kopiowanie obrazów mikroskopowych. Młody adept nauk lekarskich pracował dla profesora Jürgensa, wykazując znaczną pilność i dokładność (6).

W związku z zaangażowaniem w ruch socjalistyczny, redakcję „Gazety Robotniczej" i aresztowaniem został skreślony z listy studentów 1 lipca 1893 roku (4). Wspomina ten fakt następująco:

„Na drugi, czy trzeci dzień zaaresztowano Grabskiego, mnie już osadzono w więzieniu w Moabicie, a gdy mnie wypuszczono, znalazłem wezwanie do rektora, wielkiego Virchowa, który mnie pożegnał temi słowy:

<<Wenn Sie von der Univesität nicht weggehen, so werden Sie gegangen>>[1]

Tak się skończyły moje psychopatyczne sny o profesurze psychiatrii, bo było mojem najpiękniejszym marzeniem zostać wielkim psychiatrą!" (3).

W 1892 roku Przybyszewski opublikował swoje dzieło *„Zur Psychologie des Individuums?"* („Z psychologii jednostki twórczej. Chopin i Nietzsche?"). Autor dokonuje w nim psychofizjologicznej analizy jednostek nadmiernie wrażliwych i twórczych, nierzadko przeprowadzając zapewne autoanalizę. Przybyszewski sugeruje też rolę sztuki jako współczesne studium duszy ludzkiej. Nawiązuje on do medycznej wiedzy i obserwacji zdobytych podczas studiów medycznych:

„I tak jak psychiatra widzi, że w tzw. patologicznych stanach jedność świadomości się rozpada, że kilka procesów odbywa się równocześnie w świadomości, że pamięć czynna jest w jednym czasie na kilku różnych torach i w jednej jaźni zespala się świadomość kilku osobowości, a tym samym jedność osobowości uważa za coś przypadkowego, przeciwnie zaś niezależność ganglionów, z których każdy jak gdyby w utajonym stanie posiada dobrze zróżniczkowane życie, uważa za wartość stałą i decydującą, tak też i Nietzsche doszedł na podstawie swych obserwacji do przyjęcia takich niezależnych dusz ganglionowych w człowieku." (5).

Zapowiada on też nadejście nowej Sztuki:

„Tylko w takim ujęciu leżą nieskończone, zapładniające zarodki, które stworzą nową sztukę, nieskończenie inną od pustego naturalizmu z jego skąpymi, ubogimi w treść coins de nature[2]." (5).

„Z psychologii jednostki twórczej" wprowadziło Przybyszewskiego do berlińskiej bohemy, która bywała w miejscowych lokalach. Berlińska winiarnia „Zum Schwarzem Ferkel" gościła w swych podwojach Augusta Strindberga, który jest autorem nazwy owej siedziby berlińskiej cyganerii, Edwarda Muncha, niemieckiego poetę Richarda Demla, małżeństwo malarzy Odę i Christiana Krohgów, duńskiego poetę Holgera Drachmanna, szwedzkiego botanika Bengta Lidforssa, Dagny Juel oraz lekarza Carla Ludwiga Schleicha. Dagny Juel zaczęła bywać „Pod Czarnym Prosiakiem" w marcu 1893 roku początkowo w towarzystwie Edwarda Muncha. Po okresie zażyłości z Augustem Strindbergiem Dagny Juel zbliżyła się do Carla Ludwiga Schleicha. Z Przybyszewskim pobrali się w Urzędzie Stanu Cywilnego berlińskiego Tiergarten 18. sierpnia 1893 roku.

Carl Ludwig Schleich, uczeń Bergmanna, Virchowa i Olshausena, był jedną z barwnych postaci berlińskiej bohemy. Oto jak Przybyszewski wspomina ich spotkanie:

[1] „Jeśli sam Pani nie odejdzie z Uniwersytetu, to zostanie Pan wydalony" (tłum. S.M.)

[2] coins de nature (fr.) – kąciki natury

„(...) Karol Schleich, późniejszy profesor chirurgii na uniwersytecie berlińskim, pragnie mnie poznać, a poza tem, jeżeli mnie ten wielki chirurg, który zachwycał się moją broszurą: „Ola Hansson" (a który potem miał czerpać z mojego bogatego materiału, przysposobionego do mej pracy: „O histologii rdzenia pacierzowego") mnie tak dalece nie zaciekawia, to w każdym razie spotkam tam jednego z najtęższych poetów niemieckich (...).

„Dr Schleich posiadał bardzo piękną prywatną klinikę chirurgiczną i przylegające do niej wytworne mieszkanie. Schleich był nie tylko świetnym chirurgiem, wynalazcą nowego środka lokalnej anestezji przy operacjach i to nawet bardzo ciężkich, jak wycinanie raka, ale posiadał bardzo piękny baryton i kochał śpiew nade wszystko.

„Może w całym Berlinie trudno byłoby znaleźć równie piękny instrument, jakim był „Steinway" Schleicha" (3).

Pochodzący ze Szczecina Carl Ludwig Schleich (1859-1922) (ryc. 6) kolega ze studiów poety Richarda Dehmela był profesorem chirurgii i kierował własną kliniką w szpitalu w Groß-Lichterfelde. Udzielał się on artystycznie śpiewając i grając na wiolonczeli podczas przedstawień teatralnych i towarzyskich spotkań berlińskiej cyganerii (2).

Spotkanie Przybyszewskiego i Schleicha, nieoczekiwanie dla obu postaci, jak i ich towarzystwa, zaowocowało powstaniem teorii dotyczącej roli gleju. Doprowadziło do niego wspomniane powyżej zaproszenie Schleicha, w którego salonach spotykała się berlińska cyganeria.

***Rycina 6.*** *Carl Ludwig Schleich (1859-1922).*

Oto jak Przybyszewski odnotował ów wieczór:

„Ich przerażone zdumienie, gdy posłyszeli H-moll Scherzo, Fis-moll polonez, F-moll Fantazję, drugą balladę, Barkarolę! A to wszystko grane przez człowieka, który sam podczas gry popadał w jakiś niesamowity „trans" i drugich nim zarażał! Gdybym był wirtuozem, olśniłbym ich techniką, a ta nie pozwalałaby na co innego uwagi zwrócić, a tak przy tej grze „natchnionego", w zaciekłej ekstazie pogrążonego dyletanta oddziaływał jedynie „duch" gry (3).

Gra Przybyszewskiego inspirowała twórców berlińskich, wiadomo bowiem, że pod jej wpływem Richard Dehmel napisał cykl „Verwandlungen der Venus", Julius Hart – poemat „Sehnsucht", a Johannes Schlaf – kilka poematów.

Schleich wspomina grę Przybyszewskiego i chwilę, w której powstała jego koncepcja znaczenia gleju w układzie nerwowym:

„Nagle zerwałem się na równe nogi. Stanisławie! Krzyknąłem. Mój drogi przyjacielu! Jest niczym pedał fortepianu! To przecież tłumik elektryczny, rejestr organowy, regulator zjawisk hamowania ! Eureka! O niebiosa! Mega-ilości F Dur! Bracie powtórz to. On chyba oszalał. Ależ to rewelacja!" (8).

Tak oto salon Schleicha stał się laboratorium eksperymentalnym, a jego Steinway instrumentem badawczym.

Znaczenie wydarzenia, które stało się tak owocnym, podkreśla stan wiedzy o gleju w czasie, gdy miało ono miejsce.

Pierwsze obrazy komórek glejowych uzyskał podczas badania siatkówki Heinrich Müller w 1851 roku. W 1860 roku Otto Deiters opisał gwiaździste komórki, które obecnie znamy jako astrocyty.

Nazwę tkance wypełniającej przestrzeń pomiędzy komórkami nerwowymi nadał wielki patolog, Rudolf Virchow w 1858 roku. Źródłem etymologicznym nazwy „glej", której użył Virchow, było greckie słowo „γλια" oznaczające „klej".

Badaniami nad pochodzeniem komórek glejowych zajmowali się później Jakob Henle, Camillo Golgi, Santiago Ramón y Cajal oraz Pio Del Rio Hortega (9).

Opracowali oni metody barwień pozwalające uwidocznić komórki glejowe. Nazwę astrocyt zaproponował w 1893 roku Michael von Lenhossek, a oligodendrocyty, znacznie później (w 1921 roku) nazwał Pio Del Rio-Hortega (9).

W końcu XIX wieku znaczenie komórek glejowych wiązano z ich rolą odżywczą w stosunku do neuronów (Camillo Golgi), z czym nie zgadzał się Santiago Ramón y Cajal. Przypisywano im także jedynie znaczenie struk-

turalne polegające na wypełnianiu przestrzeni nie zajętej przez neurony (Carl Weigert) lub zapobieganiu niepożądanemu rozprzestrzenianiu się impulsów neuronalnych (Pedro Ramón y Cajal).

Aktywną rolę komórek glejowych, oddziałujących z neuronami zaproponował dopiero Carl Ludwig Schleich, a w powstaniu jego koncepcji takiej interakcji kluczowe znaczenie miało spotkanie Stanisława Przybyszewskiego i wysłuchanie jego koncertu fortepianowego.

Schleich uważał, że komórki glejowe i neurony są równorzędnymi partnerami i stanowią aktywne elementy komórkowe mózgu. Glejowi przypisywał on jednak działanie hamujące.

Aktywność komórek glejowych Schleich wiązał z ich wielkością, uznając komórki o zwiększonej objętości za wykazujące wpływ hamujący, natomiast obkurczone sprzyjają rozprzestrzenianiu sygnałów neuronalnych (9). Uznawał on zatem glej za aktywny modulator czynności mózgu.

Tak oto jeden z wieczorów przebiegający w atmosferze i towarzystwie berlińskiej bohemy dał początek koncepcji naukowej, która znajduje kolejne dowody na swoją słuszność we współczesnych badaniach układu nerwowego.


## Podziękowania

Serdecznie dziękuję Pani Dyrektor Muzeum Poczty i Telekomunikacji we Wrocławiu mgr Jadwidze Bartków – Domagale, Pani mgr Katarzynie Bischof – Rosiak za udostępnienie materiałów archiwalnych oraz Panu dr. Stanisławowi Kwoce za szczególną życzliwość i towarzyszenie podczas moich poszukiwań.


## Piśmiennictwo

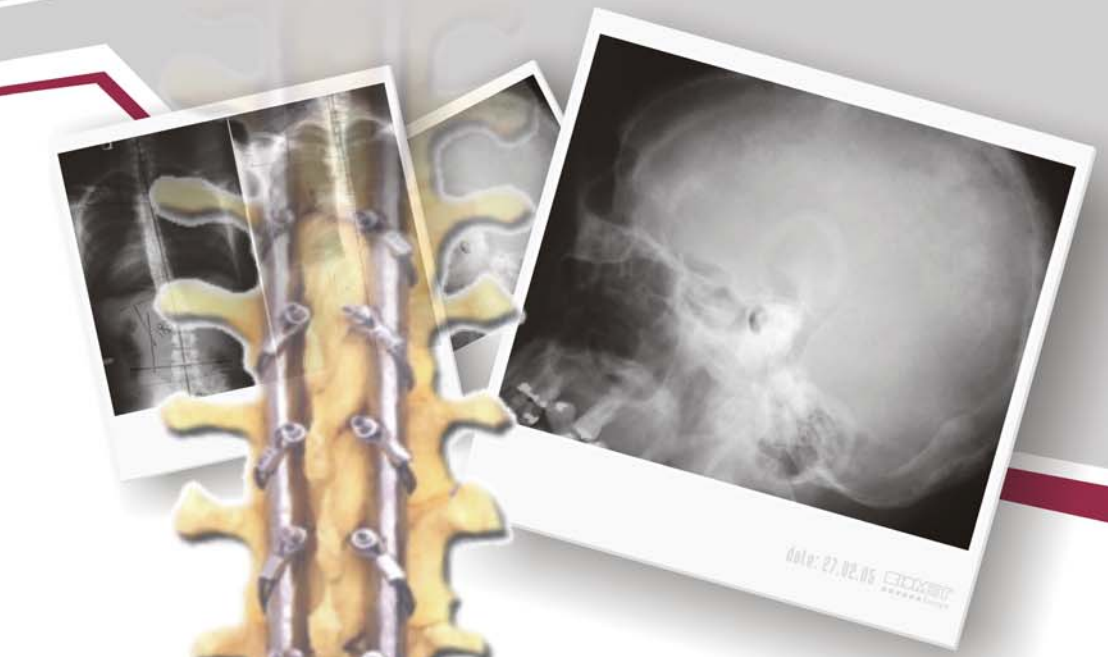

1. *Lis J.:* Stanisław Przybyszewski jako pracownik Dyrekcji Poczt i Telegrafów w Poznaniu. Maszynopis opracowania z 30.06.1982. Muzeum Poczty i Telekomunikacji, Wrocław
2. Oppenheimer F. Erlebtes, Erstrebtes, Erreichtes. Lebenserinnerungen, Düsseldorf 1964
3. *Przybyszewski S.:* Moi współcześni. Wśród obcych. Instytut Wydawniczy „Bibljoteka Polska", Warszawa 1926, 76-77, 79-80, 102
4. *Przybyszewski S.:* Listy. Towarzystwo Przyjaciół Nauki i Sztuki w Gdańsku. Spółka Wydawnicza „Parnas Polski" Warszawa 1937, tom I, 53., 60
5. *Przybyszewski S.:* Wybór pism. Zakład Narodowy im. Ossolińskich. Wrocław 1966
6. *Rogacki H. I.:* Żywot Przybyszewskiego. PIW 1987, 17
7. *Sawicka A.:* Dagny Juel Przybyszewska. Wydawnictwo słowo/obraz terytoria. Gdańsk 2006
8. *Schleich C.L.:* Besonnte Vergangenheit: Lebenserinnerungen 1859-1919. Berlin, Springer 1922
9. *Verkhratsky A., Butt A.:* Glial Neurobiology. Wiley & Sons Ltd. 2007



**Adres do korespondencji:**
Zakład Neurochemii i Neuropatologii UM
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
e-mail: slamic@yahoo.com

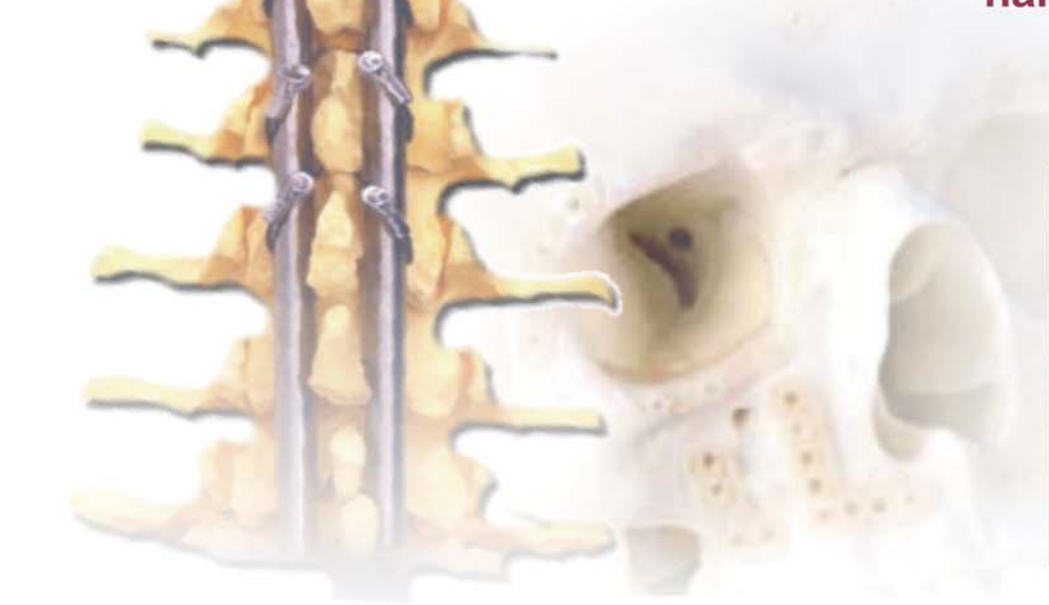
BIOMET Europe

# Technologia dla ruchu



## Implanty do stabilizacji kręgosłupa

### Implanty do rekonstrukcji kości czaszki, narzędzia chirurgiczne



EBI Spine A BIOMET COMPANY

INTERPORE CROSS INTERNATIONAL A Biomet company

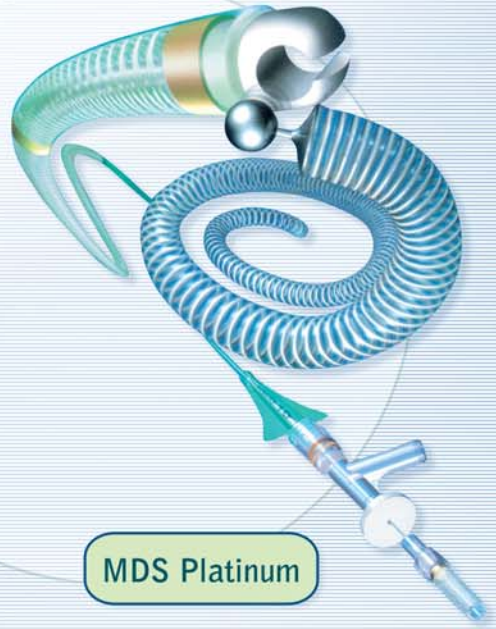
W.LORENZ SURGICAL A Biomet Company

coLigne a strategy in spine

BIOMET Polska Sp. z o.o. ul. Płowiecka 75, 04-501 Warszawa, tel.: 022 509 87 00, fax: 022 509 87 11, www.biomet.pl

# BALT

Gold balon

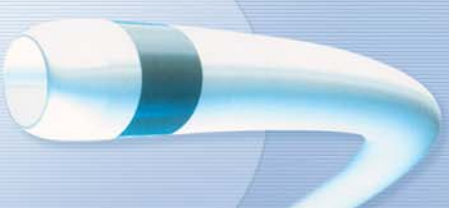


MDS Platinum

Vasco

Sorcerer-007"

Leo+



Baltacci

BALTON®
PRODUCENT SPRZĘTU MEDYCZNEGO

BALTON
na rynku od
1980

ul. Modlińska 294, 03-152 Warszawa, Poland
tel. (22) 597 44 00 • faks (22) 597 44 44
e-mail balton@balton.pl • www.balton.pl

NYCOMED

# Sprawdzona skuteczność. Nowe bezpieczeństwo

Preparat chirurgiczny do szybkiej, atraumatycznej hemostazy oraz odtwarzania integralności tkanek

TachoSil™
The fixed combination

Skrócona informacja o leku.
Nazwa produktu leczniczego: TachoSil hemostatyczna gąbka lecznicza. Skład: TachoSil zawiera na 1 cm2: fibrynogen ludzki 5,5 mg, trombina ludzka 2,0 j.m. Substancje pomocnicze: kolagen koński, albumina ludzka, ryboflawina (E 101), chlorek sodowy, cytrynian sodowy, chlorowodorek L-argininy. Postać farmaceutyczna: hemostatyczna gąbka lecznicza w kolorze złamanej bieli. Strona czynna gąbki, pokryta fibrynogenem i trombiną, oznaczona jest kolorem żółtym. Wskazania lecznicze: TachoSil zalecany jest jako leczenie wspomagające w zabiegach chirurgicznych, prowadzące do poprawy hemostazy, w sytuacjach, gdy techniki standardowe okazują się niewystarczające. Skuteczność została wykazana w zabiegach chirurgicznych dotyczących wątroby. Dawkowanie leku: liczba stosowanych gąbek TachoSil uzależniona jest od wielkości rany. W próbach klinicznych indywidualne dawki z reguły wahały się w granicach 1-3 gąbki (9,5 cm x 4,8 cm); zgłaszano zastosowania do 7 gąbek. Przy mniejszych ranach, np. w chirurgii minimalnie inwazyjnej, zaleca się stosowanie gąbek o mniejszych rozmiarach (4,8 cm x 4,8 cm lub 3 cm x 2,5 cm). Sposób użycia i droga podania: TachoSil jest produktem gotowym do bezpośredniego użycia, dostarczanym w sterylnym opakowaniu, a jego użycie wymaga przestrzegania warunków sterylności. Nie należy stosować w przypadku uszkodzonego opakowania. Po otwarciu opakowania ponowna sterylizacja nie jest możliwa. Zewnętrzna saszetka z folii aluminiowej może być otwierana w obszarze operacyjnym niesterylnym. Wewnętrzne, sterylne opakowanie konturowe musi być otwierane w obszarze sterylnym sali operacyjnej. TachoSil należy użyć bezpośrednio po otwarciu wewnętrznego, sterylnego opakowania. Przed zastosowaniem obszar rany powinien zostać oczyszczony, np. z krwi, środków dezynfekujących lub innych płynów. Po wyciągnięciu TachoSil ze sterylnego opakowania, gąbkę należy wstępnie zwilżyć w roztworze soli fizjologicznej i natychmiast zastosować. Żółta, czynna strona gąbki powinna być przyłożona do krwawiącej/sączącej powierzchni i przytrzymana przy niej przez zastosowanie delikatnego ucisku przez 3-5 minut. Ucisk wywiera się przy użyciu zwilżonych rękawiczek lub wilgotnego tamponu. Ze względu na silne powinowactwo kolagenu w stosunku do krwi TachoSil może przywierać także do narzędzi chirurgicznych lub rękawiczek pokrytych krwią. Można tego uniknąć poprzez uprzednie nawilżenie narzędzi chirurgicznych i rękawiczek roztworem soli fizjologicznej. Po nałożeniu TachoSil na ranę, rękawiczkę lub tampon należy delikatnie cofnąć. W celu uniknięcia poluzowania gąbki można przytrzymać ją w miejscu z jednej strony, np. za pomocą kleszczyków. TachoSil można ewentualnie zastosować bez uprzedniego nawilżenia, np. w przypadku silnego krwawienia, delikatnie dociskając go do rany przez 3-5 minut. Gąbka TachoSil powinna być nałożona w taki sposób, aby wokół rany pozostawić margines 1-2 cm. Jeśli nakładana jest większa ilość gąbek, powinny one na siebie zachodzić. Gąbkę, jeśli jest zbyt duża, można przyciąć do właściwych rozmiarów i nadać jej odpowiedni kształt. Niewykorzystana część produktu oraz zużyte materiały powinny zostać usunięte zgodnie z obowiązującymi lokalnie wymaganiami. Wyłącznie do stosowania miejscowego. Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancje czynne lub substancje pomocnicze. Ostrzeżenia i szczególne środki ostrożności podczas stosowania: wyłącznie do zastosowania miejscowego. Nie należy stosować wewnątrznaczyniowo. Nie uzyskano konkretnych danych na temat zastosowania tego produktu w neurochirurgii, chirurgii naczyniowej czy w zespoleniach żołądkowo-jelitowych. Zagrażające życiu powikłania w postaci zakrzepów z zatorami mogą pojawić się w przypadku niezamierzonego zastosowania preparatu wewnątrznaczyniowo. Podobnie jak w przypadku innych produktów białkowych, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Oznaki reakcji nadwrażliwości obejmują pokrzywki, pokrzywki uogólnione, ucisk klatki piersiowej, sapanie, niedociśnienie i anafilaksję. W przypadku wystąpienia tego rodzaju symptomów należy natychmiast zaprzestać stosowania. W razie wystąpienia wstrząsu należy przestrzegać bieżących standardów medycznych dla postępowania w takim przypadku. Działania niepożądane: niekorzystne reakcje wymieniono poniżej, w podziale na poszczególne układy narządów. Zaburzenia układu odpornościowego: u pacjentów leczonych uszczelnieniami fibrynowymi w sporadycznych przypadkach mogą wystąpić reakcje alergiczne lub nadwrażliwość. W izolowanych przypadkach reakcje takie mogą prowadzić do poważnej anafilaksji. Reakcje te można zaobserwować przy wielokrotnym zastosowaniu preparatu lub jeśli jest on zastosowany u pacjentów, u których rozpoznano nadwrażliwość na składniki produktu. Zaburzenia naczyniowe: w przypadku niezamierzonego zastosowania preparatu wewnątrznaczyniowo mogą pojawić się komplikacje w postaci zakrzepów z zatorami. W rzadkich przypadkach może dojść do pojawienia się przeciwciał wobec składników uszczelniaczy fibrynowych. Okres przechowywania: 3 lata. Po otwarciu foliowej saszetki TachoSil musi być natychmiast wykorzystany. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Rozmiary opakowań: opakowanie z 1 gąbką o wymiarach 9,5 cm x 4,8 cm. Opakowanie z 2 gąbkami o wymiarach 4,8 cm x 4,8 cm. Opakowanie z 1 gąbką o wymiarach 3,0 cm x 2,5 cm. Opakowanie z 5 gąbkami o wymiarach 3,0 cm x 2,5 cm. Nie wszystkie rozmiary opakowań są wprowadzone do obrotu. Każda gąbka jest pakowana osobno. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, A-4020 Linz, Austria. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/04/277/001; EU/1/04/277/002; EU/1/04/277/003; EU/1/04/277/004. Dodatkowe informacje o leku: Nycomed Sp. z o.o., Al.Jerozolimskie 146A, 02 – 305 Warszawa, tel 022 608 13 00, fax 022 608 13 03.