

NEUROSKOP

Rok 2010

numer 12



NEUROSKOP

POZNAŃSKIE TOWARZYSTWO PRZYJACIOŁ 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 / EDITOR IN CHIEF

Prof. dr hab. med. STANISŁAW NOWAK

ZASTĘPCA REDAKTORA NACZELNEGO / ASS. EDITOR IN CHIEF

Prof. dr hab. med. RYSZARD ŻUKIEL

SEKRETARIAT / SECRETARY

Dr med. Bogumiła Stachowska-Tomczak • Anna Dyba-Adamska
Lek. med. Jakub Moskal

KOMITET REDAKCYJNY / EDITORIAL BOARD

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

Projekt okładki: Zofia Kubisiak • **Skład:** Agencja Reklamowa Graffa
Na okładce: Stary Rynek w Poznaniu

ADRES / ADDRESS

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

Copyright © by PTPN

Printed in Poland

ISSN 1509-1600

Wydawnictwo

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

POZNAŃSKIE TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ NAUK
WYDZIAŁ LEKARSKI

NEUROSKOP



POZNAŃ 2010

Spis treści

Ekspresja β -amyloidu w mózgach szczurów z doświadczalną chorobą nowotworową	9
<i>Sławomir Michalak, Natalia Tyrakowska</i>	
Wykorzystanie PET-CT w planowaniu zabiegu u chorej ze wznową glioma mixtum - opis przypadku	16
<i>Rafał Piestrzeniewicz, Izabela Guzikowska-Ruszkowska, Janusz Szymaś, Sławomir Smół, Tomasz Blok</i>	
Molekularne markery guzów mózgu	20
<i>Katarzyna Rolle, Patrycja Sosińska, Olga Starosta, Stanisław Nowak, Ryszard Żukiel, Mirosława Z. Barciszewska, Jan Barciszewski</i>	
Znaczenie teleneuropatologii w diagnostyce neurochirurgicznej	31
<i>Janusz Szymaś</i>	
Diagnostyka radiologiczna schorzeń kręgosłupa dla potrzeb neurochirurgii - błędy do uniknięcia	37
<i>Tomasz Blok, Sławomir Smół</i>	
Przegląd matematycznych modeli reologicznych w badaniach krwi	43
<i>Anna Marcinkowska-Gapińska, Piotr Kowal</i>	
Leczenie chirurgiczne nadnamiotowych przerzutów do mózgu u ludzi starszych	48
<i>Włodzimierz Liebert, Tomasz Blok, Piotr Czyżewski, Janusz Szymaś, Bartosz Sokół</i>	
Hemoreologia wybranych stanów klinicznych	53
<i>Piotr Kowal, Anna Marcinkowska-Gapińska</i>	
Przydatność wybranych skali klinimetrycznych w prognozowaniu ryzyka zgonu w przebiegu udaru niedokrwienego mózgu	57
<i>Agnieszka Hellmann, Andrzej Tukiendorf, Radosław Kaźmierski</i>	
Wewnątrznaczyniowe leczenie objawowej przetoki szyjno-jamistej typu C za pomocą PVA	63
<i>Robert Juszkat, Stanisław Nowak, Anna Zarzecka, Bartłomiej Kopaczewski, Włodzimierz Liebert</i>	
Wewnątrznaczyniowe leczenie tętniaków związanych z fenestracją tętnicy podstawnej	67
<i>Robert Juszkat, Stanisław Nowak, Anna Zarzecka, Jakub Moskał</i>	
Suturektomia szwu strzałkowego w leczeniu czaszki łódkowatej u niemowląt	72
<i>Krzysztof Strzyżewski, Anna Jażdżewska, Katarzyna Nowakowska, Krzysztof Jarmusz</i>	
Wewnątrczaszkowe krwawienia u noworodków po okołoporodowych urazach mechanicznych	76
<i>Krzysztof Strzyżewski, Marta Szymankiewicz, Magdalena Szukała, Katarzyna Nowakowska, Krzysztof Jarmusz</i>	
Przezskórna, przedkrzyżowa osiowa spondylodeza międzytrzonowa odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa z okołoguzicznego dostępu operacyjnego	82
<i>Zbigniew Brodziński</i>	
Model doświadczalny degeneracji krążka międzykręgowego	94
<i>Wojciech Nowak, Dawid Michalski, Jeremi Kościński, Mateusz Skóra</i>	

WYDZIAŁ LEKARSKI

O krążeniu krwi w mózgu i samoistnym krwaku śródmózgowym	99
<i>Jakub Moskal, Stanisław Nowak, Ryszard Żukiel</i>	
Postęp w chirurgicznym leczeniu glejowych guzów mózgu - doświadczenia własne i przegląd literatury	104
<i>Zygmunt Siedlecki, Piotr Winkler, Wojciech Beuth, Alina Borkowska, Krystyna Nowacka, Grzegorz Józwiak</i>	
Postępy w leczeniu bólów lędźwiowo-krzyżowych i rwy kulszowej na przestrzeni wieków.....	110
<i>Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Roman Jankowski, Bartosz Sokół</i>	
Poznański epizod w życiu Konrada Lorenza	118
<i>Sławomir Michalak</i>	

Contents

The expression of β -amyloid in brains of rats with experimental neoplastic disease	9
<i>Sławomir Michalak, Natalia Tyrakowska</i>	
PET-CT scanning for planning the surgery of recurrent glioma mixtum - a case report.....	16
<i>Rafał Piestrzeniewicz, Izabela Guzikowska-Ruszkowska, Janusz Szymaś, Sławomir Smół, Tomasz Blok</i>	
The molecular markers of brain tumors	20
<i>Katarzyna Rolle, Patrycja Sosińska, Olga Starosta, Stanisław Nowak, Ryszard Żukiel, Mirosława Z. Barciszewska, Jan Barciszewski</i>	
The impact of teleloneuropathology on the surgical neuropathology.....	31
<i>Janusz Szymaś</i>	
Spine imaging for neurosurgery - common pitfalls to avoid	37
<i>Tomasz Blok, Sławomir Smół</i>	
Review of mathematical rheological models in the investigation of blood.....	43
<i>Anna Marcinkowska-Gapińska, Piotr Kowal</i>	
Surgical treatment of the elderly patients with supratentorial brain metastases	48
<i>Włodzimierz Liebert, Tomasz Blok, Piotr Czyżewski, Janusz Szymaś, Bartosz Sokół</i>	
Hemorheology of chosen clinical status	53
<i>Piotr Kowal, Anna Marcinkowska-Gapińska</i>	
Usefulness of some clinical stroke scales in mortality risk's prognosis in ischemic stroke	57
<i>Agnieszka Hellmann, Andrzej Tukiendorf, Radosław Kaźmierski</i>	
Endovascular treatment with PVA particles of symptomatic type C carotid-cavernous fistula	63
<i>Robert Juszkat, Stanisław Nowak, Anna Zarzecka, Bartłomiej Kopaczewski, Włodzimierz Liebert</i>	
Endovascular treatment of associated with basilar artery fenestration	67
<i>Robert Juszkat, Stanisław Nowak, Anna Zarzecka, Jakub Moskal</i>	
Suturectomy of prematurely closed sagittal suture in the treatment of scaphocephalic cranial deformation in infants.....	72
<i>Krzysztof Strzyżewski, Anna Jażdżewska, Katarzyna Nowakowska, Krzysztof Jarmusz</i>	
Intracranial bleeding in newborn due to mechanical perinatal trauma	76
<i>Krzysztof Strzyżewski, Marta Szymankiewicz, Magdalena Szukała, Katarzyna Nowakowska, Krzysztof Jarmusz</i>	
Minimal Invasive Percutaneous Presacral Axial Lumbosacral Fusion (AxiaLIF)	82
<i>Zbigniew Brodziński</i>	
Model of experimental intervertebral disc degeneration	94
<i>Wojciech Nowak, Dawid Michalski, Jeremi Kościński, Mateusz Skóra</i>	

SECTION OF MEDICAL SCIENCES

About cerebral blood circulation and spontaneous intracerebral hematoma	99
<i>Jakub Moskal, Stanisław Nowak, Ryszard Żukiel</i>	
The advancement of glial tumors surgical treatment - the own experience and literature review	104
<i>Zygmunt Siedlecki, Piotr Winkler, Wojciech Beuth, Alina Borkowska, Krystyna Nowacka, Grzegorz Józwiak</i>	
Progress in treatment of lumbosacral pains and sciatica in centuries perspective	110
<i>Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Roman Jankowski, Bartosz Sokół</i>	
Konrad Lorenz' time period spent in Poznań	118
<i>Sławomir Michalak</i>	

Ekspresja β -amyloidu w mózgach szczurów z doświadczalną chorobą nowotworową

The expression of β -amyloid in brains of rats with experimental neoplastic disease

Sławomir Michałak^{1,2}, Natalia Tyrakowska³

¹ z Zakładu Neurochemii i Neuropatologii
Katedry Neurologii UM im. K. Marcinkowskiego
kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Sławomir Michałak
kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Wojciech Kozubski

² z Zespołu Badawczo - Leczniczego Chorób Neuroimmunologicznych IMDiK
kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Losy

³ z Oddziału Analityki Medycznej Zakładu i Katedry Toksykologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. Barbara Zielińska-Psuj

Streszczenie

Patomechanizmy pośredniego wpływu nowotworu na rozwój zwyrodnienia w ośrodkowym układzie nerwowym nie zostały jak dotąd w pełni poznane. Wśród nich istotną rolę może pełnić β -amyloid ze względu na neurotoksyczne działanie. Celem niniejszej pracy było podjęcie analizy jakościowej i ilościowej zawartości β -amyloidu w ośrodkowym układzie nerwowym szczurów z doświadczalną chorobą nowotworową.

Badania w mikroskopii fluorescencyjnej po wybarwieniu tioflawiną S wykazały obecność złogów β -amyloidu w komórkach Purkiniego, komórkach warstwy drobnowej, neuronach jądra zębatego oraz neuronach mózgu na każdym z etapów rozwoju nowotworu. W analizie ilościowej zawartości β -amyloidu w ośrodkowym układzie nerwowym szczurów stwierdzono wzrost jego zawartości w kolejnych tygodniach rozwoju nowotworu, zarówno w przypadku raka sutka, jak i wątrobiaka Morrisa.

Powyższe analizy wykazały, że odkładanie β -amyloidu stanowić może jeden z mechanizmów neurodegeneracji w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu choroby nowotworowej. Jednakże jest to proces niespecyficzny, który wiązać należy ze złożonymi interakcjami nowotwór - gospodarz.

Summary

The pathomechanisms of indirect effect of neoplasm on development of degeneration in central nervous sys-

tem were not elucidated, so far. Among pathomechanisms of neurodegeneration β -amyloid seems to play crucial role, because of its neurotoxic activity. The aim of this study was to evaluate qualitatively and quantitatively the expression of β -amyloid in central nervous system of rats with experimental neoplastic disease.

Studies with the use of fluorescent microscopy with thioflavin S staining established the presence of β -amyloid deposits in Purkinje cells, molecular layer, dentate nucleus neurons and in brain neurons on each stage of neoplasm development. The quantitative analysis of β -amyloid expression showed pronounced increase in the course of neoplasm development, both in mammary cancer and in Morris hepatoma. In animals with Morris hepatoma higher content of β -amyloid was observed, than in rats with mammary cancer.

The present study showed, that deposit of β -amyloid may determine one of mechanisms of neurodegeneration in central nervous system in systemic malignancy. However, this process is unspecific and related to complexity of tumor - host interactions.

Słowa kluczowe: amyloid, neurodegeneracja, ośrodkowy układ nerwowy, doświadczalna choroba nowotworowa

Key words: amyloid, neurodegeneration, central nervous system, experimental neoplastic disease

Wstęp

Rozwijająca się choroba nowotworowa poprzez złożone oddziaływanie na organizm gospodarza prowadzić może do zaburzeń w obrębie układu nerwowego. Jeśli nie są one związane z przerzutami, naciekami lub uciskiem struktur, zdefiniowane mogą być jako neurologiczne zespoły paranowotworowe (NZP). Patogeneza NZP nie jest, jak dotąd, w pełni wyjaśniona, choć najczęściej wiąże się ją z hipotezą autoimmunologicznej, krzyżowej reakcji skierowanej przeciw antygenom onkoneuronalnym. Jednakże mała skuteczność leczenia immunomodulującego wskazuje na występowanie innych patomechanizmów, które mogą być zaangażowane w ich rozwój. Badania neuropatologiczne wykazują cechy neurodegeneracji w ośrodkowym układzie nerwowym chorych z neurologicznymi zespołami paranowotworowymi. Przyjmuje ona najczęściej postać paranowotworowego zwyrodnienia mózdzku (PCD, ang. paraneoplastic cerebellar degeneration) oraz choroby neuronu ruchowego (MND, ang. motor neuron disease). Paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku występuje najczęściej w przebiegu raka piersi, raka jajników, raka drobnokomórkowego płuc i ziarnicy złośliwej (18). Objawy zespołu mózdkowego rozwijają się podostro, w czasie kilku tygodni lub miesięcy (15). Rozpoznanie PCD opiera się na stwierdzeniu w badaniach neuroobrazowych cech zaniku mózdzku oraz wykryciu obecności przeciwciał onkoneuronalnych: anty-Yo, anty-Hu, anty-CV2/CRMP5 (4, 10, 18). Rola przeciwciał onkoneuronalnych w patofizjologii PCD nie jest udowodniona, a ponadto w badaniach doświadczalnych (11) wykazano zarówno możliwość rozwoju procesu zwyrodnieniowego w układzie nerwowym bez zaangażowania autoprzeciwciał, jak i wykładniki uszkodzenia bariery krew-mózg (12).

Udział choroby nowotworowej w rozwoju objawów choroby neuronu ruchowego oraz włączanie MND do grupy neurologicznych zespołów paranowotworowych jest przedmiotem dyskusji i badań. Niemniej jednak obserwowano objawy choroby neuronu ruchowego u osób z chorobą nowotworową, najczęściej z rakiem jasnokomórkowym nerki (2) i rakiem płuca (20). Przeprowadzone ostatnio analizy nie wykazały obecności przeciwciał onkoneuronalnych (19) u chorych z MND, co również może wskazywać na inny niż immunologiczny mechanizm jej rozwoju.

Znane jest neurotoksyczne oddziaływanie β -amyloidu oraz jego znaczenie dla rozwoju neurodegeneracji. Z tego powodu w niniejszej pracy podjęto analizę jego ekspresji w mózgach szczurów z doświadczalną chorobą nowotworową.

Obecność amyloidu (łac. *amyllum* - skrobia) w ośrodkowym układzie nerwowym wykazał po raz pierwszy w 1854 roku niemiecki patolog Rudolf Virchow (22).

Na podstawie wybarwiania się amyloidu jodem w sposób podobny do celulozy Virchow był przekonany o podobieństwie strukturalnym obu związków. Ten pogląd był później zweryfikowany przez Friedricha N. Kékulé (6). Beta amyloid powstaje w wyniku proteolizy białka prekursorowego (β APP, ang. amyloid precursor protein) zachodzącej przy udziale sekretaz (3). Proteolizę β APP na drodze nieamyloidogennej katalizuje α - i γ -sekretaza. Natomiast γ -sekretaza, katalizuje odłączenie sekwencji β -amyloidu istotnych dla amyloidozy w przebiegu choroby Alzheimera (8).

Gromadzenie się złogów β -amyloidu wyzwała kaskadę złożonych patomechanizmów prowadzących do neurodegeneracji (14). Beta amyloid powoduje zaburzenia transdukcji sygnałów związanych z jonami wapnia (21). Neurotoksyczny wpływ beta amyloidu związany jest również z uszkodzaniem mitochondriów i uwalnianiem wolnych rodników (13).

Celem niniejszej pracy była ocena ekspresji i zawartości β -amyloidu w ośrodkowym układzie nerwowym szczurów z doświadczalną chorobą nowotworową poprzez przeprowadzenie, na kolejnych etapach rozwoju przeszczepialnych nowotworów (raka sutka i wątrobiaka Morrisa 5123), analizy jakościowej w barwieniu tioflawiną i mikroskopii fluorescencyjnej oraz oznaczeń ilościowych jego zawartości.

Materiał i metody

Materiał

Model doświadczalnej choroby nowotworowej obejmował dwie grupy zwierząt doświadczalnych:

- 1/ dojrzałe samice szczepu Wistar z przeszczepialnym rakiem sutka. Grupę kontrolną stanowiły równowiekowe samice szczepu Wistar z tej samej hodowli.
- 2/ dojrzałe samce szczepu Buffalo, z przeszczepialnym wątrobiakiem Morrisa 5123. Do grupy kontrolnej włączano równowiekowe osobniki tego samego szczepu pochodzące z identycznej hodowli.

Zwierzęta (po 6 w każdej grupie) pochodzące z Zakładu Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu przebywały w standardowych, kontrolowanych warunkach środowiska, w temperaturze otoczenia 21°C, ze swobodnym dostępem do wody pitnej i standardowej paszy (Murigran).

Po 7 i 14 dniach wzrostu raka sutka oraz 7, 14 i 21 dniach po przeszczepieniu wątrobiaka Morrisa 5123 zwierzęta usypiano w lekkiej narkozie halotanowej (Narcotan). Następnie wykonywano nakłucie lewej komory serca i perfundowano zwłoki zwierzęcia roztworem 300 j. Heparyny (Polfa) w 0,9% NaCl, a następnie 4% roztworem buforowanej formaliny. Mózgi do czasu przeprowadzenia badania mikroskopowego przechowywano w buforowanej formalinie. Materiał do oznaczeń

zawartości β -amyloidu zamrażano w ciekłym azocie, a następnie przechowywano do czasu analizy w temperaturze -82°C .

Jakościowa ocena ekspresji β -amyloidu w mózgach

Do jakościowej analizy ekspresji amyloidu w mózgach szczurów z doświadczalną chorobą nowotworową zastosowano barwienie 1% wodnym roztworem tioflawiny S według metody Schwarza (17). Po montażu skrawków w niefluoryzującym środowisku oceniano je przy pomocy mikroskopu fluorescencyjnego EURO-STAR II (Zeiss).

Zawartość β -amyloidu (1-40) w mózgach szczurów z doświadczalną chorobą nowotworową

Ilościową analizę zawartości β -amyloidu w mózgach przeprowadzano metodą ELISA (Mouse/Rat Amyloid β (1-40); IBL, Japan). Homogenaty mózgów przygotowywano w 1% roztworze CHAPS (kwas 3 [(3-Cholamidopropyl) - dimetyloammonio]-propanosulfonowy) w TBS (Tris - Buf-fered Salt) o pH 7,6. Następnie odstawiano je na 3 godziny w temperaturze 4°C i wirowano przy 70 000 obrotów / minutę przez 20 minut. Do oznaczeń pobierano 100 μl supernatantu, w którym oznaczano także stężenie białka metodą Lowry (9). Zawartość β -amyloidu (1-40) wyrażano w pikogramach na miligram białka.

Analizy statystyczne

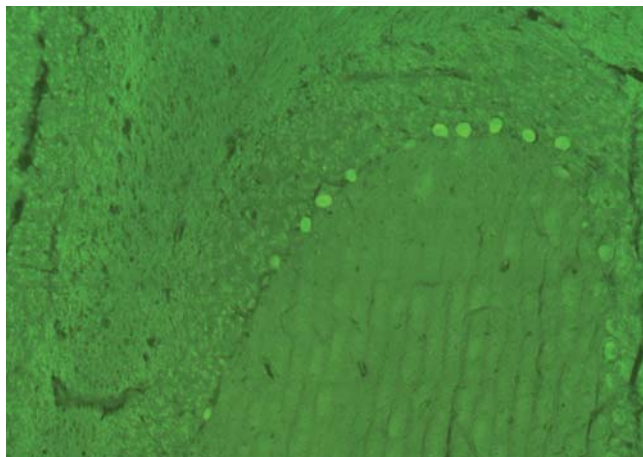
Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu licencjonowanej wersji oprogramowania MedCalc. W pierwszej kolejności dokonywano analizy rozkładu zmiennych testem Kołmogorowa - Smirnova. Następnie zmienne o rozkładzie normalnym wyrażano jako średnie $\pm$ odchylenie standardowe i porównywano testem t-Studenta. Natomiast zmienne o rozkładzie nienormalnym przedstawiano jako medianę i zakres międzykwartylowy i porównywano testem Manna-Whitneya.

Wyniki

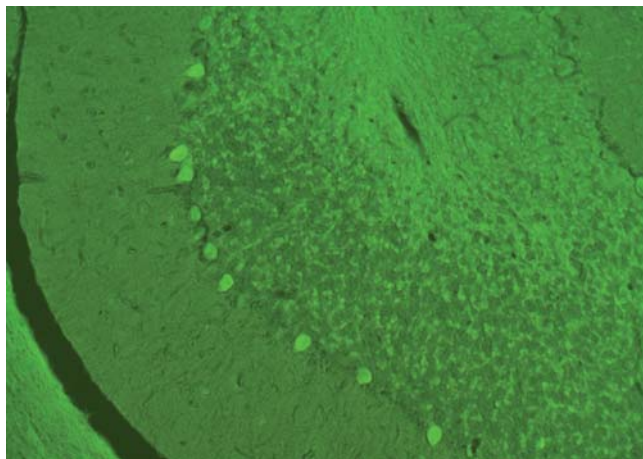
Zastosowanie metody barwienia tioflawiną S i badania w mikroskopii fluorescencyjnej uwidocznili obecność złogów amyloidu w komórkach Purkiniego, warstwy drobinowej oraz jądra zębatego mózdzku (ryc. 1-5). Natomiast nie stwierdzono dodatniej reakcji histochemicznej w żadnym z przypadków w grupie kontrolnej (ryc. 6).

Następnie dokonano oceny liczby komórek wykazujących pozytywną reakcję z tioflawiną i obliczano odsetek, jaki stanowią one w stosunku do wszystkich ocenianych komórek oraz stosunek komórek amyloido-dodatnich do amyloido-ujemnych.

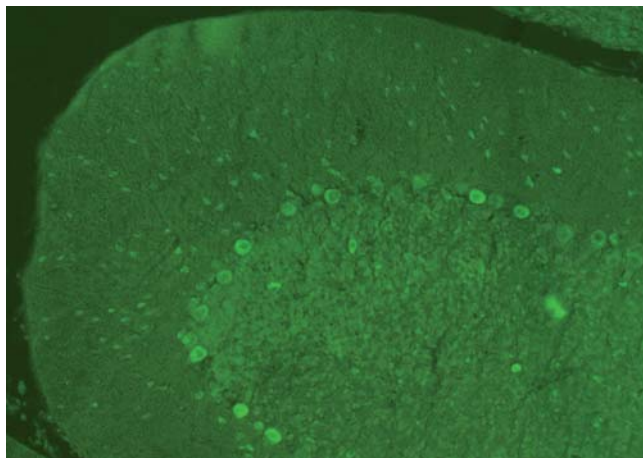
Bezwzględna liczba komórek z pozytywną reakcją na obecność amyloidu u szczurów z rakiem sutka i wątrobiakiem Morrisa (tab. 1) w poszczególnych tygodniach rozwoju nowotworu nie różniła się istotnie statystycznie ($p>0,05$).



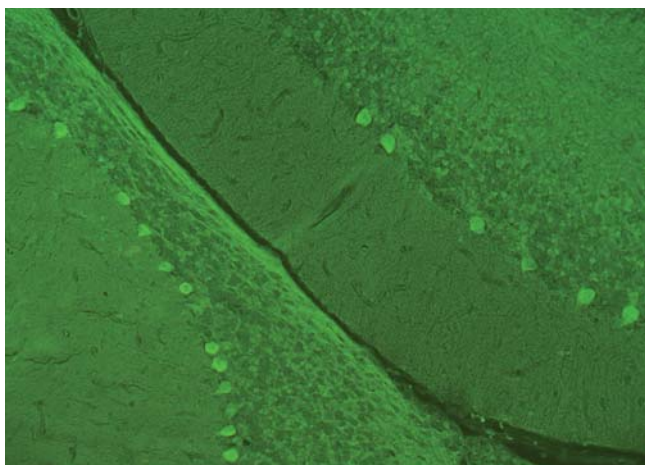
Rycina 1. Dodatnia reakcja z tioflawiną w pojedynczych komórkach Purkiniego u szczura z rakiem sutka - 1. tydzień rozwoju nowotworu.



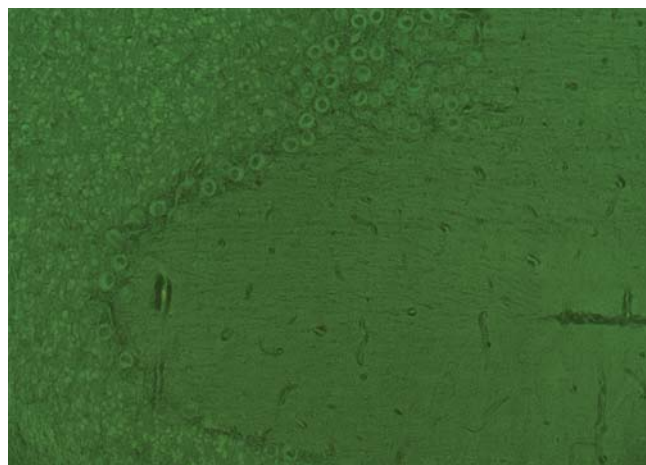
Rycina 2. Dodatnia reakcja z tioflawiną w warstwie komórek Purkiniego u szczura z rakiem sutka - 2. tydzień rozwoju nowotworu.



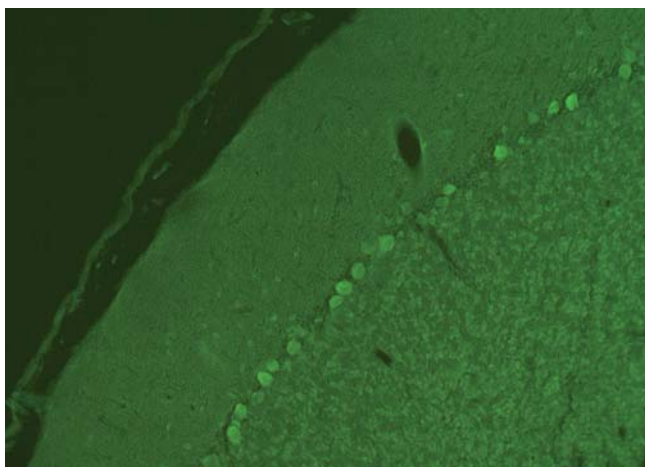
Rycina 3. Dodatnia reakcja z tioflawiną w warstwie komórek Purkiniego u szczura z wątrobiakiem Morrisa - 1. tydzień wzrostu guza.



Rycina 4. Dodatnia reakcja z tioflawiną w warstwie komórek Purkiniego u szczura z wątrobiakiem Morrisa - 2. tydzień wzrostu guza.



Rycina 6. Negatywna reakcja w barwieniu tioflawiną S - grupa kontrolna.



Rycina 5. Dodatnia reakcja z tioflawiną w warstwie komórek Purkiniego u szczura z wątrobiakiem Morrisa - 3. tydzień wzrostu guza.

Natomiast odsetek komórek wykazujących obecność amyloidu w stosunku do wszystkich ocenianych komórek (tab. 2) u szczurów z rakiem sutka po pierwszym tygodniu wzrostu guza w porównywaniu z drugim tygodniem nie różnił się istotnie statystycznie. Podobnie porównanie

szczurów z wątrobiakiem Morrisa w 1 i 2 tygodniach, 1 i 3 tygodniach oraz 2 i 3 tygodniach rozwoju nowotworu - nie wykazało istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$). Odsetek komórek amyloido-dodatnich u szczurów w 3 tygodniu wzrostu wątrobiaka Morrisa był wyższy niż w 2 tygodniu rozwoju raka sutka ($p = 0,0287$).

Analiza stosunku komórek z pozytywną reakcją na amyloid do komórek amyloido-ujemnych (tab. 3) wykazała również istotne statystycznie różnice pomiędzy szczurami z wątrobiakiem Morrisa w 3 tygodniu wzrostu guza, a rakiem sutka w 2 tygodniu rozwoju nowotworu. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic porównując reakcję z tioflawiną w poszczególnych tygodniach rozwoju obu doświadczalnych chorób nowotworowych ($p > 0,05$).

Stosunek bezwzględnej liczby komórek z dodatnią reakcją na obecność amyloidu do liczby komórek amyloido-ujemnych, w pierwszym, drugim oraz trzecim tygodniu rozwoju wątrobiaka Morrisa nie różnił się istotnie statystycznie (różnica $p > 0,05$). Natomiast w przebiegu raka sutka bezwzględna liczba komórek amyloido-ujemnych w porównaniu do amyloido-dodatnich istotnie przeważała (tab. 4).

Tabela 1. Porównanie bezwzględnej liczby komórek z amyloido-dodatnich

	1 tydzień rozwoju nowotworu	2 tygodnie rozwoju nowotworu	3 tygodnie rozwoju nowotworu
Szczury Buffalo wątrobiak Morrisa 512 (Średnia $\pm$ SD)	14,00 $\pm$ 18,01	6,66 $\pm$ 3,67	8,66 $\pm$ 5,92
Szczury Wistar rak sutka (Średnia $\pm$ SD)	5,23 $\pm$ 5,16	5,93 $\pm$ 7,07	

Różnice statystycznie nieistotne - $p > 0,05$

Tabela 2. Odsetek komórek z pozytywną reakcją na obecność amyloidu w stosunku do wszystkich komórek analizowanych

	1 tydzień rozwoju nowotworu	2 tygodnie rozwoju nowotworu	3 tygodnie rozwoju nowotworu
Szczury Buffalo wątrobiak Morrisa 512 Średnia $\pm$ SD	31,10 $\pm$ 20,48	42,31 $\pm$ 30,21	47,88 $\pm$ 24,75*
Szczury Wistar rak sutka Średnia $\pm$ SD	28,20 $\pm$ 25,35	28,53 $\pm$ 23,47	

* $p=0,0287$ - 3 tydzień wzrostu wątrobiaka Morrisa w porównaniu z 2 tygodniem rozwoju raka sutka

Tabela 3. Stosunek komórek amyloido-dodatnich do amyloido-ujemnych
Wyniki przedstawiono jako medianę i zakres międzykwartylowy (rak sutka) oraz średnią $\pm$ odchylenie standardowe (SD) (wątrobiak Morrisa)

	1 tydzień rozwoju nowotworu	2 tygodnie rozwoju nowotworu	3 tygodnie rozwoju nowotworu
Szczury Buffalo wątrobiak Morrisa 512	0,59 $\pm$ 0,59	0,99 $\pm$ 1,63	1,33 $\pm$ 1,07*
Szczury Wistar rak sutka	0,26 0,08-0,87	0,33 0,08-1,00	

* $p=0,0341$ - 3 tydzień wzrostu wątrobiaka Morrisa w porównaniu z 2 tygodniem rozwoju raka sutka

Tabela 4. Porównanie bezwzględnej liczby komórek z dodatnią reakcją na obecność amyloidu do liczby komórek bez amyloido-ujemnych
Wyniki przedstawiono jako medianę i zakres międzykwartylowy oraz średnią $\pm$ odchylenie standardowe (SD)

	1 tydzień rozwoju nowotworu	2 tygodnie rozwoju nowotworu	3 tygodnie rozwoju nowotworu
Wątrobiak Morrisa liczba komórek amyloido-dodatnich	7,00 2,00-17,00	6,00 4,75-8,00	8,66 $\pm$ 5,91
Wątrobiak Morrisa liczba komórek amyloido-ujemnych	18,5 14,00-29,00	9,00 6,75-14,75	9,22 $\pm$ 5,47
Rak sutka liczba komórek amyloido-dodatnich	4,00 1,00-8,75	3,00 2,00-9,00	
Rak sutka liczba komórek amyloido-ujemnych	12,00 8,00-15,75*	12,00 8,25-20,00*	

* $p < 0,0001$

Ilościowa analiza zawartości amyloidu wykazała jego gromadzenie się na wszystkich etapach rozwoju obu badanych nowotworów doświadczalnych (tab. 5).

Podsumowując, rozwój doświadczalnego wątrobiaka Morrisa 5123 oraz raka sutka związany jest

z gromadzeniem się amyloidu w ośrodkowym układzie nerwowym u szczura. Zjawisko to może być jednym z patomechanizmów biorących udział w inicjacji procesu neurodegeneracji związanego z chorobą nowotworową.

Tabela 5. Porównanie zawartości amyloidu ($\mu\text{g}/\text{mg}$ białka) w mózgach szczurów z doświadczalną chorobą nowotworową

	1 tydzień rozwoju nowotworu	2 tygodnie rozwoju nowotworu	3 tygodnie rozwoju nowotworu
Szczury Buffalo wątrobiak Morrisa Średnia $\pm$ SD	512 77,71 $\pm$ 7,50 ^{**/+}	80,04 $\pm$ 10,30 ^{***}	104,96 $\pm$ 8,20 ⁺⁺
Szczury Wistar rak sutka	53,22 $\pm$ 4,44 ^{*/+}	76,50 $\pm$ 9,22 ⁺⁺	

* $p=0,0002$ - rak sutka 1 tydzień vs 2 tydzień

** $p=0,0001$ - wątrobiak Morrisa 1 tydzień vs 3 tydzień

*** $p=0,0009$ - wątrobiak Morrisa 2 tydzień vs 3 tydzień

+ $p<0,0001$ - rak sutka 1 tydzień vs wątrobiak Morrisa 1 tydzień

++ $p=0,0002$ - rak sutka 2 tydzień vs wątrobiak Morrisa 3 tydzień

Omówienie wyników

Przeprowadzona w niniejszej pracy jakościowa i ilościowa analiza ekspresji β -amyloidu w ośrodkowym układzie nerwowym szczurów z doświadczalną chorobą nowotworową wykazała jego gromadzenie się już na wczesnych etapach wzrostu guzów. Obserwowana w mikroskopii fluorescencyjnej pozytywna reakcja neuronów wskazuje na obecność neurotoksycznej postaci amyloidu, gdyż tylko ona wiąże się z tioflawiną S.

Analiza ilościowa również pozwoliła zaobserwować w przebiegu wątrobiaka Morrisa oraz raka sutka narastanie zawartości amyloidu (1-40) w miarę postępu choroby nowotworowej. Zatem w obu modelach doświadczalnych odnotowano zjawisko o potencjalnym wpływie na rozwój mechanizmów zwyrodnienia ośrodkowego układu nerwowego. W innych badaniach doświadczalnych stwierdzono, że śmierć neuronów w hodowlach skrawków mózgu oraz mózdzku spowodowana była włóknkową postacią β -amyloidu, natomiast nawet przy najwyższych stężeniach rozpuszczalnego oligomerycznego β -amyloidu, neurony mózdzku były całkowicie oszczędzone (7). Udział lizoform A β 40 i A β 42 w gromadzeniu się amyloidu jest przeciwny (8). A β 42 proces ten promuje, natomiast A β 40 - ogranicza nawet w znacznym stopniu - o 60 do 90% (8). Zatem, zwiększenie zawartości β -amyloidu (A β 40) w mózgdżkach szczurów z rakiem sutka oraz wątrobiakiem Morrisa może być również mechanizmem kompensacyjnym towarzyszącym zwyrodnieniu mózdzku.

W przebiegu wątrobiaka Morrisa gromadzenie A β było bardziej nasilone niż u szczurów z rakiem sutka. Jednakże w patologii człowieka paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku stwierdza się w przebiegu raka piersi, natomiast wątrobiak bardzo rzadko powoduje neurologiczne zespoły paranowotworowe. Zatem pojawienie się depozytów amyloidu należy wiązać z niespecyficznym wpływem choroby nowotworowej.

Nowotwór indukuje w organizmie nosiciela reakcje prowadzące do zaburzeń immunologicznych, hormonalnych i metabolicznych. Wśród nich istotne znaczenie dla patologii układu nerwowego mają cytokiny i chemokiny produkowane w odpowiedzi na rozwijający się guz. Elementem łączącym interleukiny (IL) z białkiem prekursora β -amyloidu jest czynnik transkrypcyjny AP-1. Występuje on zarówno w genie APP, jak i w regionie promotora w większości białek ostrej fazy, które mogą być pobudzane przez IL-1 β i IL-6 (1). Badania doświadczalne wykazały wpływ interleukin: IL-1 β oraz IL-6 na ekspresję białka prekursora amyloidu (APP) (1). Ponadto w warunkach *in vivo* stwierdzono, że obwodowe pobudzenie lipopolisacharydem (LPS) indukowało przejściowy wzrost zapalnych cytokin (IL-1 β oraz IL-6) i prowadziło do zmian ekspresji izoform białka prekursorowego amyloidu (APP) w mózdku, ale nie w korze mózgowej. Reakcja zapalna odgrywać zatem może istotną rolę w zmianie ekspresji APP i indukowaniu procesów neurodegeneracyjnych (1). Aktywacja komórek mikrogleju, wytwarzających szereg cytokin (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10) wpływa stymulująco na astrocyty i pobudza je do wytwarzania białek prozapalnych, wolnych rodników tlenowych (ROS) i tlenku azotu (NO) (5). Sprzyja to powstawaniu nierozpuszczalnej postaci białka A β , wykazującego silne właściwości neurotoksyczne. Źródłem cytokin poza ich produkcją na terenie ośrodkowego układu nerwowego może być przenikanie przez barierę krew-mózg (11). Same cytokiny sprzyjają uszkodzeniu tej bariery, co umożliwia migrację do ośrodkowego układu nerwowego komórek immunokompetentnych i neurotoksycznych substancji endogennych z obwodu. W modelach doświadczalnej choroby nowotworowej wykazano znaczenie uszkodzenia bariery krew – mózg oraz udział chemokin: CINC-1 (ang. Cytokine - Induced Neutrophil Chemoattractant 1) i CINC2 α (ang. Cytokine - Induced Neutrophil Chemoattractant - 2 α) w neurodegeneracji mózdzku (12).

Układ immunologiczny może być zaangażowany w regulację procesów neurodegeneracyjnych. Ważną

rolę pełni tu mikroglej, który wchodzi w skład komórek immunokompetentnych na terenie ośrodkowego układu nerwowego. Komórki te w mechanizmie fagocytozy usuwają złogi β -amyloidu oraz uszkodzone komórki nerwowe. Jednak nadmierne gromadzenie złogów powoduje stałą aktywację mikrogleju prowadząc do zaburzeń fagocytozy oraz nadmiernego wytwarzania cytokin, wolnych rodników tlenowych oraz tlenku azotu i nasila proces neurodegeneracji (5). Ponadto w badaniach doświadczalnych wykazano udział acetylocholinesterazy w procesie odkładania amyloidu, a kompleksy enzym- $A\beta$ okazały się bardziej toksyczne niż włókna samego $A\beta$ (16). Podawanie kompleksów $A\beta$ -AChE do okolic hipokampa szczura powodowało pojawienie się cech morfologicznych zbliżonych do obserwowanych u osób z chorobą Alzheimera, a gromadzenie amyloidu w tych przypadkach było większe, niż u osobników, którym nie podano acetylocholinesterazy (16). Z kolei w doświadczalnych modelach choroby nowotworowej u szczura wykazano zwiększenie aktywności acetylocholinesterazy w ośrodkowym układzie nerwowym (11) wraz z morfologicznymi cechami neurodegeneracji.

Patomechanizmy pośredniego wpływu nowotworu na zwyrodnienie w ośrodkowym układzie nerwowym nie zostały jak dotąd w pełni poznane. Analizy przeprowadzone w niniejszej pracy sugerują istotną rolę β -amyloidu, który gromadzi się w mózgu w przebiegu doświadczalnej choroby nowotworowej stwarzając warunki do rozwoju neurodegeneracji niezależnie od zastosowanego modelu. Jest to zatem proces niespecyficzny, który wiązać należy z interakcjami nowotwór - gospodarz, w których potencjalny udział mogą mieć cytokiny i chemokiny.

Piśmiennictwo

- Brugg B., Dubreuil Y.L., Huber G., Wollman E.E., Delhaye-Bouchaud N., Mariani J.: Inflammatory processes induce β -amyloid precursor protein changes in mouse brain. *PNAS* 1995, 92, 3032-3035
- Evans B.K., Fagan C., Arnold T., Dropcho E.J., Oh S.J.: Paraneoplastic motor neuron disease and renal cell carcinoma. Improvement after nephrectomy. *Neurology* 1990, 40, 960-962
- Farber S.A., Nitsch R.M., Schulz J.G., Wurtman R.J.: Regulated Secretion of β -Amyloid Precursor Protein in Rat Brain. *J Neurosci* 1995, 15(11), 7442-7451
- Graus F., Delattre J.Y., Antoine J.C., Dalmau J., Giometto B., Grisold W., Honnorat J., Silveis Smitt P., Vedeler Ch., Verschuren J.J.G.M., Vincent A., Voltz R.: for the Paraneoplastic Neurological Syndrome European Network. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004, 75, 1135-1140
- Haass Ch., Hung A.Y., Selkoe D.J.: Processing of β -myloid Precursor Protein in Microglia and Astrocytes Favors an Internal Localization over Constitutive Secretion. *J Neurosci* 1991, 11(12), 3793-3793
- Kekule F.N.: Zur Amyloidfrage. *Virchows Arch f patholog Anat u Physiol u f klin Medizin*. 1859, 16, 50-65
- Kim H.J., Chae S-C., Lee D-K., Chromy B., Lee S.C., Park Y.C., Klein W.L., Krafft G.A., Hong S-T.: Selective neuronal degeneration induced by soluble oligomeric amyloid beta-protein. *FASEB J* 2003, 17(1), 118-120
- Kim J., Onstead L., Randle S., Price R., Smithson L., Zwizinski C., Dickson D.W., Golde T., McGowan E.: $A\beta$ 40 Inhibits Amyloid Deposition In Vivo. *J Neurosci* 2007, 27(3), 627-633
- Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L., Randall R.: Protein measurement with folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951, 193, 265-275
- Mason W.P., Graus F., Lang B. i wsp.: Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert - Eaton myasthenic syndrome. *Brain* 1997, 120, 1279-1300
- Michalak S.: Patomechanizmy zwyrodnienia mózdzku w przebiegu doświadczalnej choroby nowotworowej u szczura. Rozprawa habilitacyjna. Poznań, 2008
- Michalak S., Wender M., Michalowska-Wender G., Kozubski W.: Blood - brain barrier breakdown and cerebellar degeneration in the course of experimental neoplastic disease. Are circulating Cytokine - Induced Neutrophil Chemoattractant - 1 (CINC-1) and - 2 α (CINC-2 α) the involved mediators? *Folia Neuropathol* 2010, 48(2), 93-103.
- Murray IV, Liu L, Komatsu H, Uryu K, Xiao G, Lawson JA, Axelsen PH.: Membrane-mediated amyloidogenesis and the promotion of oxidative lipid damage by amyloid beta proteins. *J Biol Chem* 2007, 282(13), 9335-9345
- Oakley H., Cole S.L., Logan S., Maus E., Shao P., Craft J., Guillozet-Bongaarts A., Ohno M., Disterhoft J., Van Eldik L., Berry R., Vassar R.: Intraneuronal β -Amyloid Aggregates, Neurodegeneration, and Neuron Loss in Transgenic Mice with Five Familial Alzheimer's Disease Mutations: Potential Factors in Amyloid Plaque Formation. *J Neurosci* 2006, 26(40), 10129-10140
- Peterson K., Rosenblum M.K., Kotanides H., Posner J.B.: Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo positive patients. *Neurology* 1992, 42, 1931-1937
- Reyes A.E., Chacon M.A., Dinamarca M.C., Cerpa W., Morgan C., Inestrosa N.C.: Acetylcholinesterase- $A\beta$ Complexes Are More Toxic than $A\beta$ Fibrils in Rat Hippocampus. *AM J Pathol* 2004, 164(6), 2163-2174
- Schwartz P.: Amyloid degeneration and tuberculosis in the aged. *Gerontologia* 1972, 19, 321-362
- Shamsili S., Grefkens J., de Leeuw B., van den Bent M., Hooijkaas H., Van der Holt B., Vecht Ch., Silveis Smitt P.: Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003, 126, 1409-1418
- Stich O., Kleer B., Rauer S.: Absence of paraneoplastic antineuronal antibodies in sera of 145 patients with motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007, 78, 883-885
- Verma A., Berger J.R., Snodgrass S., Petito C.: Motor neuron disease: a paraneoplastic process associated with anti-hu antibody and small-cell lung carcinoma. *Ann Neurol* 1996, 40(1), 112-116
- Vincent A.J., Gasperini R., Foa L., Small D.H.: Astrocytes in Alzheimer's Disease: Emerging Roles in Calcium Dysregulation and Synaptic Plasticity. *J Alzheimers Dis.* 2010 Aug 30
- Virchow R.: Ueber eine im Gehirn und Rückenmark des Menschen aufgefunden Substanz mit der chemischen Reaction der Cellulose. *Virchows Archiv* 1854, 6, 135-138

Adres do korespondencji:

Zakład Neurochemii i Neuropatologii Katedry Neurologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Wykorzystanie PET-CT w planowaniu zabiegu u chorej ze wznową glioma mixtum - opis przypadku

PET-CT scanning for planning the surgery of recurrent glioma mixtum - a case report

Rafał Piestrzeniewicz¹, Izabela Guzikowska-Ruszkowska²,
Janusz Szymaś³, Sławomir Smół¹, Tomasz Blok¹

¹ z Oddziału Neurochirurgii Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego
im. J. Strusia w Poznaniu
kierownik Oddziału: dr n. med. Sławomir Smół

² z Pracowni PET-CT EuroMedic NZOZ Wielkopolskie Centrum Medyczne
kierownik Pracowni: dr n. med. Rafał Czepczyński

³ z Katedry Patomorfologii Klinicznej UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik Katedry: prof. dr hab. Przemysław Majewski

Streszczenie

Glejaki mózgu są najczęstszymi pierwotnymi nowotworami wewnątrzczaszkowymi. Skąpodrzewiakogwiazdziak będący nowotworem mieszanym, złożonym z utkania odpowiadającego skąpodrzewiakowi i gwiazdziakowi, występuje w tej grupie guzów rzadziej. Autorzy przedstawiają przypadek chorej ze wznową gwiazdziaka mieszanego, z wykorzystaniem w diagnostyce i planowaniu zabiegu badania PET-CT.

Summary

Cerebral gliomas are the most frequent primary intracranial neoplasms. Oligo-astrocytoma (mixed glioma) - a tumor composed of oligoastrocytoma and astrocytoma texture is relatively rare. The authors present a patient with recurrent mixed glioma, in whom PET-CT imaging was used in diagnosis and treatment planning.

Słowa kluczowe: glejak mieszany, PET-CT

Key words: glioma mixtum, PET-CT

Wstęp

Skąpodrzewiakogwiazdziak jest nowotworem mieszanym, złożonym z utkania odpowiadającego skąpodrzewiakowi i gwiazdziakowi. Obie komponenty są wyraźnie rozróżnialne i mogą być od siebie oddzielone. W badaniu mikroskopowym występują cechy takie jak: pleomorfizm, duża gęstość komórkowa. W przypadkach

atypowych glejaków mieszanych można zaobserwować również atypie jądrowe, proliferację mikronaczyniową a także ogniska martwicy, których obecność utrudnia rozpoznanie różnicowe z GBM (6). Skąpodrzewiakogwiazdziaki występują głównie u dorosłych w młodszym wieku ze szczytem zapadalności w okresie 35-45 lat, częściej u mężczyzn. Manifestują się przede wszystkim napadami padaczkowymi. Inne objawy występują rzadziej. W postaciach klasyfikowanych w II^o biologicznej złośliwości średni czas przeżycia wykości około 6,3 lata, a 10 lat przeżywa do 32% chorych (1, 2).

Lokalizują się głównie w płatach czołowym i skroniowym (1). W badaniach obrazowych można odnaleźć cechy charakterystyczne zarówno dla skąpodrzewiaka jak i dla gwiazdziaka (2). Istotnym problemem terapeutycznym jest podjęcie właściwej decyzji o czasie i zakresie leczenia operacyjnego w przypadku wznowy tych guzów. Badanie PET-CT może uzupełnić NMR i KT w diagnostyce wznowy a także potencjalnej transformacji złośliwej tych guzów.

Opis przypadku

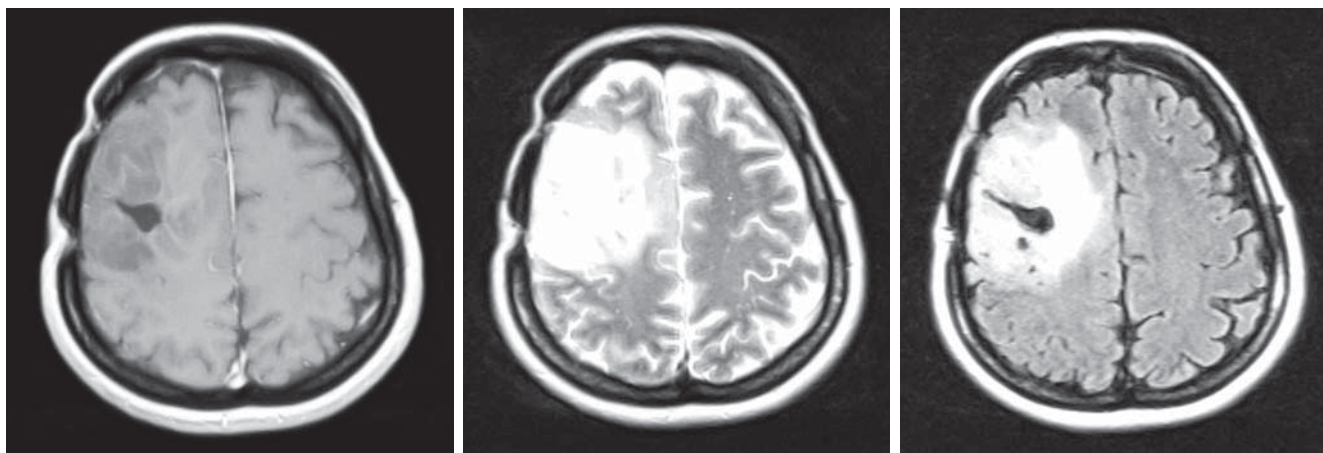
U chorej E.K. lat 46, pierwszy zabieg operacyjny przeprowadzono w Klinice Neurochirurgii w Lublinie w kwietniu 2000 r. Wykonano wtedy radykalną resekcję guza prawego płata czołowego. Badaniem histopatologicznym rozpoznano: glioma mixtum (oligo-astrocytoma), II^o biologicznej złośliwości wg WHO. Chora nie była dalej

konsultowana oraz leczona onkologicznie. Nie zgłaszała się na kontrole do poradni neurochirurgicznej. W badaniu NMR wykonanym w lutym 2009 zdiagnozowano wznowę guza (ryc. 1). Ze względu na nasilające się napady padaczkowe i bóle głowy chora była hospitalizowana w rejonowym oddziale neurologii i konsultowana przez neurochirurga. Zalecono poszerzenie diagnostyki o badanie PET-CT celem oceny zakresu wznowy. Badanie PET-CT potwierdzało rozległą wznowę guza, sugerowało również transformację złośliwą (ryc. 2). Pacjentkę wobec obrazu klinicznego i badań dodatkowych zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. Przeprowadzono zabieg radykalnej resekcji guza. Podczas operacji wykorzystano nóż ultradźwiękowy - CUSA. Zakres resekcji guza zaznaczono na rycinie czarną linią na badaniach NMR i PET-CT (ryc. 3). Pobrany w czasie zabiegu materiał przekazano do badania histopatologicznego. Z obszarów resekcji oznaczonych numerami 1 i 4 uzyskano rozpoznanie histopatologiczne: glioma mixtum (oligo-astrocytoma) II° biol. złośliwości wg WHO (ryc. 4). W obszarze ozna-

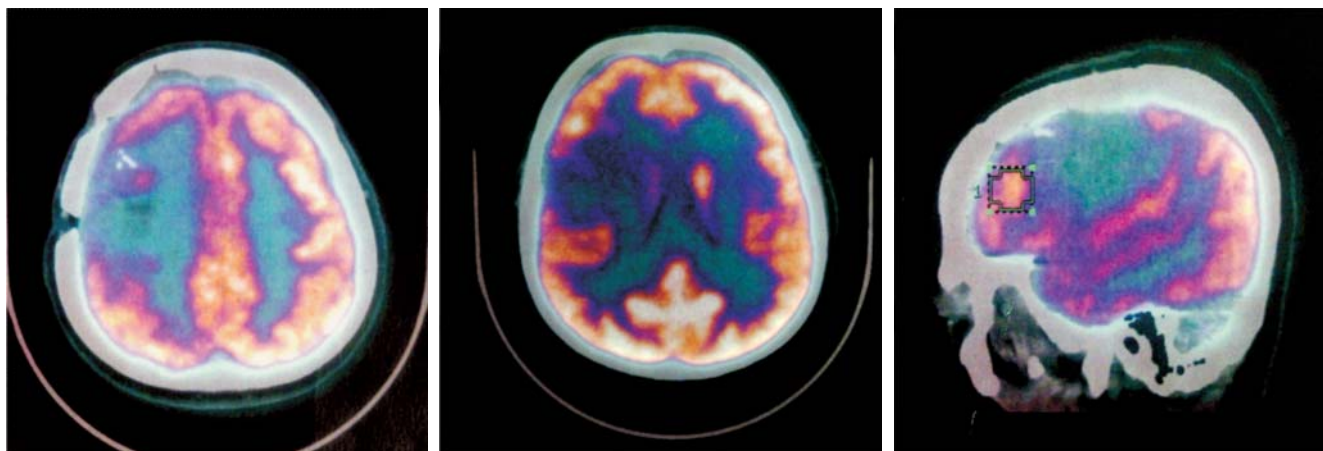
czonym na rycinie numerem 3 nie napotkano tkanki nowotworowej. Poza zakresem resekcji znajdował się obszar oznaczony numerem 2, który śródoperacyjnie nie wykazywał cech nacieczenia nowotworowego. Ze względu na hipermetaboliczny obraz tej okolicy w badaniu PET-CT pobrano biopsję. W materiale tym również nie napotkano tkanki nowotworowej. Przebieg pooperacyjny chorej był gładki, bez powikłań. Została wypisana do domu w dobrym stanie ogólnym i neurologicznym, z zaleceniem konsultacji onkologicznej, celem rozważenia radioterapii.

Dyskusja

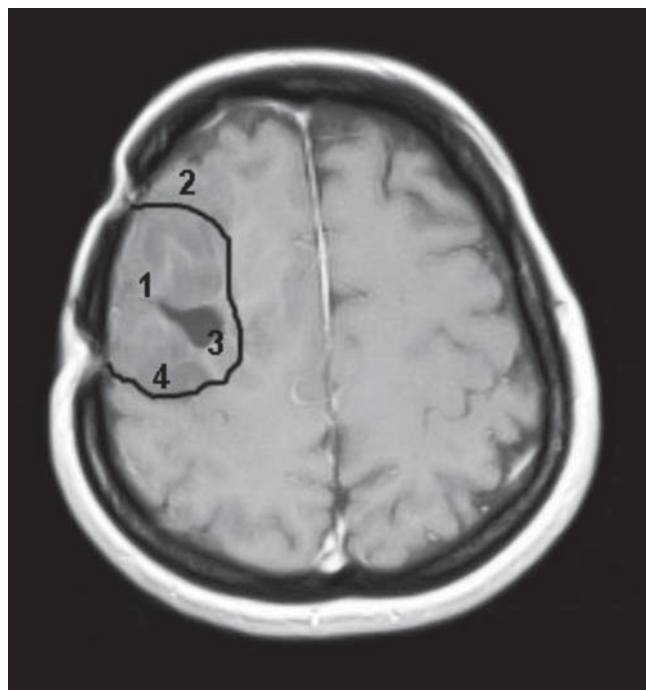
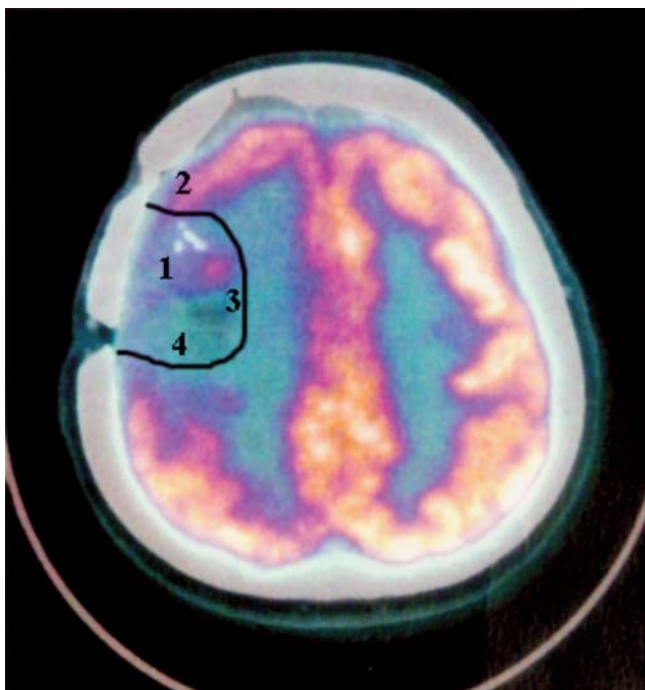
PET (ang. positron emission tomography) jest techniką obrazowania, w której zamiast zewnętrznego źródła promieniowania rtg lub radioaktywnego, rejestruje się promieniowanie powstające podczas anihilacji pozytronów. Źródłem pozytronów jest podana pacjentowi substancja promieniotwórcza, ulegająca rozpadowi beta plus. Powstające w rozpadzie promieniotwórczym pozytrony,



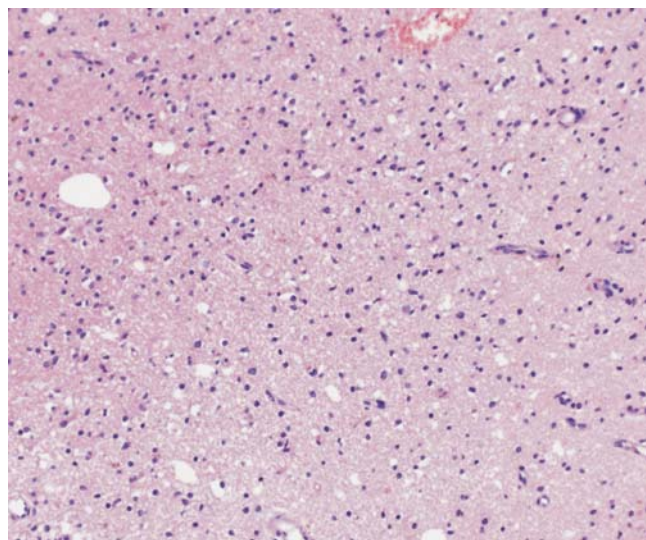
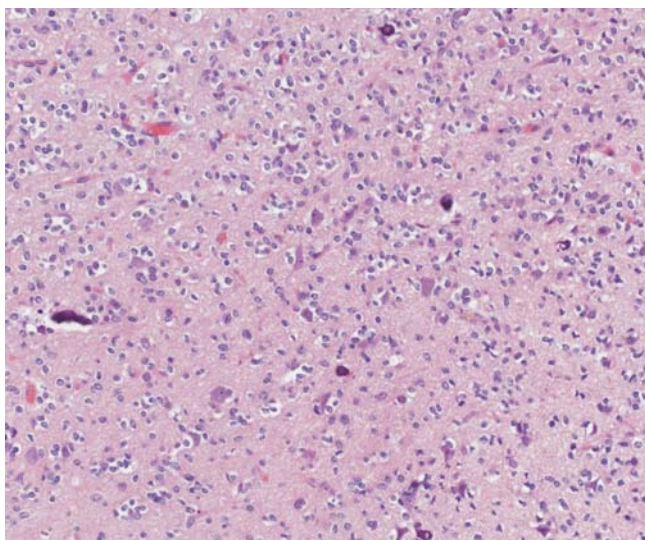
Rycina 1. Chora E.K. lat 46. Badanie NMR w sekwencjach T1, T2, i FLAIR - wznowa guza mózgu.



Rycina 2. Chora E.K. lat 46. Badanie PET-CT z zastosowaniem 18F-FDG - wznowa guza mózgu.



Rycina 3. E.K. lat 46. Zakres resekcji guza.



Rycina 4. Glioma mixtum (oligo-astrocytoma) II° biologicznej złośliwości wg WHO, obraz mikroskopowy.

po przebyciu drogi kilku milimetrów zderzają się z elektronami zawartymi w tkankach ciała ulegając anihilacji. W wyniku anihilacji pary elektron-pozyton powstają dwa kwanty promieniowania elektromagnetycznego (fotony) poruszające się w przeciwnych kierunkach, które są rejestrowane przez detektory ustawione pod różnymi kątami w stosunku do ciała pacjenta. Używane w medycynie izotopy, emitujące pozytony to: węgiel C-11, azot N-13, tlen O-15 i inne. Większość radiofarmaceutyków to substancje wykorzystywane przez organizm znakowane

izotopami. W badaniach stosuje się najczęściej deoksyglukozę znakowaną izotopem F-18 (F18-FDG 2-fluoro 2-deoksy D-glukoza). Wykorzystywane są również tyrozyna i cholina (7, 8, 9, 10).

Badanie PET-CT jest fuzją pozytonowej tomografii emisyjnej i tomografii komputerowej. Pozwala ono na uzyskanie bardziej precyzyjnego obrazu przestrzennego rozkładu radiofarmaceutyku w badanych strukturach (3). Niskozłośliwe glejaki obrazują się jako hipometaboliczne - „zimne” obszary. Występowanie hipermetabolicznych

- „gorących” obszarów sugeruje obecność wysokozłośliwego glejaka. Badania te są użyteczne w określeniu stopnia złośliwości i rozległości procesu nowotworowego, różnicowania wznowy, zmian popromiennych i pooperacyjnych (4, 5, 7, 9). Celem zwiększenia czułości i swoistości PET można wykorzystywać również fuzję PET z NMR, lub stosować dodatkowe radiofarmaceutyki poza 18F-FDG (3, 10, 11). Większą czułość i swoistość uzyskuje się w przypadku wysokozłośliwych glejaków, a różnicowania zmian pooperacyjnych i obszarów wznowy w przypadku glejaków o niższych stopniach złośliwości jest trudniejsze i wymaga większego doświadczenia, co obrazuje prezentowany przez autorów przypadek (5, 8, 9, 11).

Wnioski

1. Badanie PET-CT ma zastosowanie w diagnostyce glejaków mózgu.
2. Interpretacja wyników badania w przypadku glejaków o niskich stopniach złośliwości jest trudniejsza w porównaniu z glejakami wysokozłośliwymi.

Piśmiennictwo

1. Beckmann M.J., Prayson R.A.: A clinicopathologic study of 30 cases of oligoastrocytoma including p53 immunohistochemistry. *Pathology* 1997, 29, 159-164
2. Behin A., Hoang-Xuan K., Carpentier A.F., Delattre J.Y.: Primary brain tumours in adults. *Lancet* 2003, 361, 323-331
3. Boss A., Bisdas S., Kolb A., Hofmann M., Ernemann U., Claussen C.D., Pfannenberger C., Pichler B.J., Reimold M., Stegger L.: Hybrid PET/MRI of intracranial masses: initial experiences and comparison to PET/CT. *J. Nucl. Med.* 2010, 51, 1198-1205
4. Calleja Subiran Mdel C., Hernandez L.A.: Value of the positron emission tomography scan in brain radionecrosis. *Med. Clin. (Barc)* 2005, 4, 125-38
5. De Witte O., Lefranc F., Levivier M., Salmon I., Brotchi J., Goldman S.: FDG-PET as a Prognostic Factor in High-grade Astrocytoma. *J. Neurooncol.* 2000, 49, 157-163
6. Kleihues P., Louis D.N., Scheithauer B.W., Rorke L., Reifenberger G., Burger P., Cavenee W.: The WHO Classification of Tumors of the Nervous System. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2002, 3, 215-225
7. Le Jeune N., Dubois F., Bin V., Perek N.: Evaluation of imatinib mesylate effects on glioblastoma aggressiveness with SPECT radiotracer 99mTc-(v)-DMSA. *Eur. J. Cancer* 2006, 42, 1004-1013
8. Mertens K., Slaets D., Lambert B., Acou M., De Vos F., Goethals I.: PET with (18)F-labelled choline-based tracers for tumour imaging: a review of the literature. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2010, 37, 2188-2193
9. Minn H.: PET and SPECT in low-grade glioma. *Europ. J. Radiol.* 2005, 56, 171-178
10. Nataf V., Kerrou K., Balogova S., Pene F., Huchet V., Gutman F., Prignon A., Muresan I.P., Giannesini C., Izrael V., Schlienger M., Talbot J.N.: Fluoroethyltyrosine 18F PET in the detection of brain tumours. *Bull. Cancer* 2010, 97, 495- 06
11. Pauleit D., Floeth F., Hamacher K., Riemenschneider M.J., Reifenberger G., Hans-Wilhelm Müller H.W., Zilles K., Coenen H.H., Langen K.J.: O-(2-[18F]fluoroethyl) -L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain* 2005, 128, 678-687

Adres do korespondencji:

Oddział Neurochirurgii Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. J. Strusia w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań

Molekularne markery guzów mózgu

The molecular markers of brain tumors

Katarzyna Rolle¹, Patrycja Sosińska¹, Olga Starosta¹, Stanisław Nowak²,
Ryszard Żukiel², Mirosława Z. Barciszewska¹, Jan Barciszewski^{1*}

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

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

Streszczenie

Wśród białek zaangażowanych w procesy nowotworzenia zidentyfikowano wiele takich, które pełnią kluczowe funkcje w kontroli cyklu komórkowego, proliferacji i apoptozy, m.in. p53, RB1, EGFR, PTEN. Występowanie zaburzeń w procesie ich syntezy jest czynnikiem diagnostycznym i prognostycznym oraz pozwala na lepsze dostosowanie terapii. Prawdziwy przełom w diagnostyce, prognostyce i leczeniu nowotworów może stanowić jednak odkrycie mikroRNA (miRNA) - małych niekodujących, cząsteczek RNA o długości 21-25 nukleotydów, które wpływają na ekspresję genów na poziomie posttranskrypcyjnym. Obecnie znanych jest ponad 700 rodzajów miRNA, z czego niemal 70% występuje w tkance nerwowej. Istnienie specyficznych miRNA w mózgu pozwala na ich wykorzystanie w diagnostyce i różnicowaniu pierwotnych guzów mózgu. Zmiany w poziomie ekspresji miRNA w nowotworach, poza markerami diagnostycznymi i prognostycznymi, mogą być wykorzystane do opracowania nowych terapii.

Summary

Many proteins involved in cancerogenesis, including p53, RB1, EGFR, PTEN, have been identified. They play a key role in controlling cell cycle, proliferation and apoptosis. Disturbances in their synthesis are the diagnostic and prognostic factors and can be used for adjusting the therapy for particular patient.

The key turning point in brain tumor diagnostics, prognostics and treatment was the discovery of microRNAs - they are small, non-coding, 21-25 nt length RNA molecules that are involved in the posttranscriptional protein modifications. Currently more than 700 different miRNAs have been identified, and almost 70% of them are found in

brain tissue. The existence of brain specific miRNAs themselves to use allows for the differentiation between the primary brain tumors and metastasis from other organs. Changes in miRNAs expression levels can be used not only as a diagnostic and prognostic markers, but also as potential targets for new therapies.

Słowa kluczowe: niekodujące RNA (nc RNA), glejak wielopostaciowy (glioblastoma), guzy mózgu, molekularne markery, mikro RNA (miRNA)

Key words: non-coding RNAs (ncRNAs), glioblastoma multiforme, brain tumors, molecular markers, microRNA (miRNA)

Wstęp

Dotychczas opisano wiele białek, których poziom ekspresji ulega zmianie w komórkach nowotworowych. Stały się one markerami wykorzystywanymi w diagnostyce nowotworów. Badanie samych białek jest jednak niewystarczające do rozwiązania mechanizmu nowotworzenia. 98% ludzkiego genomu nie koduje białek, jednak w znaczący sposób wpływa na ich ekspresję. W obrębie genomu znajdują się również geny dla niekodujących RNA. Do tej grupy należą cząsteczki RNA o różnej długości, które w komórce pełnią funkcje regulacyjne. Zaliczają się tu też miRNA, krótkie, niekodujące RNA, które modyfikują ekspresję informacji genetycznej na poziomie posttranskrypcyjnym. Okazało się, że u podłoża niemal wszystkich zaburzeń ekspresji białek związanych z cyklem komórkowym i apoptozą leżą zmiany w poziomie miRNA. Wiedza na temat działania poszczególnych miRNA nie jest jeszcze kompletna, ale już teraz nie ulega wątpliwości, że to właśnie miRNA stanowią jeden z najistotniejszych elementów kontrolnych regulujących procesy komórkowe.

Charakterystyczny profil ekspresji miRNA w pierwotnych guzach mózgu daje szansę na diagnostykę i ocenę skuteczności leczenia oraz na wykorzystanie miRNA jako potencjalnych molekularnych markerów nowotworowych.

miRNA w Centralnym Układzie Nerwowym

Okolo 70% miRNA występuje w tkance nerwowej, a wśród tkankowo-specyficznych, ulegających nasilonej ekspresji miRNA aż połowa pochodzi właśnie z tej tkanki (2, 18).

Ekspresja miR-9, miR-124a, miR-124b czy miR-135 jest charakterystyczna wyłącznie dla tkanki nerwowej, natomiast inne miRNA, jak let-7, miR-9*, miR-125a, miR-125b, miR-128 wykazują znacznie wyższy poziom ekspresji niż w innych tkankach. Przykładem może być również miR-92b, którego występowanie ograniczone jest do neuronalnych komórek progenitorowych, czy miR-23, którego obecność stwierdza się głównie w astrocytach.

Decydująca rola miRNA w neurogenезie została potwierdzona w badaniach szlaku powstawania miRNA. Wykazano, że ograniczenie syntezy białka Dicer prowadzi do zaburzeń w obrębie cewy nerwowej, wielkości komór mózgu, oraz utraty połączenia między śródmózgowiem a mózgdzkiem (MHB - *ang. midbrain-hindbrain boundary*) (5, 20). Ponadto, wyłączenie aktywności białka Dicer w poszczególnych częściach mózgu prowadzi do ataksji, małogłowia oraz skrócenia długości życia w przypadku przodomózgowia (5,20). W przypadku komórek Purkiniego efektem są zaburzenia rozwoju mózgdzku oraz ataksja mózgdzkowa. (18, 33). Pozbawienie neuronów enzymu Dicer prowadzi do: wzmożonej apoptozy w obrębie kory mózgowej, zmniejszenia powierzchni kory, powiększenia komór bocznych, nadmiernego rozwoju astrocytów, wzmożonego dojrzewanie dendrytów oraz zmniejszenia wielkości neuronów (20).

miR-124

miR-124 jest najobficiej występującym microRNA w tkance nerwowej. Jego sekwencja jest bardzo zachowawcza zarówno wśród kręgowców, jak i bezkręgowców, a zmienny w czasie rozwoju profil ekspresji sugeruje znaczący wpływ tej cząsteczki na kształtowanie układu nerwowego. Wykazano udział miR-124 we wczesnej embrionalnej neurogenезie, ale jego rola w dojrzałym mózgu nie jest jeszcze w pełni wyjaśniona (2, 20).

miR-132, miR-134, miR-138

Powstawanie połączeń pomiędzy dojrzewającymi neuronami jest procesem zależnym od specyficznego wzoru rozgałęzień dendrytów tworzonych w czasie rozwoju oraz od wykazywanej przez nie aktywności. W procesie tym, poza licznymi czynnikami transkrypcyjnymi, uczestniczą również miRNA.

Indukcja ekspresji miR-132 jest wynikiem odpowiedzi białka CREB (*ang. cAMP response element-binding protein*) na stymulację neuronu. Prowadzi to do zwielokrotnienia liczby dojrzałych cząsteczek miR-132 zarówno w ciele komórki, jak i w dendrycie, a w konsekwencji do represji syntezy docelowej dla tego miRNA cząsteczki, jaką jest białko aktywujące GTPazę. W rezultacie następuje wzmożony wzrost neurytów. Podobne działanie zaobserwowano w przypadku grupy miR-379-410, których wzrost ekspresji w wyniku stymulacji neuronu prowadzi do dendrytogenezy. Również miR-134 poprzez represję jednego z negatywnych regulatorów translacji wywołuje zmiany w strukturze dendrytów (5, 18).

Reakcja neuronów na bodźce obejmująca zmiany w profilu ekspresji poszczególnych miRNA może być związana z procesami zachodzącymi w dojrzałym mózgu. Emocje, uczenie się czy tworzenie pamięci długotrwałej wymagają syntezy nowych białek zarówno w ciele komórki nerwowej, jak i w pobliżu synapsy, a w jej regulacji biorą udział liczne miRNA (tab. 1).

Tabela 1. Występowanie miRNA w komórkach neuronalnych (18, 20)

PROCES	TYP KOMÓRKI	miRNA
Neurogenезa	Neuronalna komórka macierzysta (NSC)	let-7, miR-125, miR-9,
	Neuronalna komórka progenitorowa (NPC)	miR-92b, miR-9,
	Dojrzewający neuron	miR-124a, miR-124, miR-128, miR-138
Lokalizacja w dendrytach		miR-134, miR-26a, let7, miR-128, miR-138, miR-132, miR-200c, miR-339, miR-332, miR-9, miR-218, miR-29a,

miRNA w komórkach glejowych

W komórkach glejowych występują specyficzne miRNA odpowiedzialne za prawidłowy rozwój i funkcjonowanie astrocytów i oligodendrocytów (tab. 2). Inhibicja genów dla miR-124a i miR-9 prowadzi do wzrostu poziomu fosforylacji białka STAT3 (ang. *signal transducer and activator of translation 3*), co powoduje zahamowanie różnicowania neuronalnych komórek progenitorowych (NPC) w neurony i skierowanie ich na drogę różnicowania w oligodendrocyty. Natomiast nadekspresja miR-124 i miR-9 prowadzi do spadku poziomu STAT3. Zmiany te sugerują, że zarówno miR-124a jak i miR-9 mają istotny wpływ na losy NPC. Dodatkowo, ekspresja miR-23 związanego z dojrzewaniem neuronów, jest ograniczona w astrocytach, jednak jego rola w procesach powstawania komórek glejowych nie jest jeszcze w pełni poznana (20).

Do miRNA mających bezpośredni wpływ na rozwój oligodendrocytów należą miR-219 i miR-338. Wykazano, że obie te cząsteczki są niezbędne i wystarczające do prawidłowego wzrostu oligodendrocytów i działają na mRNA dla negatywnych regulatorów różnicowania takich jak Hes5 i Sox6 (50). Ponadto miR-219 w sposób negatywny reguluje poziom białka PDGFR α (ang. *platelet-derived growth factor receptor α*), którego aktywność utrzymuje progenitorowe komórki oligodendrocytów (OPC) na poziomie proliferacji hamując różnicowanie (25).

miRNA w guzach mózgu

Jednym z najbardziej precyzyjnych procesów w czasie rozwoju układu nerwowego jest utrata przez komórki progenitorowe multipotencji i określenie ich losu. W przypadku komórek centralnego układu nerwowego (CUN) oznacza to przyjęcie przez nie ostatecznej pozycji topograficznej w obrębie mózgu oraz utworzenie stabilnych połączeń z otaczającymi je neuronami i komórkami glejowymi. Szlaki odpowiedzialne za ten proces obejmują między innymi miRNA, stąd też każde zaburzenie związane z ich powstawaniem, dojrzewaniem i funkcjonowaniem potencjalnie prowadzi do nieprawidłowości w działaniu neuronów czy gleju. Skutkiem tego mogą być dysfunkcje neurologiczne, choroby neurodegeneracyjne czy nowotworzenie. O roli miRNA w nowotworzeniu świadczy również fakt, że około 50% genów miRNA jest zlokalizowane w obszarach genomu, które ulegają aberracjom w wielu nowotworach. Sugeruje to, że właśnie delecje, insercje, czy inne zmiany w ich obrębie są pierwotną przyczyną późniejszych zaburzeń sprowadzających komórkę na drogę kancerogenezy (28, 36).

Od 2005 roku pojawiły się pierwsze informacje o zmianach w profilu ekspresji miRNA w komórkach pochodzących z guzów CUN, coraz częściej pojawiają się nowe doniesienia o zaburzeniach związanych

z regulacją i funkcjonowaniem tych RNA w tkankach nowotworowych (28).

Przykładem miRNA, które ulegają nadekspresji w komórkach guzów mózgu są miR-92b i miR-9/9*. Występują one również w nowotworach układu nerwowego, przy czym nie spotyka się ich w innych typach nowotworów. Szczególnie istotne jest, że również przerzuty do mózgu nie wykazują ekspresji tych dwóch miRNA, w przeciwieństwie do innych mózgowo specyficznych miRNA, takich jak miR-124 czy miR-128. Wskazuje to na możliwość zastosowania tych miRNA jako markerów do różnicowania pierwotnych guzów mózgu od przerzutów innych nowotworów do CUN. Wykazano, że wykorzystanie połączenia miR-92b i miR-9/9* do tego typu analiz daje czułość wykrywania 88%, natomiast swoistość ocenia się na 100%.

miRNA w glejaku wielopostaciowym miR-21

Poziom ekspresji miR-21 ulega znacznemu podwyższeniu w komórkach glejaka wielopostaciowego w 44-100% przypadków, co łączone jest z inwazyjnością i złośliwością guza. Z powodu tylko częściowej komplementarności pomiędzy miRNA a mRNA pokazano setki cząsteczek docelowych dla miR-21 (19). Do tej pory jedynie część z nich została eksperymentalnie zweryfikowana i potwierdzona (19, 27).

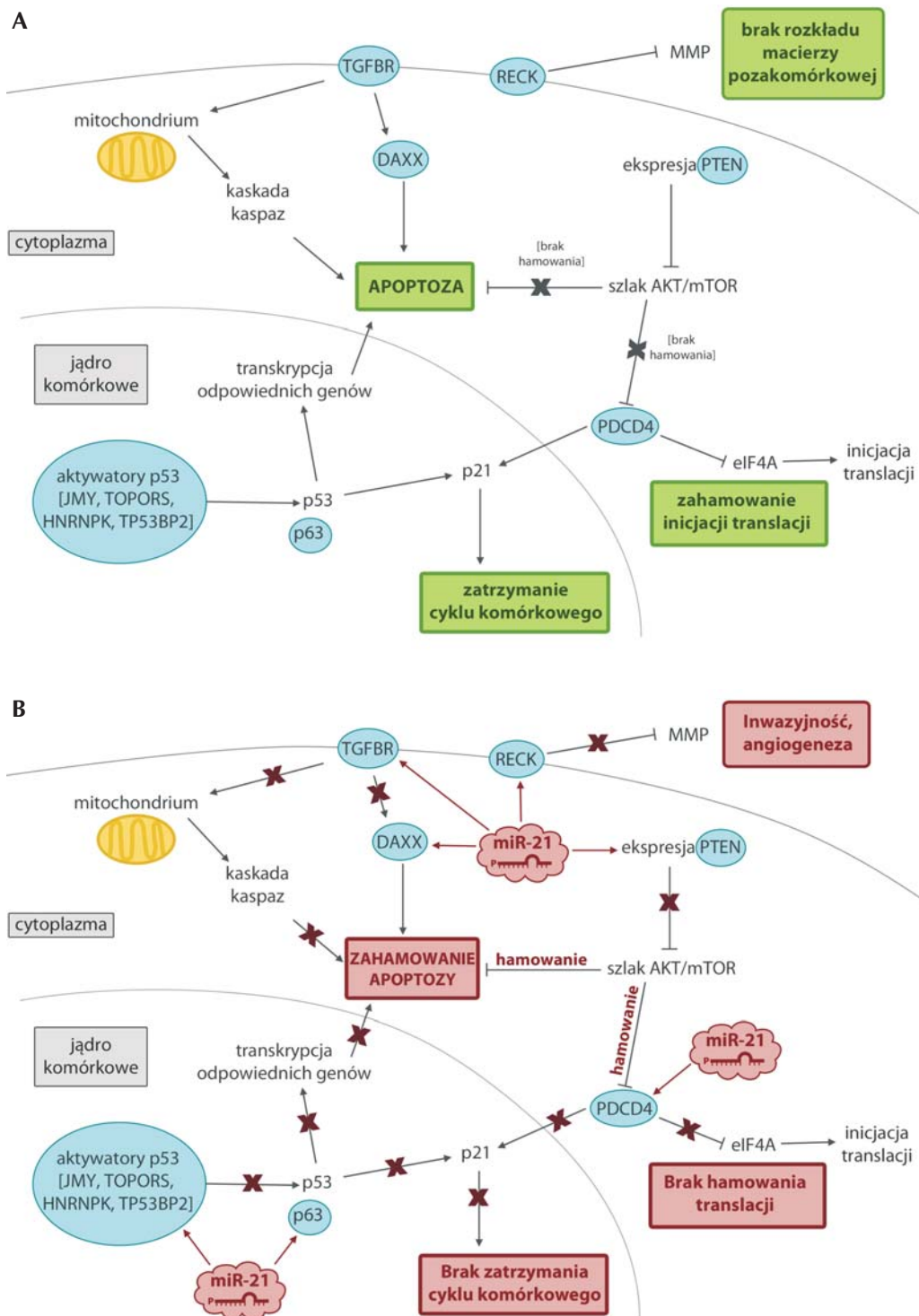
miR-21 bezpośrednio ogranicza syntezę między innymi takich białek jak: JMY, TOPORS, TP53BP2, DAXX, NRNP1, które są aktywatorami czynnika transkrypcyjnego i supresora nowotworowego - p53 (ryc. 1). Białka te są niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania p53, a obniżenie ich poziomu prowadzi do zaburzonej odpowiedzi komórki na czynniki takie jak uszkodzenie DNA, które w normalnych warunkach powoduje aktywację p53, zahamowanie cyklu komórkowego i apoptozę (27-28) (ryc. 1).

Regulacja szlaku związanego z transformującym czynnikiem wzrostu β (TGF- β - ang. *transforming growth factor β*) odbywa się poprzez bezpośrednie działanie miR-21 na mRNA receptora dla TGF- β (TGF β R) i białko DAXX, które stabilizuje p53 i jest mediatorem apoptozy (27). Ponadto inwazyjność i angiogeneza są związane z aktywacją przez miR-21 metaloproteinaz (ang. *MMP-matrix metalloproteinases*) biorących udział w degradacji matrix pozakomórkowej. Aktywacja MMP odbywa się poprzez hamowanie ich inhibitorów, białek RECK (ang. *Reversion-inducing-cysteine-rich protein with kazal motifs*) i TIMP3 (ang. *Metalloproteinase inhibitor 3*) (28, 43).

Wykazano, że cząsteczką docelową dla miR-21 jest także supresor nowotworzenia PDCD4 (ang. *Programmed cell death 4*) (27) (ryc. 1). Do tej pory nie potwierdzono eksperymentalnie roli miR-21 w hamowaniu białka PTEN w glejakach wielopostaciowych, jednak w blisko 80% gle-

Tabela 2. Lokalizacja i funkcja wybranych miRNA występujących w komórkach nerwowych (20, 36, 42)

miRNA	KOMÓRKI/TKANKI	FUNKCJA
let-7	Neuronalne komórki macierzyste	Określenie różnicowania funkcjonalnego komórek neuronalnych Zapoczątkowanie zamknięcia cewy nerwowej
miR-7	Komórki fotoreceptorowe	Określenie różnicowania funkcjonalnego komórek neuronalnych
miR-9	Neuronalne komórki macierzyste Neuronalne komórki progenitorowe Embrionalne komórki macierzyste Rozwijające się kresomózgowie	Zahamowanie proliferacji Określenie różnicowania funkcjonalnego komórek neuronalnych Zahamowanie różnicowania w kierunku komórek glejowych
miR-9a	Komórki nabłonkowe	Zahamowanie różnicowania w kierunku neuronów
miR-15b	Glioblastoma	Zahamowanie cyklu komórkowego
miR-17	Linia komórkowa SH-SY5Y	Zahamowanie różnicowania w kierunku neuronów
miR-23	Embrionalne komórki macierzyste Linia komórkowa P19	Określenie różnicowania w kierunku komórek glejowych Zapoczątkowanie różnicowania w kierunku neuronów
miR-124	Neuronalne komórki macierzyste Neuronalne komórki progenitorowe Linia komórkowa P19	Zahamowanie proliferacji neuronalnych komórek macierzystych i progenitorowych Określenie różnicowania funkcjonalnego komórek neuronalnych
miR-125 (b)	Medulloblastoma Linia komórkowa SH-SY5Y	Zahamowanie proliferacji neuronalnych komórek macierzystych i progenitorowych
miR-128	Glioblastoma	Zahamowanie proliferacji neuronalnych komórek macierzystych i progenitorowych
miR-132	Neuron	Regulacja homeostazy komórkowej
miR-137	Glioblastoma	Zahamowanie proliferacji
miR-200	Progenitorowe komórki węchowe	Zapoczątkowanie różnicowania komórek neuronalnych Podtrzymywanie odnowy progenitorowych komórek węchowych
miR-219	Prekursor oligodendrocytów	Wzrost i różnicowanie oligodendrocytów
miR-279	Prekursor narządów czuciowych	Zapoczątkowanie różnicowania komórek neuronalnych
miR-324-5p	Medulloblastoma	Proliferacja zależna od szlaku SHH
miR-326	Medulloblastoma	Proliferacja zależna od szlaku SHH
miR-338	Prekursor oligodendrocytów	Wzrost i różnicowanie oligodendrocytów
miR-425	Nienowotworowe komórki macierzyste	Zapoczątkowanie różnicowania
miR-451	Nienowotworowe komórki macierzyste	Zapoczątkowanie różnicowania
miR-486	Nienowotworowe komórki macierzyste	Zapoczątkowanie różnicowania



Rycina. 1. A. Szlaki komórkowe dla miR-21 przy jego prawidłowym poziomie w zdrowej komórce. Aktywne białko PTEN hamuje szlak AKT/mTor, co wpływa na indukcję apoptozę. Programowana śmierć komórki aktywowana jest również przez działające prawidłowo białka DAXX, kaskadę kaspaz i białko p53. Zatrzymaniu ulega cykl komórkowy i inicjacja translacji. B. Wpływ nadekspresji miR-21 na szlaki komórkowe w komórkach glejaka. miR-21 hamuje indukcję apoptozy przez zahamowanie ekspresji PTEN i aktywację szlaku AKT/mTor, oraz przez zablokowanie działania białek DAXX, TGFBR i aktywatorów p53. Dochodzi do progresji cyklu komórkowego i inicjacji translacji pomimo zaistniałych uszkodzeń. Uszkodzona komórka nie ulega apoptozie, ale przygotowuje się do podziałów (12, 27-28).

jaków wykazano znaczny spadek ekspresji tego supresora, a utrata jego funkcji prowadzi do wzmożonej aktywności kinaz szlaków AKT/mTOR (ryc. 1). Białko PTEN jako docelową cząsteczką kontrolowaną przez miR-21 potwierdzono w badaniach nad rakiem wątrobowokomórkowym i rakiem przewodów żółciowych (12).

miR-21 odgrywa kluczową rolę w patogenezie wielu nowotworów, w tym glejaka wielopostaciowego. Jego wyłączenie w komórkach glejowych prowadzi do obniżenia tempa wzrostu komórek, nasilenia apoptozy, zredukowania inwazyjności i złośliwości nowotworu (3, 28, 43). Wykazano, że zastosowanie cząsteczek o sekwencji komplementarnej (antysens) As-miR-21 prowadzi do zahamowania wzrostu i indukcji apoptozy w liniach komórkowych glejaka i przypuszcza się, że efekt ten jest zależny nie tylko od wyżej przedstawionych szlaków, ale również od innych, nie znanych dotychczas cząsteczek docelowych miR-21 (43). Ostatnio zastosowano syntetyczne rybozomy typu hammerhead, które mogą powodować efektywną i specyficzną degradację miR-21 i, co za tym idzie, obniżoną ekspresję białka PDCD4 w liniach komórkowych (35).

miR-221/222

miR-221 i miR-222 ulegają nadekspresji w komórkach glejaka, jednak w przeciwieństwie do miR-21, ich nadekspresja jest ograniczona jedynie do guzów o wysokim stopniu złośliwości (WHO stopień III i IV) (27). Geny tych miRNA zlokalizowane są na ramieniu p chromosomu X w obszarze 11.3 (Xp11.3). Poza wspólną lokalizacją wykazują one podobny mechanizm działania, a cząsteczką docelową jest dla nich białko p27 (28). Jest to białko należące do inhibitorów kinaz zależnych od cyklin (CDK), a jego obniżony poziom obserwuje się, poza GBM, również w wielu innych rodzajach nowotworów (28).

Aktywność CDK4 jest hamowana przez p16 (supresor nowotworzenia), którego delecję często obserwowano w glejakach. Poprzez CDK4 delecja p16 może wpływać na podniesienie poziomu ekspresji miR-221, co z kolei prowadzi do inhibicji białek potrzebnych do zahamowania cyklu komórkowego, a tym samym do nadmiernej proliferacji i inwazyjności komórek guza (27-28).

miR-124 i miR-137

miR-124 pełni znaczącą rolę w neurogenezie (6). W porównaniu z normalną tkanką mózgową, w komórkach glejaka poziom miR-124 ulega obniżeniu (6, 22). Skutkiem tego jest nieograniczona proliferacja komórek nowotworowych oraz brak różnicowania. Tak jak w przypadku miR-124, poziom miR-137 ulega znacznemu obniżeniu w komórkach glejaka (6, 22). Wykazano, że ograniczenie ekspresji miR-137 związane jest z metylacją jego promotora, a podanie egzogenego czynnika

demetylującego prowadzi do odblokowania ekspresji tego miRNA. Ekspresja miR-124 i miR-137 powoduje natomiast zahamowanie proliferacji oraz dojrzewanie komórek glejaka (6, 22).

miR-128

Poziom miR-128 najczęściej ulega obniżeniu w glejakach. (6) Jest on produktem dwóch odrębnych genów (miR-128-1 i miR-128-2) i ulega wysokiej ekspresji w korze nowej i hipokampie. Dla glejaków o stopniu złośliwości WHO III lub WHO IV spadek syntezy miR-128 jest znacznie większy niż w przypadku glejaków mniej złośliwych (44). Obniżenie ekspresji miR-128 obserwowane jest zarówno w tkankach nowotworowych pobranych od pacjentów, jak i w liniach komórkowych glejaka, z kolei jego nadekspresja prowadzi do zahamowania proliferacji komórek (9, 13, 44).

Modelowanie komputerowe wskazało ponad 1000 możliwych docelowych mRNA dla miR-128. Spośród nich dotychczas udowodniono związek pomiędzy miR-128 a białkiem ARP5, Bmi-1 i E2F-3a (9, 13, 44) (ryc. 2).

ARP5 jest to białko 5 podobne do angiopoetyny (ang. *angiopoietine-related protein 5*), kodowane na chromosomie 19p13.2. Bierze ono udział w procesach związanych ze wzrostem komórek i regeneracją oraz prawdopodobnie neowaskularyzacją i rozrostem komórek macierzystych (9).

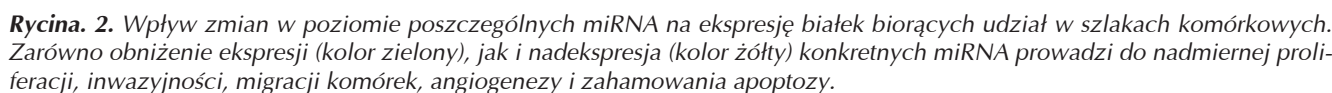
Bmi-1 (ang. *B lymphoma Mo-MLV insertion region-1*) pełni kluczową rolę w samoodnowie neuronalnych komórek macierzystych poprzez epigenetyczną regulację ekspresji genów (modyfikacje chromatyny) (9). Jest on częścią kompleksu PRC1 (ang. *polycomb repressor complex*), który hamuje aktywność inhibitorów cyklu komórkowego, takich jak p16, p19 i p21.

E2F-3a jest czynnikiem transkrypcyjnym odpowiedzialnym za regulację postępowania cyklu komórkowego (13, 44). Kodowany na chromosomie 6p22 posiada dwie izoformy, E2F-3a i E2F-3b, różniące się od siebie sekwencjami na końcach aminowych. Białka te są kluczowe dla proliferacji i prawidłowych podziałów komórkowych, a ich nadekspresja silnie koreluje z nasileniem wzrostu guza, i jego złośliwością.

Obniżenie ekspresji miR-128 prowadzi do nadmiernej aktywności białek biorących udział w niekontrolowanym wzroście komórek, co w rezultacie może prowadzić do rozwoju nowotworu.

miR-34a

miR-34a ulegają obniżonej ekspresji w komórkach nowotworowych. Wykazano bezpośredni związek pomiędzy aktywnością białka p53 (supresora nowotworowego) a poziomem miR-34a. W komórkach nowotworowych,



miR-34a może oddziaływać z wieloma docelowymi mRNA białek, które w komórce odpowiedzialne są za szlaki związane ze wzrostem i podziałami komórkowymi, zahamowaniem apoptozy, progresją cyklu komórkowego, tak więc wpływające na rozrost, agresywność i złośliwość potencjalnego guza (12, 27, 34).

Gen miR-15b zlokalizowany jest, podobnie jak miR-16-2, na chromosomie 3. W komórkach glejaka poziom jego ekspresji ulega podwyższeniu i ma on wpływ na regulację progresji cyklu komórkowego (ryc. 2). Częsteczką docelową jest w tym przypadku cyklina E1, ale również cykliny typu D są potencjalnymi celami dla miR-

miR-26a jest związany z wieloma szlakami komórkowymi (ryc. 2). Obniża poziom ekspresji białka PTEN (supresor nowotworowy) oraz aktywuje kinazy AKT, prowadząc w ten sposób do wzrostu guza i zahamowania apoptozy. miR-26a obniża również ekspresję białka RB1, co prowadzi do aktywnej syntezy DNA. Ponadto prowadzi on do inaktywacji apoptozy związanej ze szlakiem JNK (ang. *c-Jun N-terminal kinases*) przez hamowanie jego aktywatorów (MAP3K2 i MEKK2). Nadekspresja miR-26a oraz jednocześnie białek CDK4 i PIKE prowadzi do agresywnego rozwoju nowotworu o bardzo złym rokowaniu dla pacjenta (17).

Z rodziny miR-181, do której należą miR-181 a, b i c, jedynie miR-181b wykazuje znaczące zmiany w profilu ekspresji w komórkach nowotworowych w porównaniu

ze zdrową tkanką mózgową, a obniżenie poziomu jego ekspresji jest zróżnicowane w zależności od stopnia złośliwości guza (4, 8, 27). Najniższą ekspresję obserwowano w przypadku glejaków o stopniu złośliwości III i IV wg WHO. Wykazano również, że transfekcja komórek miR-181 prowadzi do włączenia szlaków związanych z apoptozą, zahamowaniem wzrostu i inwazyjności guza, co wskazuje na ich działanie jako potencjalnych supresorów nowotworowych. Do tej pory nie potwierdzono cząsteczek docelowych dla miR-181b (4, 8, 27).

miR-184

Ekspresja miR-184 obniża się przy progresji nowotworów z form mniej złośliwych o niskim stopniu w skali WHO w guzy bardziej złośliwe. Badanie efektów nadekspresji miR-184 w liniach komórkowych wykazało, że w zależności od stanu białka p53 różny jest wpływ wywierany przez ten miRNA na procesy komórkowe. W przypadku, kiedy p53 nie funkcjonuje prawidłowo, podwyższony poziom miR-184 prowadzi do zahamowania procesów apoptozy, a w liniach, gdzie p53 działa bez nieprawidłowości, efekt jest odwrotny (23).

Dla miR-184 przewiduje się wiele cząsteczek docelowych, wśród których znajdują się białka biorące udział w regulacji cyklu komórkowego i apoptozy, m. in. kinaza AKT2, której poziom ulega znacznemu obniżeniu przy nadekspresji miR-184 (10) (ryc. 2).

miR-10b

miR-10b ulega nadekspresji zarówno w komórkach pochodzących z guzów pobranych od pacjentów jak i w liniach komórkowych. Poziom ekspresji miR-10b zależy od aktywacji transkrypcji przez czynnik TWIST, którego ilość wzrasta w wielu przypadkach glejaków. miR-10b inhibuje translację mRNA kodującego białko HOXD10 (homeobox D10 - czynnik transkrypcyjny), które z kolei kontroluje kolejne białka decydujące o inwazyjności, rozprzestrzenianiu, przebudowie macierzy pozakomórkowej i progresji guza, takich jak: uPAR - receptor proteazy serynowej uPA kontrolującej aktywację plazminy przez powierzchnię migrujących komórek nowotworowych, GTPaza RhoC, białka szczególnie istotnego w tworzeniu się przerzutów i rozprzestrzenianiu nowotworów. miR-10b wpływa również na syntezę białek takich jak integryna $\alpha 3$, integryna β i metaloproteiny matrix. Biorą one udział w procesach, których nasilenie pośrednio wywołane wzrostem aktywności miR-10b prowadzi do zwiększenia agresywności i inwazyjności guza (31).

miR-7

W glejakach poziom miR-7 obniża się, prawdopodobnie w wyniku zaburzeń w dojrzewaniu, ponieważ poziom jego pri-miRNA jest porównywalny w komórkach

guza i komórkach zdrowej tkanki mózgowej. Zmniejszenie ekspresji miR-7 prowadzi do nasilenia aktywności cząsteczek, których jest inhibitorem, a co za tym idzie, do zahamowania apoptozy, niekontrolowanej progresji cyklu komórkowego i nadmiernej proliferacji w wyniku nadmiernego działania kinazy AKT, oraz dodatkowo do wzrostu inwazyjności i migracji komórek przez nadaktywność PAK1 (15).

miR-326

miR-326 jest przykładem istnienia pętli zwrotnych regulujących poziom ekspresji zarówno miRNA jak i cząsteczki docelowej (16). Jego ekspresja jest hamowana przez nadmierną aktywność białek Notch, a jednocześnie białka te stanowią cel dla miR-326, który powoduje obniżenie ich poziomu w komórce. Egzogenna ekspresja miR-326 prowadzi do zmniejszenia żywotności i inwazyjności komórek nowotworowych, wskazując na potencjalne działanie tego miR jako supresora nowotworowego. W przypadku glejaków równowaga pętli miR-326/Notch przesuwana się w kierunku nadaktywności białek Notch i zmniejszenia ilości miR-326 (16).

Inne miRNA

Poza wyżej opisanymi miRNA istnieje jeszcze kilkadziesiąt kolejnych, których synteza w komórkach glejaków jest zaburzona (tab. 3).

Wykazano różnice w poziomie ekspresji miR-451, miR-486, miR-425 pomiędzy komórkami CD133 negatywnymi, w których te cząsteczki ulegają nadekspresji, a CD133 pozytywnymi, gdzie ich poziom ulega obniżeniu (11). Wśród miRNA ulegających nadekspresji znajdują się między innymi miR-455-3p, miR-195 i miR-10a, które biorą udział w nabywaniu odporności na temozolomid przez komórki linii komórkowych glejaka (37). Deregulacji ulega także miR-125b, jednak doniesienia o zmianach jego ekspresji nie są jednoznaczne. Wiadomo jedynie, że bierze on udział w regulacji cyklu komórkowego i proliferacji komórek (29, 32, 41). Na proliferację komórek nie ma wpływu miR-146, którego poziom ulega obniżeniu w glejaku. In vitro wykazano, że nadekspresja tego miRNA w komórkach nowotworowych prowadzi do zahamowania ich migracji, natomiast obniżenie ekspresji miR-146 skutkuje wzmożoną migracją komórek. Cząsteczką docelową dla miR-146 jest MMP16 (ang. *Matrix metalloproteinase 16*), odpowiedzialną za przebudowę macierzy pozakomórkowej. miR-146 prawdopodobnie bierze udział w naciekaniu i tworzeniu przerzutów nowotworowych (40). Interesującą rolę w funkcjonowaniu guza odgrywa również miR-296, który bierze udział w regulacji angiogenezy.

Tabela 3. Profil ekspresji miRNA w komórkach glejaka wielopostaciowego (12, 22, 26, 28, 34, 36)

miRNA ulegające nadekspresji			miRNA o obniżonej ekspresji		
miRNA	Transkrypty docelowe	Funkcja	miRNA	Transkrypty docelowe	Funkcja
miR-10b	HoxD10, integryna $\alpha 3$, integryna β , metaloproteinaza matrix 14	- wzrost poziomu białek RhoC, uPAR i uPA - inwazyjność guza	miR-7	EGFR, IRS-1, IRS-2, PAK1	- aktywacja AKT - hamowanie apoptozy - inwazyjność - przerzuty
miR-15b	cyklina E, cykliny z grupy D	- hamowanie progresji cyklu komórkowego	miR-34a	CDK-6, c-Met, Notch-1, Notch-2 SIRT1, MYC, Bcl1, E2F3, cykliny E2 i D1	- inicjacja podziałów kom. - hamowanie apoptozy - angiogeneza
miR-21	TGF β R, PTEN, HNRPK, TAp63, PDCD4, RECK, TIMP3, JMY, DAXX, TOPORS, TP53BP2	- progresja cyklu kom. - hamowanie apoptozy - aktywacja szlaku AKT/mTOR - inicjacja podziałów komórkowych - inwazyjność	miR-124	cyklina D, CDK4, CDK6, PTBP1, SCP1, REST	- deregulacja cyklu komórkowego na poziomie fazy G0/G1
miR-26a	PTEN, MAP3K2, MEKK2	- progresja cyklu komórkowego - hamowanie apoptozy - amplifikacja DNA	miR-128	E2F-3a, Bmi-1, ARP5	- hamowanie inhibitorów cyklu komórkowego - aktywacja czynników transkrypcyjnych - inicjacja podziałów kom.
miR-221 miR-222	p27, p57	- hamowanie aktywności p27 i p57 - progresja cyklu kom.	miR-137	CDK6	- progresja cyklu komórkowego (G0/G1)
miR-296	HGS	- nasilenie angiogenezy	miR-146	MMP16	- nasilenie migracji kom. - inwazyjność
miR-182	Rodzina białek FOXO	- inicjacja podziałów komórkowych - nasilenie angiogenezy	miR-181	Bcl1	- inicjacja podziałów kom. - progresja cyklu kom.
			miR-184	AKT2	- hamowanie apoptozy - aktywacja kinazy AKT - inicjacja podziałów kom.
			miR-326	Notch	- inicjacja podziałów kom. - angiogeneza
			miR-125b	CAB39, CDC25A, CDK6, Bcl2	- zmniejszenie wrażliwości na chemioterapię - wzrost proliferacji

Perspektywy

Występowanie w komórkach nowotworowych zaburzeń w ekspresji poszczególnych białek okazało się w znacznym stopniu wywołane zmianami w profilu ekspresji miRNA. Molekularne markery, które do tej pory wykorzystywane były do diagnozowania i prognozyki guzów mózgu obejmują takie białka jak m.in. p53, PTEN, RB1, p16, p27, CDK4, EGFR (1, 7, 21, 30,

38). W przypadku większości z nich dowiedziano już eksperymentalnie obecność w obrębie ich 3'UTR miejsc wiązania dla miRNA, których poziom ekspresji ulega zmianie w komórkach nowotworowych (miR-21, miR-128, miR-34a, miR-7). Zależności jakie istnieją pomiędzy miRNA a ich docelowymi mRNA są bardzo złożone i nie do końca poznane. Wiadomo, że w obrębie 3'UTR danego mRNA może się znajdować kilka różnych miejsc

wiązania miRNA, a ponieważ połączenie miRNA-mRNA nie jest w pełni komplementarne jeden miRNA może się łączyć z różnymi mRNA (14). Stwarza to ogromne możliwości połączeń utrudniając dokładne zrozumienie działania poszczególnych miRNA. Aktualna wiedza o procesach związanych z powstawaniem, dojrzewaniem, rozmieszczeniem w komórce i działaniem miRNA nie jest jeszcze kompletna. Obecnie wiadomo już, że te małe niekodujące RNA biorą udział w niemal wszystkich szlakach komórkowych i są odpowiedzialne za różnicowanie i dojrzewanie komórek w czasie embriogenezy, regulację cyklu komórkowego, podziały komórkowe i programowaną śmierć komórki.

Charakterystyczny profil ekspresji mózgowospecyficznych miRNA takich jak, miR-9/9*, miR-92 w nowotworach pozwala na odróżnienie pierwotnych guzów mózgu od przerzutów do CUN innych nowotworów (24).

Dokładna wiedza o zależnościach, które łączą ze sobą poszczególne miRNA z cząsteczkami docelowymi daje możliwość wykorzystania ich nie tylko jako markerów nowotworowych, ale także jako potencjalny cel terapii przeciwnowotworowej.

Największe nadzieje wiąże się obecnie z wykorzystaniem miRNA w terapii celowanej. Dają one możliwość na opracowanie leczenia, które będzie znacznie mniej toksyczne i o wiele bardziej skuteczne, dopasowane do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Podziękowanie

Projekt finansowany z grantów badawczych dla M.B. i K.R. (UDA-POIG.01.03.01-30-050/09-01 oraz N N401 595538).

Piśmiennictwo

- Allen N.J., Barres B.A.: Glia - more than just brain glue. *Nature* 2009, 457, 675-677
- Cao X., Yeo G., Muotri A.R., Kuwabara T., Gage F.H.: Noncoding RNAs in the mammalian Central Nervous System. *Annu. Rev. Neurosci.* 2006, 29, 77-103
- Chan J.A., Krichevsky A.M., Kosik K.S.: MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. *Cancer Res.* 2005, 65, 6029-6033
- Chen G., Zhu W., Shi D., Lv L., Zhang C., Liu P., Hu W.: MicroRNA-181a sensitizes human malignant glioma U87MG cells to radiation by targeting Bcl-2. *Oncol. Rep.* 2010, 23, 997-1003
- Christensen M., Schratt G.M.: MicroRNA involvement in development and functional aspects of the nervous system and in neurological diseases. *Neurosci. Lett.* 2009, 466, 55-62
- Ciafré S.A., Galardi S., Mangiola A., Ferracin M., Liu C.G., Sabatino G., Negrini M., Maira G., Croce C.M., Farace M.G.: Extensive modulation of a set of microRNAs in primary glioblastoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005, 334, 1351-1358
- Colman H., Aldope K.: Molecular predictors in glioblastoma: toward personalized therapy. *Arch. Neurol.* 2008, 65, 877-883
- Conti A., Aguenouz M., La Torre D., Tomasello C., Cardali S., Angileri F.F., Maio F., Cama A., Germanó A., Vita G., Tomasello F.: MiR-21 and 221 upregulation and miR-181b downregulation in human grade II-IV astrocytic tumors. *J. Neurooncol.* 2009, 93, 325-332
- Cui J.G., Zhao Y., Sethi P., Li Y.Y., Mahta A., Culicchia F., Lukiw W.J.: Micro-RNA-128 (miRNA-128) down-regulation in glioblastoma targets ARP5 (ANGPTL6), Bmi-1 and E2F-3a, key regulators of brain cell proliferation. *J. Neurooncol.* 2010, 98, 297-304
- Foley N.H., Bray I.M., Tivnan A., Bryan K., Murphy D.M., Buckley P.G., Ryan J., O'Meara A., O'Sullivan M., Stallings R.L.: MicroRNA-184 inhibits neuroblastoma cell survival through targeting the serine/threonine kinase AKT2. *Mol. Cancer* 2010, 9, 83
- Gal H., Pandi G., Kanner A.A., Ram Z., Lithwick-Yanai G., Amariglio N., Rechavi G., Givol D.: MiR-451 and Imatinib mesylate inhibit tumor growth of glioblastoma stem cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008, 376, 86-90
- Gaur A., Jewell D.A., Liang Y., Ridzon D., Moore J.H., Chen C., Ambros V.R., Israel M.A.: Characterization of microRNA expression levels and their biological correlates in human cancer cell lines. *Cancer Res.* 2007, 67, 2456-2468
- Godlewski J., Nowicki M.O., Bronisz A., Williams S., Otsuki A., Nuovo G., Raychaudhury A., Newton H.B., Chiocca E.A., Lawler S.: Targeting of the Bmi-1 oncogene/stem cell renewal factor by microRNA-128 inhibits glioma proliferation and self-renewal. *Cancer Res.* 2008, 68, 9125-9130
- John B., Enright A.J., Aravin A., Tuschl T., Sander C., Marks D.S.: Human microRNA targets. *PLoS Biol.* 2004, 2, e363
- Kefas B., Comeau L., Floyd D.H., Seleverstov O., Godlewski J., Schmittgen T., Jiang J., diPierro C.G., Li Y., Chiocca E.A., Lee J., Fine H., Abounader R., Lawler S., Purow B.: The neuronal microRNA miR-326 acts in a feedback loop with Notch and has therapeutic potential against brain tumors. *J. Neurosci.* 2009, 29, 15161-15168
- Kefas B., Godlewski J., Comeau L., Li Y., Abounader R., Hawkinson M., Lee J., Fine H., Chiocca E.A., Lawler S., Purow B.: MicroRNA-7 inhibits the epidermal growth factor receptor and the AKT pathway and is down regulated in glioblastoma. *Cancer Res.* 2008, 68, 3566-3572
- Kim H., Huang W., Jiang X., Pennicooke B., Park P.J., Johnson M.D.: Integrative genome analysis reveals an oncomir/oncogene cluster regulating glioblastoma survivorship. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2010, 107, 2183-2188
- Konecna A., Heraud J.E., Schoderboeck L., Raposo A.A.S.F., Kiebler M.A.: What are the roles of microRNAs at the mammalian synapse? *Neurosci. Lett.* 2009, 466, 63-68
- Krek A., Grün D., Poy M.N., Wolf R., Rosenberg L., Epstein E.J., MacMenamin P., da Piedade I., Gunsalus K.C., Stoffel M., Rajewsky N.: Combinatorial microRNA target predictions. *Nat. Genet.* 2005, 5, 495-500
- Li X., Jin P.: Roles of small regulatory RNAs in determining neuronal identity. *Nat. Rev. Neurosci.* 2010, 11, 329-338
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvet A., Scheithauer B.W., Kleihues P.: The 2007 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol.* 2007, 114, 97-109
- Malzkorn B., Wolter M., Liesenberg F., Grzendowski M., Stühler K., Meyer H.E., Reifenberger G.: Identification and functional characterization of microRNAs involved in the malignant progression of gliomas. *Brain Pathol.* 2010, 20, 539-550
- Malzkorn B., Wolter M., Reifenberger G.: MicroRNA: biogenesis, regulation, and role in primary brain tumors. Therapeutic ribonucleic acids in brain tumors. Erdmann V.A., Reifenberger G., Barciszewski J. (red.) Springer: Berlin Heidelberg 2009, 327-354

24. Nass D., Rosenwald S., Meiri E., Gilad S., Tabibian-Keissar H., Schlosberg A., Kuter H., Sion-Vardy N., Tobar A., Kharenko O., Sitbon E., Lithwick Yanai G., Elyakim E., Cholak H., Gibori H., Spector Y., Bentwich Z., Barshack I., Rosenfeld N.: MiR-92b and miR-9/9* are specifically expressed in brain primary tumors and can be used to differentiate primary from metastatic brain tumors. *Brain Pathol.* 2009, 19, 375-383
25. Nave K.A.: Oligodendrocytes and the "micro brake" of progenitor cell proliferation. *Neuron* 2010, 65, 577-579
26. Nicoloso M.S., Calin G.A.: MicroRNA involvement in brain tumors: from bench to bedside. *Brain Pathology* 2008, 18, 122-129
27. Novakova J., Slaby O., Vyzula R., Michalek J.: MicroRNA involvement in glioblastoma pathogenesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009, 386, 1-5
28. Pang J.C., Kwok W.K., Chen Z., Ng H.K.: Oncogenic role of microRNAs in brain tumors. *Acta Neuropathol.* 2009, 117, 599-611
29. Pogue A.I., Cui J.G., Li Y.Y., Zhao Y., Culicchia F., Lukiw W.J.: Micro RNA - 125b (miRNA-125b) function in astrogliosis and glial cell proliferation. *Neurosci. Lett.* 2010, 476, 18-22
30. Riemenschneider M.J., Reifenberger G.: Molecular neuropathology in gliomas. *Int. J. Mol. Sci.* 2009, 10, 184-212
31. Sasayama T., Nishihara M., Kondoh T., Hosoda K., Kohmura E.: MicroRNA-10b is overexpressed in malignant glioma and associated with tumor invasive factors, uPAR and RhoC. *Int. J. Cancer* 2009, 125, 1407-1413
32. Shi L., Zhang J., Pan T., Zhou J., Gong W., Liu N., Fu Z., You Y.: MiR-125b is critical for the suppression of human U251 glioma stem cell proliferation. *Brain Res.* 2010, 1312, 120-126
33. Shin D., Shin J., McManus M.T., Ptacek L.J., Fu Y.H.: Dicer ablation in oligodendrocytes provokes neuronal impairment in mice. *Ann. Neurol.* 2009, 66, 843-857
34. Silber J., James C.D., Hodgson J.G.: MicroRNAs in gliomas: small regulators of a big problem. *Neuromol. Med.* 2009, 11, 208-222
35. Suryawanshi H., Scaria V., Maiti S.: Modulation of microRNA function by synthetic ribozymes. *Mol. Biosyst.* 2010, 6, 1807-1810
36. Turner J.D., Williamson R., Almeyty K.K., Nakaji P., Porter R., Tse V., Kalani M.Y.: The many roles of microRNA in brain tumor biology. *Neurosurg. Focus* 2010, 28, 1-7
37. Ujifuku K., Mitsutake N., Takakura S., Matsuse M., Saenko V., Suzuki K., Hayashi K., Matsuo T., Kamada K., Nagata I., Yamashita S.: Mir-195, miR-455-3p and miR-10a* are implicated in acquired temozolomide resistance in glioblastoma multiforme cells. *Cancer Lett.* 2010, 296, 241-248
38. Weller M., Felsberg J., Hartmann C., Berger H., Steinbach J.P., Schramm J., Westphal M., Schackert G., Simon M., Tonn J.C., Heese O., Krex D., Nikkhah G., Pietsch T., Wiestler O., Reifenberger G., von Deimling A., Loeffler M.: Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 5743-5750
39. Xia H., Qi Y., Ng S.S., Chen X., Chen S., Fang M., Li D., Zhao Y., Ge R., Li G., Chen Y., He M.L., Kung H.F., Lai L., Lin M.C.: MicroRNA-15b regulates cell cycle progression by targeting cyclins in glioma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009, 380, 205-210
40. Xia H., Qi Y., Ng S.S., Chen X., Li D., Chen S., Ge R., Jiang S., Li G., Chen Y., He M.L., Kung H.F., Lai L., Lin M.C.: MicroRNA-146b inhibits glioma cell migration and invasion by targeting MMPs. *Brain Res.* 2009, 1269, 158-165
41. Xia H.F., He T.Z., Liu C.M., Cui Y., Song P.P., Jin X.H., Ma X.: Mir-125b expression affects the proliferation and apoptosis of human glioma cells by targeting Bmf. *Cell. Physiol. Biochem.* 2009, 23, 347-358
42. Zhao X., He X., Han X., Yu Y., Ye F., Chen Y., Hoang T., Xu X., Mi Q.S., Xin M., Wang F., Appel B., Lu Q.R.: MicroRNA-Mediated control of oligodendrocyte differentiation. *Neuron*. 2010, 65, 612-626
43. Zhou X., Ren Y., Moore L., Mei M., You Y., Xu P., Wang B., Wang G., Jia Z., Pu P., Zhang W., Kang C.: Downregulation of miR-21 inhibits EGFR pathway and suppresses the growth of human glioblastoma cells independent of PTEN status. *Lab. Invest.* 2010, 90, 144-155
44. Zhang Y., Chao T., Li R., Liu W., Chen Y., Yan X., Gong Y., Yin B., Liu W., Qiang B., Zhao J., Yuan J., Peng X.: MicroRNA-128 inhibits glioma cell proliferation by targeting transcription factor E2F3a. *J. Mol. Med.* 2009, 87, 43-51

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Jan Barciszewski
 Pracownia Biochemii tRNA
 Instytut Chemii Bioorganicznej
 Polskiej Akademii Nauk
 ul. Noskowskiego 12/14, 61-704 Poznań
 e-mail: jan.barciszewski@ibch.poznan.pl

Znaczenie teleneuropatologii w diagnostyce neurochirurgicznej

The impact of teleneuropathology on the surgical neuropathology

Janusz Szymaś

*z Katedry i Zakładu Patomorfologii Klinicznej UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. med. P. Majewski*

Streszczenie

Przedstawiono aktualny stan teleneuropatologii którą warunkuje postęp jaki dokonał się w technice telekomunikacyjnej, mocy obliczeniowej współczesnych komputerów osobistych i laptopów, możliwości mobilnej telefonii komórkowej, szerokopasmowy Internet, terabajtowe dyski, systemy gridowe i powszechność digitalizacji. Dzięki nowoczesnej technologii, wykorzystującej coraz szybsze procesory i algorytmy do cyfrowego przetwarzania i kompresji sygnałów, możliwe jest przesyłanie obrazów o pełnej rozdzielczości, a także interaktywna transmisja preparatów o wysokiej rozdzielczości w czasie rzeczywistym.

Summary

We present the current state of teleneuropathology which is inseparably linked with the development of telecommunications infrastructure and of the computer science. The progress that has been made in the area of telecommunications, computing power of the contemporary PCs and laptops, the possibilities offered by mobile phone, broadband internet, TB disks, grid systems, and universal digitalization are determinants of contemporary teleneuropathology. Thanks to modern technology using increasingly fast processors and algorithms for digital signal processing and compression, it is possible to send full high definition images as well as to carry out full HD real-time interactive slide transmission.

Słowa kluczowe: teleneuropatologia, statyczna, dynamiczna, sieci szerokopasmowe, bazy danych, wirtualne preparaty.

Key words: teleneuropathology, static, dynamic, broadband networks, data bases, virtual slides.

Rewolucja informatyczna, zapoczątkowana powstaniem komputera, na naszych oczach zmienia nie tylko technologie, procesy produkcyjne, sposoby świadczenia

usług, ale praktycznie całą cywilizację. Jednym z efektów rewolucji informatycznej jest proces globalizacji medycyny (6). We współczesnym z informatyzowanym społeczeństwie komputer, obok mikroskopu, staje się podstawowym narzędziem pracy neuropatologa. Komputer służy mu do prac administracyjnych, gromadzenia i przetwarzania danych, do przygotowywania prezentacji, jako edytor tekstu jak również do akwizycji i przetwarzania obrazu oraz badań ilościowych (7). Komputery są wykorzystywane również do sterowania mikroskopem, co w połączeniu z możliwością zdalnego sterowania nim poprzez sieć komputerową, doprowadziło do rozwoju nowej dziedziny zwanej teleneuropatologią (3).

Teleneuropatologia

Teleneuropatologia to transmisja i interpretacja obrazu preparatu poprzez łącza telekomunikacyjne (7). Zasadniczym jej celem jest ustalenie rozpoznania lub konsultacja, lecz może być ona również stosowana dla przed- i podyplomowej edukacji medycznej (8). Teleneuropatologia poszerza zatem możliwości klasycznej neuropatologii o zdalną diagnostykę, konsultację przypadków, nauczanie, czy pracę z wykorzystaniem narzędzi posadowionych na odległym serwerze. Wyróżnia się dwa podstawowe systemy do realizowania zadań teleneuropatologii: statyczny i dynamiczny.

O statycznej teleneuropatologii mówimy wówczas, gdy analogowy obraz mikroskopowy został zapamiętany w postaci cyfrowej. Przetworzenie obrazu analogowego do postaci cyfrowej odbywa się przy użyciu kamery zainstalowanej na mikroskopie oraz kartę przetwornika analogowo-cyfrowego. System do teleneuropatologii statycznej umożliwia ponadto transmisję cyfrowych obrazów na odległość. Uzyskany obraz cyfrowy może zostać przetransmitowany do innego miejsca poprzez publiczną sieć telekomunikacyjną lub przez łącza dedykowane (5).

O teleneuropatologii dynamicznej mówimy wówczas, gdy obraz preparatu jest spostrzegany na żywo w czasie rzeczywistym na odlegle zlokalizowanym mikroskopie. Konieczna jest również funkcja zdalnych manipulacji na odległym mikroskopie oraz kamerze. Do realizacji tych zadań niezbędne są: zrobotyzowany mikroskop którym można zdalnie sterować, stacja robocza dla patologa umożliwiająca zdalną manipulację mikroskopem, wyposażona w monitor o wysokiej rozdzielczości, cyfrowa kamera oraz szybkie dedykowane połączenie telekomunikacyjne. Zasadniczą zaletą systemu teleneuropatologii dynamicznej jest możliwość zdalnego sterowania mikroskopem znajdującym się w innym miejscu niż neuropatolog. System ten oferuje możliwość zdalnego poruszania stolikiem mikroskopu w osiach X i Y, zdalne nastawianie i regulowanie ostrości, regulację natężenia światła oraz zmianę powiększenia poprzez zmianę obiektywu. W ten sposób neuropatolog znajdujący się w odległej lokalizacji może się podjąć ustalenia rozpoznania na odległość. W miejscu zainstalowanego zrobotyzowanego mikroskopu konieczna jest obecność tylko personelu technicznego niezbędnego dla sporządzenia preparatu i umieszczenia go na stoliku mikroskopowym. Największą zaletą systemu teleneuropatologii dynamicznej jest dowolne sterowanie mikroskopem na odległość. Największą wadą jest nadal wysoki koszt takiego systemu i dedykowanego łącza oraz czas trwania sesji teleneuropatologicznej (14).

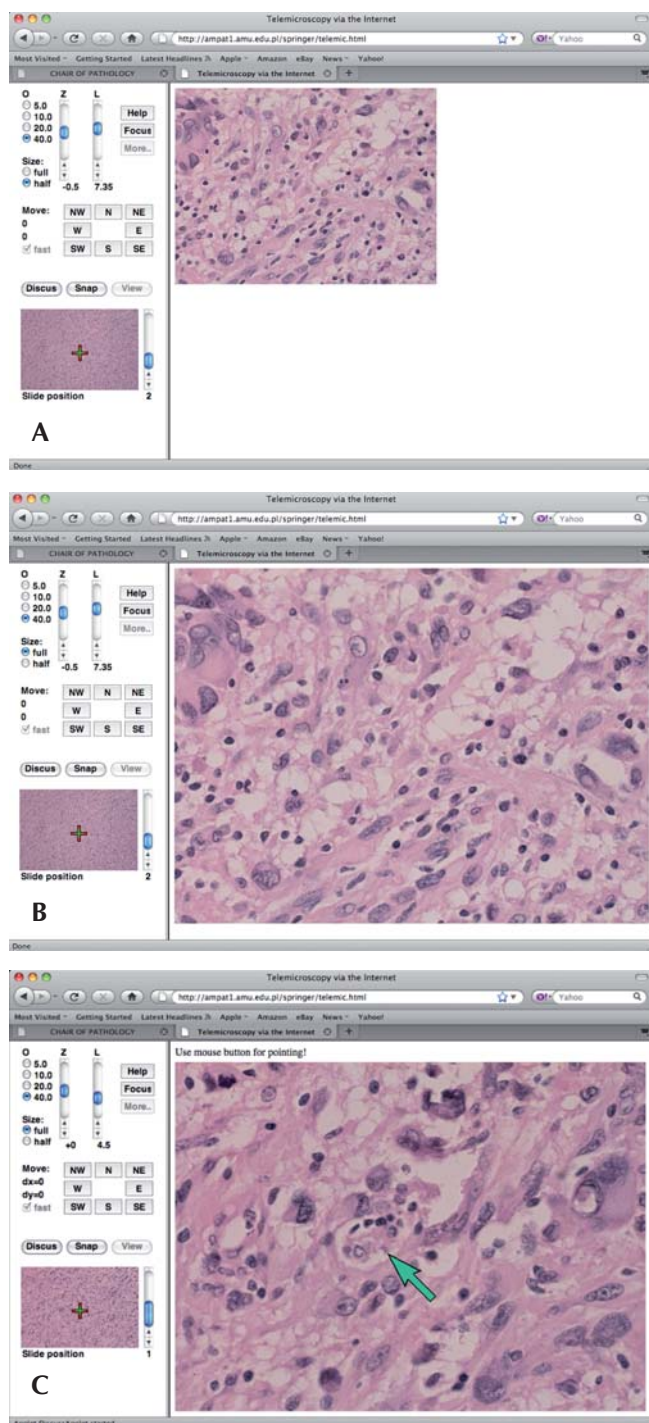
Niemniej teleneuropatologia pozwala przy użyciu łącz telekomunikacyjnych na transmisję i interpretację obrazów makro- i mikroskopowych przez neuropatologa oddalonego o dziesiątki czy setki kilometrów. W ten sposób jest możliwe rozpoznawanie jak i zwiększenie jakości diagnostyki bazującej na obrazach mikroskopowych. Ponadto nawet dla doświadczonego neuropatologa konieczne jest w szczególnych przypadkach zasięgnięcie rady i opinii drugiego specjalisty-eksperta. Dotyczy to zwłaszcza unikatowych specjalności, a taką jest właśnie neuropatologia. Możliwości teleneuropatologii statycznej ogranicza fakt, że odszukanie krytycznego dla rozpoznania miejsca w preparacie histologicznym nie jest łatwe, a często subiektywne. Dlatego w wielu przypadkach może to uczynić tylko dobrze wyszkolony i doświadczony neuropatolog. W naprawdę trudnych i dyskusyjnych przypadkach rozpoznanie może zostać rozstrzygnięte tylko drogą mikroskopii dynamicznej. Do jej realizacji jest niezbędny dostęp do zdalnie sterowanego zrobotyzowanego mikroskopu wyposażonego w stół skanujący. Od czasu pierwszej publikacji na temat teleneuropatologii (7) wielu badaczy wykazało, że jest możliwa trafna diagnostyka na odległość, o podobnej czułości i specyficzności metody jak przy bezpośrednim użyciu mikroskopu (5, 14). Ponadto jest możliwe wspieranie rozpoznawania poprzez komputerowe systemy wspomagania diagnostyki neuropatologicznej (1, 2).

Internet

W ostatnich latach obserwuje się wzrost dynamiki rozwoju teleneuropatologii w związku z upowszechnieniem globalnej sieci Internet, która pozwala przy niewielkim nakładzie środków własnych, ośrodkom akademickim, ale też małym pracowniom diagnostycznym, na dostęp do tego rodzaju usług. Dużym zainteresowaniem cieszą się one szczególnie w krajach Unii Europejskiej oraz Stanach Zjednoczonych, gdzie na rozwój Internetu przeznaczają się duże środki finansowe (4). Dlatego możliwości oferowane obecnie przez szerokopasmowy Internet budzą duże zainteresowanie jednostek neuropatologicznych również w Polsce (11). W połączeniu z innymi technologiami komputerowymi, takimi jak bazy danych i języki skryptowe, możliwa jest tą drogą prezentacja wiedzy zgromadzonej przez poszczególne ośrodki neuropatologiczne na szerokim forum międzynarodowym. Internet jest bowiem globalną siecią dostępną w każdym miejscu na świecie. Dla neuropatologów Internet stał się bardzo wcześnie największym źródłem informacji, łącznie z danymi obrazowymi, dostępnymi praktycznie na wszystkich kontynentach. Następny etap rozwoju zaistniał wówczas gdy okazało się, że przez Internet istnieje możliwość zdalnej obsługi zrobotyzowanych urządzeń, w tym zdalnie sterowanego mikroskopu. Jako pierwszy został użyty mikroskop DMRXA firmy Leica połączony z serwerem internetowym. Miało to miejsce w 1996 roku w Instytucie Patologii Uniwersytetu Humboldta w Berlinie, gdzie system nadal pracuje i jest dostępny pod adresem <http://amba.charite.de/>. Następnie oprogramowanie to zostało tak dopracowane, aby mogło współpracować z każdym zautomatyzowanym mikroskopem bez względu na producenta. W naszej pracowni podjęliśmy próbę implementacji i rozwoju systemu TELEMIC do sterowania mikroskopem Axioplan. Ponieważ po stronie klienta nie jest konieczne inne oprogramowanie niż przeglądarka internetowa, wdrożony system pozwolił nam na upowszechnienie teleneuropatologii w zakresie diagnostyki układu nerwowego (13).

Telemic

TELEMIC jest autorskim otwartym systemem w teleneuropatologii opartym na technologiach internetowych i dynamicznym dostępie do zrobotyzowanego telemikroskopu (13). W tym systemie liczba użytkowników jest zależna tylko od wielkości pamięci operacyjnej komputera. Aby zostać uczestnikiem sesji, nie jest potrzebny specjalistyczny sprzęt ani oprogramowanie, tylko komputer z zainstalowaną przeglądarką internetową oraz dostęp do Internetu. Rozwijany przez nas system ma typową architekturę serwer-klient. Dwie główne usługi udostępniane przez serwer to zdalny dostęp do telemikroskopu oraz do specjalistycznej obrazowej



Rycina 1. Ekran monitora w trakcie sesji teleneuropatologicznej przy użyciu systemu *TELEMIC* po przejęciu kontroli nad telemikroskopem. A. silnie skompresowany obraz do szybkiego przeglądania preparatu, B. pełnowymiarowy obraz wysokiej jakości, C. praca w trybie dyskusji z użyciem kursora.

bazy danych (13, 14). Dostęp do tych usług odbywa się z wykorzystaniem standardowych przeglądarek stron www. Jako serwer aktualnie jest zainstalowany 64 bito-

wy, dwu procesorowy komputer wyposażony w 16 GB RAM. Komputer ten jest połączony ze zrobotyzowanym mikroskopem Zeiss Axioplan2 poprzez dwa standardowe porty seryjne RS 232. Wszystkie podstawowe funkcje mikroskopu, takie jak: poruszanie stolikiem w osi x i y, zmiana obiektywu, zmiana wielkości przysłony aperturowej i polowej, obsługa dwóch zestawów filtrów oraz nastawianie ostrości, zostały oprogramowane z wykorzystaniem biblioteki przygotowanej przez producenta mikroskopu. Na mikroskopie osadzono aparat cyfrowy Axiocam. Oprogramowanie kontrolujące zarówno mikroskop, jak i obsługujące aparat cyfrowy, wprowadzono do serwera. Poprzez Internet otrzymuje on polecenia zdalnej obsługi mikroskopu i przy każdej zmianie funkcji automatycznie dokonuje akwizycji obrazu powstającego w mikroskopie. Po kompresji do formatu JPG, serwer przesyła obraz do wszystkich podłączonych do niego użytkowników. Do obsługi mikroskopu konieczne jest posługiwanie się apletami napisanymi w języku programowania Java. Pozwala to na implementację programu bez względu na platformę sprzętową, na jakiej jest uruchamiany przez użytkownika. Aplety są ładowane i uruchamiane natychmiast po połączeniu się z serwerem poprzez przeglądarkę internetową. Ekran użytkownika został podzielony na dwie części. Po lewej stronie został zlokalizowany panel obsługi mikroskopu. Pozwala on na kontrolę przesuwu stolika w dwóch kierunkach, czterokrotną zmianę obiektywu w zakresie powiększeń mikroskopu 5x do 400x poprzez wskazanie lub naciskanie odpowiednich przycisków. Położenie stolika może być regulowane względnie przez wykorzystanie przycisków służących do jego przesuwania w jednym z 8 określonych kierunków lub bezwzględnie poprzez wskazanie pozycji w obrębie uprzednio zapamiętanego obrazu służącego do nawigacji. Prawa część ekranu została wykorzystana do wyświetlenia obrazu. Istnieje możliwość wyboru pomiędzy małym, silnie skompresowanym obrazem o niskiej rozdzielczości (360 x 270 punktów) a pełnowymiarowym obrazem o wysokiej rozdzielczości (1900 x 1200 punktów). Obraz o mniejszej rozdzielczości wymaga krótszego okresu oczekiwania i służy do szybkiego przeglądania preparatu i wyboru miejsca (ryc. 1a). Pełnowymiarowy obraz o wysokiej rozdzielczości jest transmitowany w celu obejrzenia szczegółów wybranego pola w preparacie (ryc. 1b). Użytkownik może pracować w jednym z trzech trybów: zwykłym, pokazowym oraz dyskusyjnym. W trybie zwykłym użytkownik może wykonać każdą z funkcji sterowania mikroskopem oraz wyświetlić obraz na monitorze. W trybie „pokazywanie” użytkownik może wskazać jakieś miejsce lub obiekt na obrazie poprzez wykorzystanie kursora (ryc. 1c). Ukazująca się na ekranie strzałka skierowana na ten obiekt jest, podobnie jak obraz, widoczna jednocześnie dla wszyst-

kich podłączonych z serwerem użytkowników. W trybie „dyskusja” jest możliwe przysyłanie informacji i zapytań oraz otrzymywanie odpowiedzi. Wszystkie wypowiedzi są widoczne jednocześnie dla wszystkich uczestników sesji. Tryb ten może zostać poszerzony o funkcje głosowe. Do tego celu należy wykorzystać narzędzia przeglądarek internetowych.

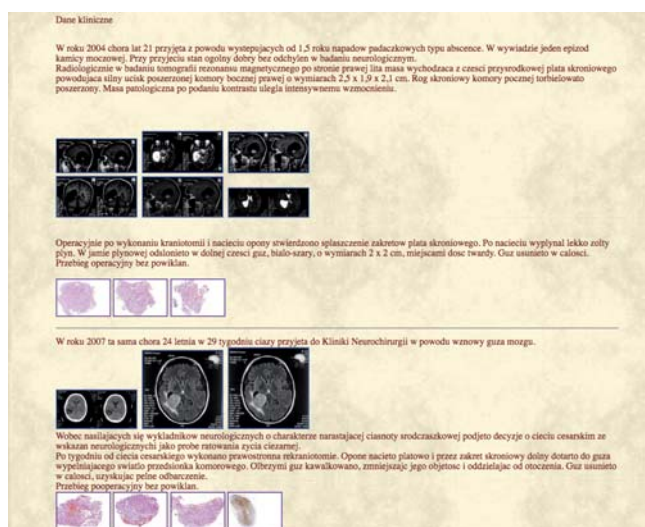
Obrazowe bazy danych

Ta część systemu teleneuropatologicznego ma na celu gromadzenie różnego rodzaju danych tekstowych i obrazowych powstających w procesie rozpoznawania i konsultowania poszczególnych przypadków (12). Podstawowym elementem danych jest kartoteka określająca badany przypadek. Możliwe jest także dołączenie odpowiedniego materiału obrazowego, pochodzącego z badań rezonansu magnetycznego MRI lub tomografii komputerowej (ryc. 2). W przypadku obrazów mikroskopowych wraz z nimi przechowuje się także informacje na temat samego pliku graficznego, sposobu pozyskania obrazu, stosowanych powiększeń itp. Z każdym badaniem można skojarzyć zbiór wielu obrazów, sporządzonych podczas sesji teleneuropatologicznej. Obrazy są zapisywane w formacie JPG. Kolejne dane dotyczą informacji na temat materiału tkankowego dostarczonego do badania, sposobu jego pobrania oraz metod przygotowania preparatów mikroskopowych. Wynik badania histopatologicznego jest zapisywany przy użyciu słownika sformalizowanych rozpoznań patomorfologicznych SNOMED oraz słownika sformalizowanych procedur medycznych. System słów kluczowych tych słowników jest częścią zaimplementowanej bazy danych. Przechowuje się także informacje, czy któryś z preparatów związanych

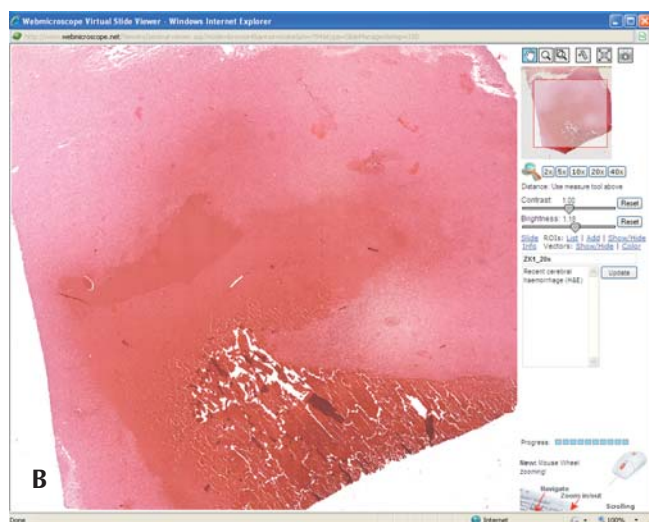
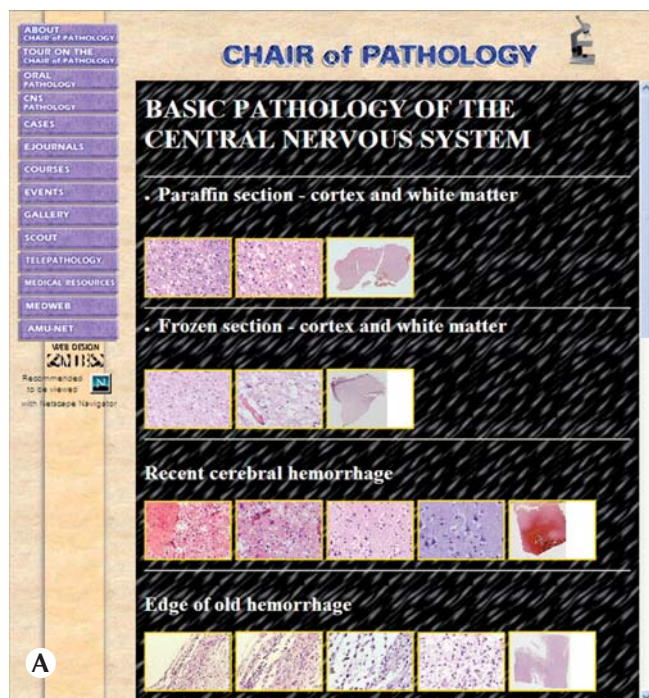
z tym przypadkiem był dostępny podczas zdalnej sesji teleneuropatologicznej. Jeśli wszystkie badania mają status „zakończony”, to cały przypadek oznaczony jest jako archiwalny. Do przechowywania i zarządzania danymi wybrano bazę danych MySQL. Użytkownicy komunikują się z nią za pomocą Internetu. Komunikacja serwerem stron www z samą bazą danych dokonuje się za sprawą modułów wykorzystujących język skryptowy PHP. Użytkownicy za pomocą stron www zawierających formularze mogą wysyłać zapytania do bazy danych. W odpowiedzi na pytania tworzone są dynamicznie strony zawierające opis odpowiedniego przypadku. Takie strony są odpowiednio sformatowane i zawierają zarówno dane kliniczne, informacje z wywiadu i rozpoznania klinicznego, odnośniki (ikony) do obrazów czy do wyników badań nadesłanych z opisem przypadku, jak i odnośniki do obrazów preparatów pozyskanych w trakcie badania neuropatologicznego.

Wirtualny preparat

Dzięki postępowi technologicznemu w zakresie robotyki mikroskopowej, wydajności mikroprocesorów oraz pojemności nośników pamięci obraz skrawka tkankowego zawartego w preparacie histologicznym może zostać obecnie w całości zapisany w postaci cyfrowej (10). Wirtualny preparat jest zatem cyfrowym zapisem obrazu mikroskopowego całego preparatu histologicznego, sporządzanym zazwyczaj pod największym dostępnym powiększeniem, bez użycia immersji. Jest to zwykle powiększenie 400x lub 200x. Korzystając z odpowiednio skonstruowanych przeglądarek i algorytmów przetwarzania obrazu preparat taki może być następnie oglądany w każdym dowolnym obszarze w pełnym zakresie powiększeń 1x - 400x. Możliwość symulacji ruchu w osi x-y daje wrażenie przemieszczania i oglądania preparatu jak pod tradycyjnym mikroskopem. Wirtualny preparat jest zatem gigantycznym obrazem, powstałym przez przyłączenie i scalanie sąsiadujących ze sobą pól obrazu mikroskopowego. Pomimo, że założenia wirtualnego preparatu zostały opisane po raz pierwszy przed około dwudziestu laty, ich praktyczna implementacja nie była możliwa ze względu na zbyt małe pojemności pamięci, jak również wydajność procesorów. Wzrost pojemności dyskowych, jak i wydajności procesorów komputerów użytkowych, przy ich dostępności cenowej, dopiero w ostatnich latach umożliwił wykorzystanie obrazów cyfrowych kompletnych preparatów w zakładach i pracowniach neuropatologii. Otwiera to nowe perspektywy zastosowań wirtualnego preparatu i wirtualnej mikroskopii w procesie dydaktycznym, szkoleniowym, konferencjach kliniczno-neuropatologicznych, jak również w przetwarzaniu obrazu i wspomaganiu diagnostyki (9). Jego główną zaletą jest wysoka rozdzielczość obrazu, jak również węgląd



Rycina 2. Obrazowa baza danych przypadku posadowiona na serwerze WWW zawierająca dane kliniczne, obrazy radiologiczne oraz obrazy mikroskopowe.



Rycina 3. Strona serwera www dla studentów medycyny podczas kursu neuropatologii. A. Sumaryczna prezentacja przypadków i obrazów. B. wirtualny preparat uruchomiony w oknie przeglądarki internetowej.

w cały badany preparat. Odpowiednia przeglądarka pozwala na oglądanie obrazów na monitorze o bardzo wysokiej rozdzielczości. Obecna implementacja bazuje na serwerze stron www dotychczas stosowanych w kursie neuropatologii dla studentów medycyny (ryc. 3a, b) oraz kursach podyplomowych. W ten sposób prezentowane do tej pory zestawy statycznych cyfrowych obrazów mikroskopowych zostały uzupełnione przez kompletne zdigitalizowane preparaty. Daje to możliwość dostępu

do tych preparatów przez Internet z każdego miejsca i o każdym czasie, niezależnie od przewidzianego programem bezpośredniego oglądania skrawków w tradycyjnym mikroskopie. Implementacja wirtualnych preparatów z powodzeniem pozwoliła na rozszerzenie metod nauczania neuropatologii w kształceniu zarówno przed- jak i podyplomowym.

Nasze dotychczasowe doświadczenia wskazują, że za pomocą prezentowanych systemów komputerowych i teleinformatycznych możliwe jest bieżące gromadzenie danych o badaniach neuropatologicznych, prowadzenie diagnostyki na odległość, jak i konsultacja przypadków neuropatologicznych. Analiza poprawności uzyskanych na odległość rozpoznań wskazuje, że specyficzność i czułość teleneuropatologii nie ustępuje dotychczas stosowanej tradycyjnej metodzie mikroskopowania. Wskazuje to na wielką przydatność teleneuropatologii. Serwery baz danych, zintegrowane z mikroskopami dostępnymi przez Internet, pełnią rolę rozproszonych archiwów neuropatologicznych, przydatnych zarówno w diagnostyce, jak i w dydaktyce. Dalszy rozwój tych systemów przyczyni się do jeszcze ściślejszej i bardziej wydajnej globalnej współpracy w zakresie neuropatologii.

Piśmiennictwo

1. Jelonek J., Krawiec K., Słowiński R., Stefanowski J., Szymaś J.: Computer-associated diagnosing of neuroepithelial tumours based on clinical and pictorial data, [w:] E. Kącki (Ed.), Computers in Medicine, Polish Society of Medical Informatics, Łódź, 1997, Vol. 1, 170-175
2. Jelonek J., Krawiec K., Słowiński R., Szymaś J.: Grizzly- An image processing and analysis system oriented towards medical images. Journal of Decision Systems, 1998, 7, 39, 4
3. Kayser K., Szymaś J., Weinstein R.: Telepathology. Telecommunication, Electronic Education and Publication in Pathology. Springer, Berlin, Heidelberg 1999
4. Kayser K., Szymaś J., Weinstein R.: Telepathology and Telemedicine, VSV Interdisciplinary Medical Publishing, Berlin, 2005
5. Papier W, Szymaś J., Danilewicz M., Della Mea V.: Determining the feasibility of diagnosing meningiomas using static teleneuropathology images transmitted electronically. Folia Neuropathol. 2000, 38, 39-42
6. Szymaś J.: Wprowadzenie do telepatologii. Wydawnictwo Poznańskie, Poznań 1997
7. Szymaś J.: Technological requirements of teleneuropathological systems. Folia Neuropathol., 2000, 38, 85-88
8. Szymaś J.: Teleeducation and telepathology for open und distance education. Anal. Cell. Pathol., 2000, Vol. 21, 183-191
9. Szymaś J.: Implementacja wirtualnych preparatów mikroskopowych dostępnych przez Internet do programu nauczania. V Ogólnopolska Konferencja Internet - Wrocław 2003. Materiały Konferencyjne. Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, 2003
10. Szymaś J.: Reconfiguration of standard microscope to generate virtual slides for neuropathology. Neuroskop, 2005, 7, 88-91
11. Szymaś J.: Wpływ sieci szerokopasmowych na rozwój telemedycyny. Przegląd Telekomunikacyjny 2010, LXXXIII i Wiadomości Telekomunikacyjne LXXIX, nr 8-9/2010, 22-26

-
12. Szymaś J., Stefanowski J., Wolf G., Papierz W, Jarosz B., Nowak M.: Internetowy system telepatologiczny sprzężony z obrazową bazą danych, [w] Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna 2000 (red. M. Nałęcz). Tom 7. Systemy komputerowe i teleinformatyczne w Służbie Zdrowia. (red. F. Kącki, J.L. Kulikowski, A. Nowakowski, E. Waniewski), PAN. Exit., Warszawa 2002, 200-213
 13. Szymaś J., Wolf G.: Telepathology by the Internet. Adv. Clin. Path., 1998, 2, 133-135
 14. Szymaś J., Wolf G., Papierz W, Jarosz B., Weinstein R.S.: Online Internet-based robotic telepathology in the diagnosis of neuro-oncology cases: a teleneuropathology feasibility study. Hum. Pathol., 2001, 32, 1309-1308

Adres do korespondencji:

Katedra Patomorfologii Klinicznej UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Diagnostyka radiologiczna schorzeń kręgosłupa dla potrzeb neurochirurgii - błędy do uniknięcia

Spine imaging for neurosurgery - common pitfalls to avoid

Tomasz Blok, Sławomir Smół

*z Oddziału Neurochirurgii Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego
im. J. Strusia w Poznaniu*

kierownik oddziału: dr n. med. Sławomir Smół

Streszczenie

Diagnostyka schorzeń kręgosłupa oparta jest aktualnie głównie na badaniach tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego. Ich właściwe wykonanie i przekazanie w ręce neurochirurga stanowi niezbędny element planowania i leczenia chorych. Artykuł omawia najczęściej występujące niedociągnięcia w diagnozowaniu chorób kręgosłupa.

Summary

Spine diagnosis is actually based on CT and MR scanning. Proper performance and right transfer to neurosurgeon is essential for planning and treatment. The paper points most common pitfalls in spine imaging.

Słowa kluczowe: kręgosłup, diagnostyka radiologiczna, błędy

Key words: spine, imaging, pitfalls

Wprowadzenie

Neurochirurgia zawdzięcza wiele radiologii. Postęp, jakiego dokonano w leczeniu pacjentów ze schorzeniami układu nerwowego jest bezsprzecznie ściśle związany z rozwojem obrazowania. Ostatnie dekady przyniosły wiele użytecznych narzędzi diagnostycznych, których rozpowszechnienie w powiązaniu z dużą automatyzacją sprawiło, że coraz mniej czasu pozostaje na właściwe i prawidłowe wykonanie badań i ich interpretację. Tematem pracy jest analiza najczęstszych niedociągnięć w diagnozowaniu schorzeń kręgosłupa dla potrzeb neurochirurgii.

Najczęstsze błędy

w diagnostyce radiologicznej kręgosłupa

Badania diagnostyczne są wykorzystywane przez neurochirurgów zarówno w praktyce szpitalnej, jak i w poradniach specjalistycznych. Obydwa pola aktyw-

ności różnią się znacząco w kwestii wymagań stawianych badaniom, jak i ich formie. Zdecydowana większość badań dociera do nas w formie elektronicznej, najczęściej na płytach CD. Dotyczy to zarówno rezonansu magnetycznego (MR), jak i tomografii komputerowej (KT), a ostatnio również zdjęć rentgenowskich. Lekarz w poradni ma dla każdego pacjenta kilka, czasami kilkanaście minut, w ciągu których musi przeprowadzić wywiad, badanie przedmiotowe oraz zanalizować dostarczone wyniki badań. Pracujący w szpitalu, niejednokrotnie w warunkach dużej presji czasowej, wywoływani z sali operacyjnej na SOR, wzywani na konsultację muszą w krótkim czasie podejmować decyzje o możliwości leczenia operacyjnego wielu chorych. Każde niedociągnięcie w sposobie wykonania, zapisania lub przekazania wyniku badania przekłada się na niepotrzebną stratę czasu, która w niesprzyjających okolicznościach może narażać pacjentów na utratę zdrowia lub życia.

Współczesna neurochirurgia dawno już odeszła od dominacji badań rentgenowskich na rzecz tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego (5, 7, 9), w związku z czym im poświęcimy niniejsze rozważania.

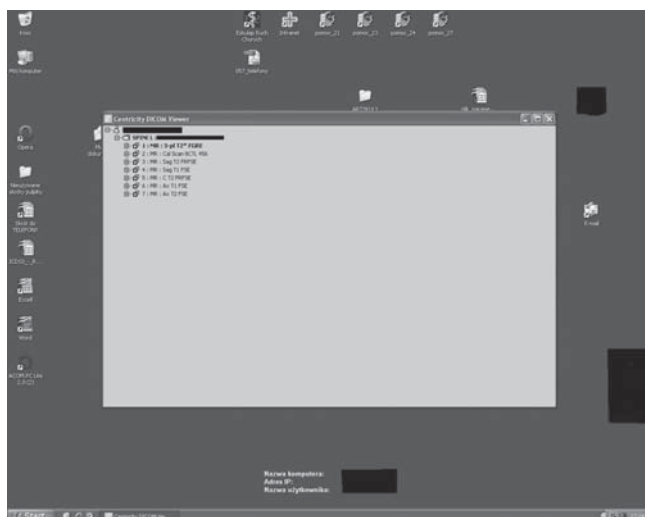
Na rynku istnieje wiele programów funkcjonujących jako przeglądarki do badań. Część jest bardzo prosta, część niezmiernie rozbudowana, niektóre całkowicie przejrzyste w działaniu, inne krańcowo nielogiczne. Radiolog najczęściej, nawet jeśli pracuje w kilku ośrodkach posługuje się dwoma, może trzema programami. Neurochirurg zmuszony jest poznać ich kilkanaście, i to w stopniu pozwalającym na głębsze wykorzystanie ich funkcjonalności. Pierwszym problemem, jaki napotykamy podczas oglądania badań jest brak optymalizacji przeglądarek w odniesieniu do systemu operacyjnego komputerów. Należy stwierdzić, że nadal zarówno w poradniach jak i w szpitalach dominują komputery z systemem windows XP, rzadziej Vista. Coraz więcej

programów odmawia prawidłowej pracy w środowisku systemu XP (ryc. 1). Sugestie naszych kolegów radiologów, by „przesiąść” się na Apple (posiadającym darmową, doskonałą aplikację do przeglądania DICOMów) są całkowicie nierealne.

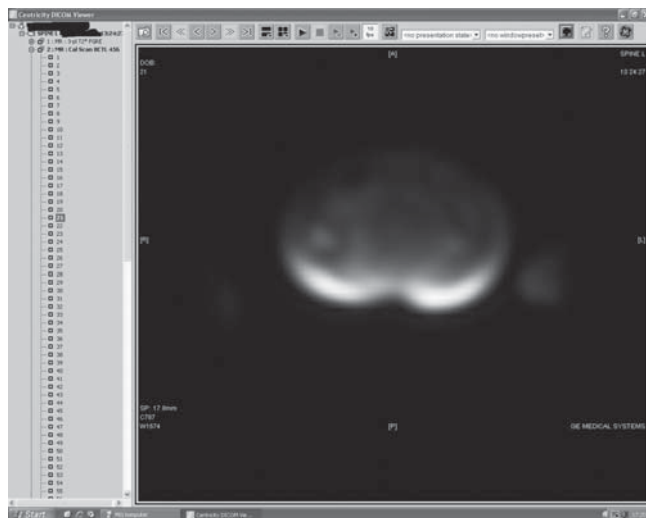
Wiele programów zawiera liczne, bezużyteczne komunikaty, spowalniające otwarcie badań i wymagające od nas uwagi, absorbując czas i irytując swoją treścią (ryc. 2). Proces zapisywania badań na płytach CD, nieraz w pełni zautomatyzowany sprawia, że do archiwizacji trafia olbrzymia ilość całkowicie nieprzydatnego materiału (ryc. 3). W połączeniu z przeglądarkami, które, by uruchomić badanie, muszą wgrać do pamięci kompu-

tera komplet danych (ryc. 4) doprowadza to do sytuacji, gdzie na ogląd badania czekamy do 45 minut! (np. gdy u chorego po urazie wielonarządowym całość badania KT obejmująca głowę, trzy odcinki kręgosłupa, klatkę piersiową i jamę brzuszną, a czasem i kończyny zostaje zapisana jako jedno badanie z podfolderami). Brak informacji o postępie wgrywania poszczególnych skanów (licznik lub pasek ukazujący postęp procesu) częstokroć powoduje po kilku minutach próbę restartu komputera.

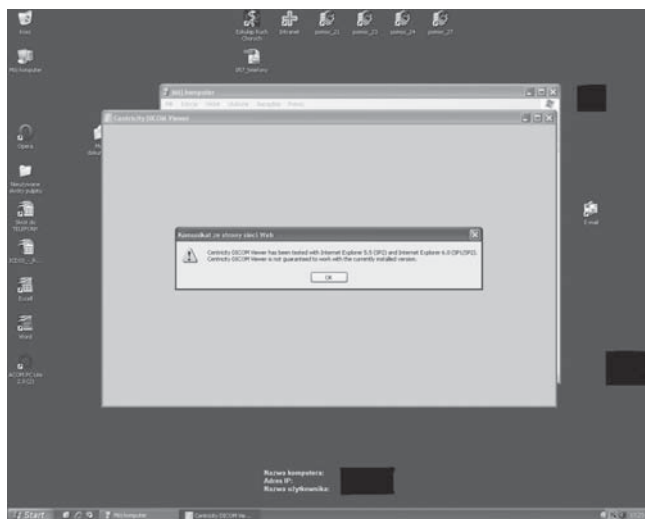
Prawie nigdy po zapisie na CD badania nie zostają zweryfikowane, czy podczas transferu nie doszło do uszkodzenia przekazu. Nie należą do odosobnionych



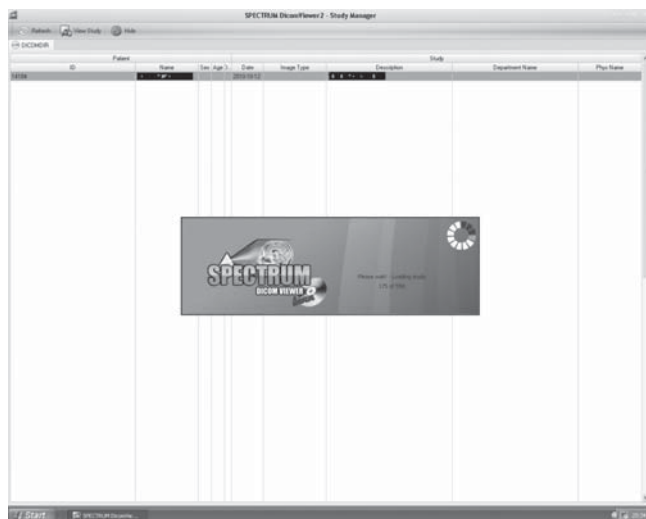
Rycina 1. „Zawieszanie” się przeglądarki wyniku najczęściej z niedostosowania wymogów programu do możliwości systemu operacyjnego.



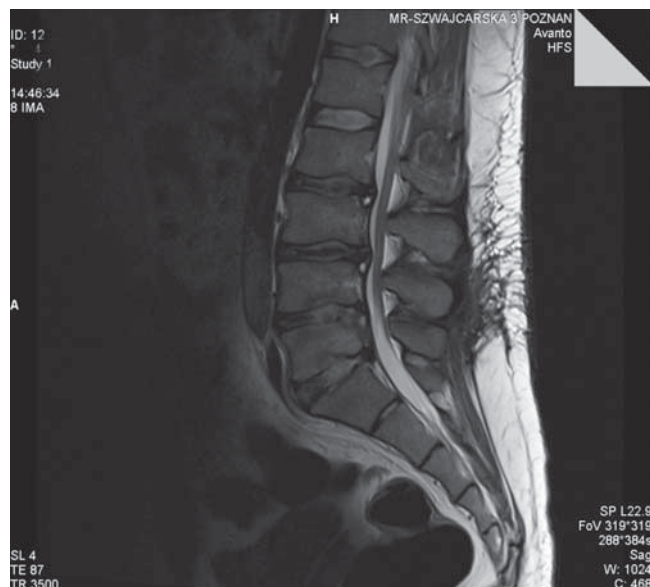
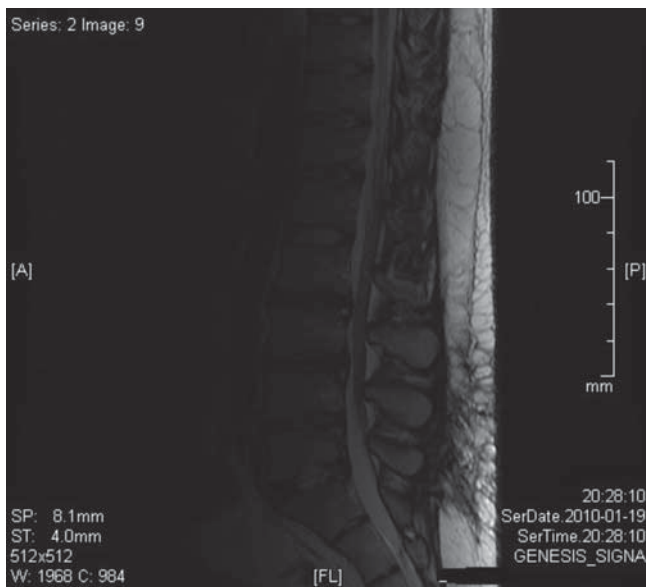
Rycina 3. Dodanie do badania zbędnych elementów, np. kalibracji powoduje istotne spowolnienia pracy programu.



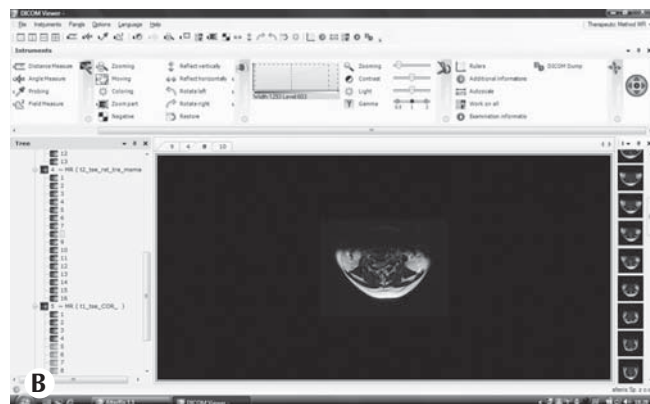
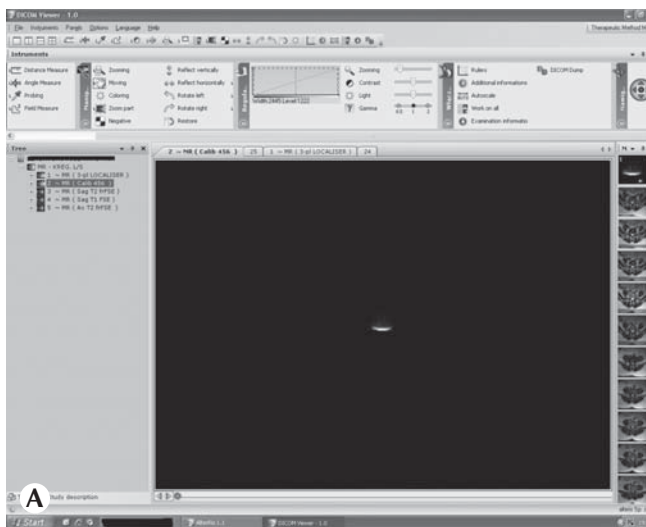
Rycina 2. Zbyteczne komunikaty opóźniają otwarcie programu, wydłużając czas potrzebny do analizy badania.



Rycina 4. Badanie składające się z kilkuset skanów dla części komputerów są niemożliwe do uruchomienia.



Rycina 5. Dobór parametrów obrazu – w tym kontrastu i jasności poprawia jakość badania.



Rycina 6. Kręgosłup wymaga obrazowania w trzech płaszczyznach (a - brak zdjęć wieńcowych, mamy za to kalibrację), choć cenimy zdjęcia strzałkowe, to obrazy osiowe dostarczają najwięcej informacji - muszą być czytelne (b).

przypadki, gdy po otwarciu badania zapisane obrazy składają się z dużych kwadratów (tzw. pikselizacja obrazu) uniemożliwiają tym samym odczyt. Osobnym problemem jest dobór właściwych parametrów obrazu - jasności i kontrastu (ryc. 5). Na rynku jest co najmniej kilka przeglądark, które wymagają poprawiania każdego obrazu z osobna, co przy 50-100 skanach potrafi odczytującego doprowadzić do rozpacz.

Diagnostyka kręgosłupa wymaga wykonania badań w trzech płaszczyznach: osiowych, strzałkowych i wieńcowych (1, 2, 4, 5, 6). Zapisanie na płycie jedynie badań w przekrojach osiowych w istotny sposób zaburza ocenę zmian i może doprowadzić do błędów w rozpoznaniach. Wielokrotnie uruchamiając płyty z badaniami KT znajdujemy poza typowymi skanami osiowymi obrazy

używane do rekonstrukcji, niestety samych rekonstrukcji już nie ma, czasami tylko w opisie badania znajduje się informacja, że takowe wykonano. Zdarzają się badania MR nie zawierające przekrojów wieńcowych, zaś osiowe mają rozdzielczość nieprzydatną dla weryfikacji rozpoznań (ryc. 6), niekiedy badania ogranicza się do jednej, maksimum dwóch sekwencji, choć istnieją publikacje wskazujące na konieczność obrazowania wielomodalnego (5, 8).

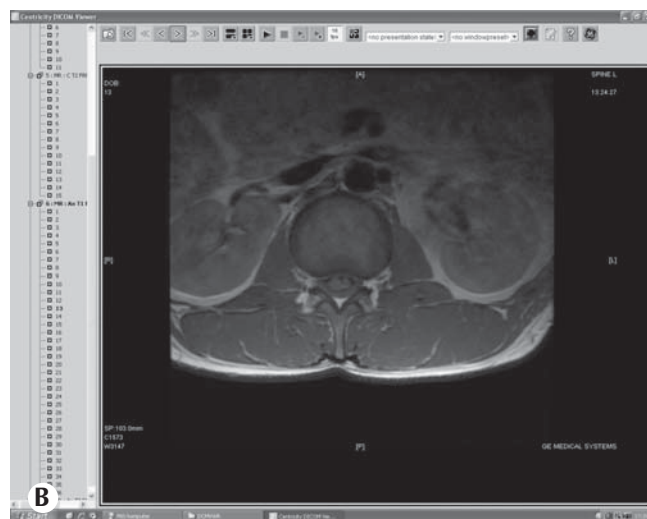
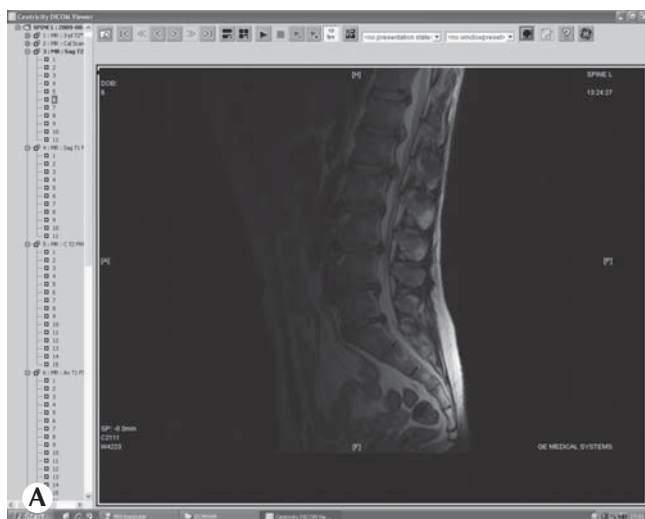
Przydatność badania MR do oceny zmian w strukturach miękkich kręgosłupa jest powszechnie znana. Uznawane jest ono za metodę z wyboru przy diagnozowaniu dyskopatii i zmian w obrębie rdzenia (2, 5, 6, 7, 8). Dlaczego więc wykonuje się badania tomografii komputerowej odcinka szyjnego kręgosłupa u chorych

z podejrzeniem dyskopatii szyjnej, skoro cokolwiek by odkryto i tak pacjent będzie miał wykonany rezonans? Tomografia komputerowa odcinka szyjnego to badanie z wyboru w diagnostyce urazów kręgosłupa (1, 2, 3, 4, 6, 7). Dopuszczalnym jest diagnozowanie i leczenie dyskopatii lędźwiowej na podstawie badań KT, ale ich sposób wykonania musi pozwalać na rozróżnienie tarczki od kości – dobór parametrów badania jest niezmiernie istot-

ny (ryc. 7). Szczególną uciążliwością jest brak skanów pozwalających przypisać poszczególne zdjęcia osiowe do konkretnej przestrzeni. Wystarczy pilot z narysowaną siatką przekrojów by znacząco wzrosła wartościowość badania – rekonstrukcje strzałkowe to niekiedy zbyt mało. Nawet badanie MR bez możliwości zweryfikowania poziomu badania może przysporzyć wielu poważnych problemów diagnostycznych (ryc. 8).



Rycina 7. Niewłaściwy dobór parametrów obrazowania dyskwalifikuje tomografię komputerową jako metodę diagnostyczną dyskopatii lędźwiowej.



Rycina 8. Niemożność odniesienia oglądanego obrazu do konkretnej przestrzeni utrudnia podjęcie decyzji terapeutycznej;
a) projekcja strzałkowa uwidacznia wielopoziomowe wypadnięcia jądra miazdżystego;
b) odniesienie zdjęcia osiowego do konkretnego poziomu jest niemożliwe.



Rycina 9. Badanie musi umożliwiać weryfikację poziomu.



Rycina 10. Tomografia komputerowa – jeśli właściwie wykonana – niesie ze sobą dość informacji by w większości przypadków opierać na niej proces terapeutyczny.

Powszechnym błędem podczas diagnozowania odcinka piersiowego kręgosłupa jest brak możliwości zweryfikowania poziomu uszkodzenia. Wystarczy jedno zdjęcie obejmujące drugi krąg szyjny lub kość krzyżową, by zminimalizować ryzyko przeprowadzenia zabiegu na niewłaściwym poziomie (ryc. 9).

Osobnym problemem, choć w dobie zapisów na CD coraz rzadszym jest archiwizacja na kliszach. Zdjęcie zawierające na jednej kliszy 80 obrazków jest niemalże całkowicie nieprzydatne w warunkach sali operacyjnej, dużo więcej treści niosą wybrane ujęcia w trzech płaszczyznach pokazujące granice patologii niż udokumentowanie możliwości technicznych aparatury.

Pracownie Tomografii Komputerowej oraz Rezonansu Magnetycznego regularnie współpracuje z neurochirurgami wypracowując z czasem protokoły badań, które w istotny sposób wzbogacają możliwości diagnozowania chorych eliminując najczęstsze błędy i pozwalając uzyskać maksimum informacji ze standaryzowanych badań (ryc. 10).

Wnioski

Rezonans magnetyczny i tomografia komputerowa pozwalają na postawienie diagnozy i przeprowadzenie właściwego leczenia. Brak staranności w nadzorowaniu wszystkich etapów wykonywania tych badań doprowadzić może do poważnych pomyłek diagnostycznych i terapeutycznych prowadząc do deprecjonowania pracy radiologów i neurochirurgów. Istnieją realne przesłanki dla wprowadzenia standardów diagnostycznych obejmujących zarówno wskazania do przeprowadzenia badań, jaki i sposobu ich wykonania oraz archiwizacji.

Piśmiennictwo

1. *Daffner R.H.*: Helical CT of the cervical spine for trauma patients: a time study. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2001, 177, 677-679
2. *Daffner R.H., Hackney D.B.*: ACR Appropriateness Criteria on Suspected Spine Trauma. *J. Am. Coll. Radiol.* 2007, 4, 762-775
3. *Lee J.Y., Nassr A., Eck J.C., Vaccaro A.R.*: Controversies in the treatment of cervical spine dislocations. *Spine J.* 2009, 9, 418-423
4. *Lee H.J., Sharma V., Shah K., Gor D.*: Helical CT of the cervical spine injury: is there any role for plain films? *International Congress Series* 2003, 1256, 13-18

5. *Pierre Jerome C., Arslan A., Bekkelund S.I.*: MRI of the Spine and Spinal Cord: Imaging Techniques, Normal Anatomy, Artifacts, and Pitfalls. *J. Manipul. Physiol. Therap.* 2000, 23, 7, 470-475
6. *Saltzherr T.P., Fung Kon Jin P.H.P., Beenen L.F.M., Vandertop W.P., Goslings J.C.*: Diagnostic imaging of cervical spine injuries following blunt trauma: A review of the literature and practical guideline *Injury, Int. J. Care Injured* 2009, 40, 795-800
7. *Tins B.J., Cassar-Pullicino V.N.*: Controversies in „Clearing” Trauma to the Cervical Spine. *Semin. Ultrasound CT MRI* 2007, 28, 94-100
8. *Tins B.J., Cassar-Pullicino V.N.*: Imaging of acute cervical spine injuries: review and outlook. *Clin. Radiol.* 2004, 59, 865-880
9. *Vialle L.R., Emiliano Vialle E.*: Thoracic spine fractures. *Injury, Int. J. Care Injured* 2005, 36, S-B65-S-B72

Adres do korespondencji:

Oddział Neurochirurgii Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. J. Strusia w Poznaniu
ul. Szwejcarska 3, 61-285 Poznań

Przegląd matematycznych modeli reologicznych w badaniach krwi

Review of mathematical rheological models in the investigation of blood

Anna Marcinkowska-Gapińska, Piotr Kowal

*z Pracowni Reologicznej Katedry Neurologii UM
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik Pracowni Reologicznej: prof. UM Piotr Kowal
kierownik Katedry: prof. dr Wojciech Kozubski*

Streszczenie

Hemoreologia jako nauka zajmuje się opisem przepływu krwi i jej deformacją podczas tego przepływu. Przeprowadzając badania hemoreologiczne dokonuje się bezpośredniego pomiaru lepkości krwi pełnej, lepkości osocza, hematokrytu oraz stopnia deformacji i agregacji erytrocytów. Jednym z ważniejszych czynników wpływających na przepływ krwi w naczyniach krwionośnych jest jej lepkość. Oprócz pomiarów bezpośrednich, korzysta się w hemoreologii z metod pośrednich. Przykładem metody pośredniej jest ocena zdolności erytrocytów do agregacji i deformacji z wykorzystaniem matematycznych modeli reologicznych. W literaturze wymienia się wiele różnych doświadczalnych i pół-doświadczalnych równań reologicznych, stosowanych do opisu przepływów zależnych od prędkości ścinania. W niniejszej pracy przedstawiono modele, które stosowano lub stosuje się do opisu przepływu krwi.

Summary

Hemorheology describes the blood flow and its deformation during the flow. Hemorheological investigation involves the measurements of whole blood, blood plasma, hematocrit number and the degree of erythrocytes deformation and aggregation. One of the major parameters influencing the blood flow in blood vessels is the whole blood viscosity. Apart from the direct measurements, in hemorheology one can also use indirect methods. An example of an indirect method is the estimation of erythrocytes aggregability and deformability by means of mathematical rheological models applied to flow curves (shear rate dependence of the viscosity). In the literature one can find many empirical and semi-empirical rheological equations suitable for description of the flow curves. In this work we present those models which can be applied to the description of blood flow.

Słowa kluczowe: hemoreologia, matematyczne modele reologiczne, lepkość krwi

Key words: hemorheology, mathematical rheological models, blood viscosity

Wstęp

Do opisu charakteru reologicznego płynów wprowadza się odpowiednie matematyczne modele reologiczne opisujące zależność pomiędzy prędkością ścinania a naprężeniem ścinającym. Wszelkie próby opracowania matematycznych modeli lepkości sprowadzały się do tego, aby wyznaczyć mniej lub bardziej ściśle tę zależność. Wykorzystanie matematycznych modeli w hemoreologii pozwala na opis reologicznych właściwości krwi. W tab. 1 przedstawiono modele stosowane w hemoreologii omówione w niniejszej pracy.

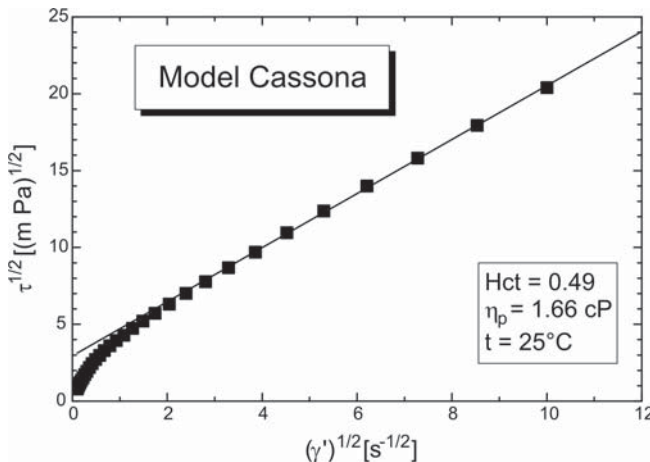
Podstawy teoretyczne opisywanych modeli matematycznych

Modelem stosowanym w hemoreologii od 1959 roku zgodnie z sugestią Scotta-Blaire'a jest model Cassona (tab. 1, rów. 1) (8). Podstawowe równanie Cassona zostało wyprowadzone w tym samym roku dla bardzo rozcieńczonych zawiesin barwnika w oleju. Teoria Cassona opisuje model, w którym kuliste cząsteczki barwnika łączą się pod wpływem sił wzajemnego przyciągania w długie łańcuchy - pałeczkowate agregaty (5). Powstałe na skutek tych oddziaływań tworzy rozbijane są z kolei przez naprężenie ścinające. Przy ustalonej wartości prędkości ścinania $\dot{\gamma}$ osiągany jest stan dynamicznej równowagi obu tych procesów. Ogólną postać równania Cassona podaną równaniem (1) graficznie przedstawia się najczęściej w postaci zlinearyzowanej - po spierwiastkowaniu (ryc. 1).

W modelu Cassona parametry τ_0 (graniczne naprężenie ścinające) i k_0 (tzw. lepkość Cassona) są funkcją

Tabela 1. Zestawienie modeli reologicznych omówionych w pracy

Autor modelu	Formuła matematyczna modelu
Casson	$\tau(\gamma') = [\tau_0^{1/2} + (k_0 \cdot \gamma')^{1/2}]^2$ (1)
Ree-Eyring	$\eta(\gamma') = A_1 \frac{\tau_1 \gamma'}{\sinh^{-1}(\tau_1 \gamma')} + A_2 \frac{\tau_2 \gamma'}{\sinh^{-1}(\tau_2 \gamma')} + \eta_\infty$ (2)
Quemada	$\tau(\gamma') = \eta_p [1 - \frac{1}{2} k_Q \cdot Hct]^{-2} \cdot \gamma'$ (3)
	gdzie: $k_Q = \frac{k_0 + k_\infty (\gamma'/\gamma'_c)^{1/2}}{1 + (\gamma'/\gamma'_c)^{1/2}}$ (4)
Pal	$\eta_r \left[\frac{1 - \frac{3}{2} \eta_r^2 N_{se}^2}{1 - \frac{3}{2} N_{se}^2} \right]^{-5/4} = \left[1 - \frac{\phi}{\phi_m} \right]^{-[\eta] \phi_m}$ (5)



Rycina 1. Zmierzona krzywa przepływu (punkty) dla krwi pełnej z dopasowaniem równania Cassona (linia ciągła).

hematokrytu, lepkości osocza oraz stałych związanych z kształtem agregujących cząsteczek:

$$k_0 = \eta_F (1 - \phi)^{-q} \quad (6)$$

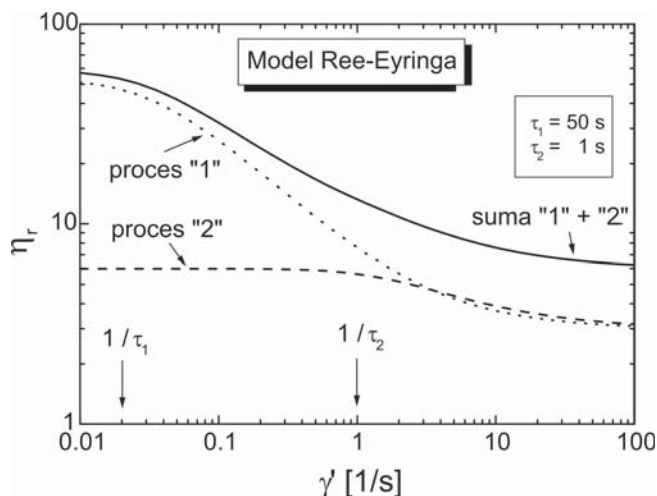
$$\tau_0 = c [(1 - \phi)^{-q/2} - 1] \quad (7)$$

gdzie η_F jest lepkością wynikającą z siły powodującej powstawanie agregatów, niezależną od hematokrytu, c jest parametrem związanym z kształtem agregatów,

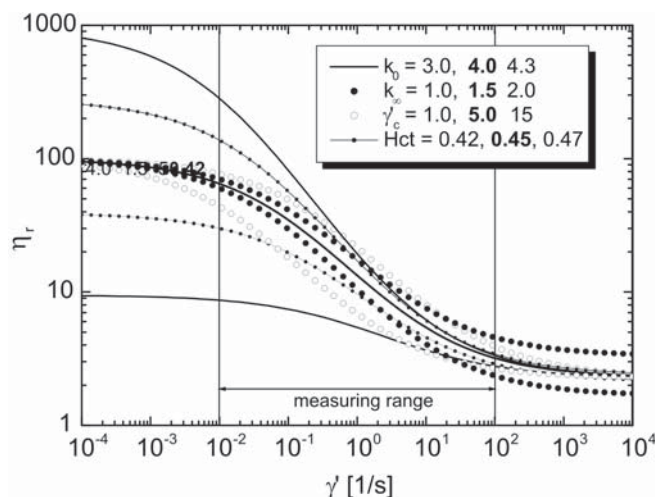
a q stałą numeryczną bliską lub równą 2. Model Cassona był powszechnie stosowany, ponieważ dość dobrze opisuje zachowanie krwi pełnej w zakresie dużych prędkości ścinania, tzn. powyżej $\gamma' = 5 \text{ s}^{-1}$.

Kolejnym modelem stosowanym w hemoreologii jest model Ree-Eyringa (tab. 1, rów. 2) z 1955 roku (1, 8, 9). Model ten jako jedyny pozwala na uwzględnienie więcej niż jednego procesu powodującego zmianę lepkości płynu. Dla każdego z nich zależność lepkości od prędkości ścinania opisana jest takim samym równaniem, a dany proces charakteryzowany jest przez amplitudę (A_i) zmiany lepkości oraz odpowiadający mu czas relaksacji τ_i . Do interpretacji danych doświadczalnych nie wydaje się sensowne stosowanie modeli z więcej niż dwoma składnikami, ponieważ duża liczba parametrów do dopasowania spowodowałaby zbyt wielką niepewność ich wyznaczenia. Ponadto dwóm procesom można nadać prostą interpretację fizyczną: jeden (z dłuższym czasem relaksacji τ_1) odpowiadałby agregacji krwinek przy małych prędkościach ścinania, a drugi (z krótszym czasem relaksacji τ_2) odpowiadałby deformacji i orientacji krwinek dla dużych wartości prędkości ścinania (ryc. 2). Parametr η_∞ oznacza wartość lepkości przy bardzo dużej prędkości ścinania.

Najczęściej stosowanym obecnie modelem krzywej przepływu w hemoreologii jest model zaproponowany przez Quemadę (tab. 1, rów. 3) pod koniec lat osiemdziesiątych (2, 3, 7, 8). Zaletą tego modelu jest fakt, iż został sformułowany dla substancji o własnościach



Rycina 2. Zależność względną lepkości pozorną (η_r) płynu od prędkości ścinania w modelu Ree-Eyringa. Obok lepkości całkowitej (linia ciągła) pokazano lepkości „składowe” wynikające z istnienia dwóch procesów o różnych czasach relaksacji τ_1 i τ_2 , gdzie $\tau_1 > \tau_2$.



Rycina 3. Wpływ doboru wartości parametrów modelu Quemady na kształt zależności lepkości pozorną hipotetycznej cieczy, o parametrach zbliżonych do parametrów krwi, od prędkości ścinania. Wartości parametrów zaznaczone na rysunku oznaczają aktualną wartość jedyne go zmienionego w stosunku do „krzywej standardowej” parametru.

identycznych z obserwowanymi we krwi pełnej, czyli dla stężonej zawiesiny cząstek mogących agregować i nie wykazującej istnienia granicznego naprężenia ścinającego. Model uwzględnia zmienność kształtu krwinek oraz tworzenie agregatów - w obu przypadkach za sprawą uwzględnienia zmiany maksymalnej gęstości upakowania. Rozpatrując wpływ poszczególnych parametrów modelu Quemady na własności reologiczne krwi w naczyniach (por. ryc. 3) stwierdzamy, że:

- wartość k_0 może być interpretowana jako miara stopnia agregacji rouleaux, ponieważ z wielkością agregatów wiąże się parametr ϕ_M - im większe (=dłuższe) agregaty, tym gorsze ich upakowanie;
- wartość k_∞ jest miarą sztywności krwinek z tych samych powodów - sztywne cząsteczki gorzej się upakowują, dając tym samym większą wartość lepkości wewnętrznej;
- wartość γ'_c stanowi miarę skłonności erytrocytów do agregacji, ponieważ duża wartość γ'_c świadczy o tym, że dopiero duże naprężenia ścinające są w stanie rozbić tworzące się agregaty.

Modelem skonstruowanym w 2003 do gęstych deformowalnych zawiesin, ale nie agregujących cząstek jest model Pała (tab. 1, rów. 5) (6). Model ten może być wykorzystywany w hemoreologii w przypadku dużych wartości prędkości ścinania i próbek krwi zmodyfikowanych w celu zniesienia agregacji erytrocytów. W modelu tym parametry we wzorze oznaczają $N_{se} = \eta_p \gamma' / G_p$, gdzie η_p jest lepkością rozpuszczalnika, a G_p to moduł ścinający cząstek.

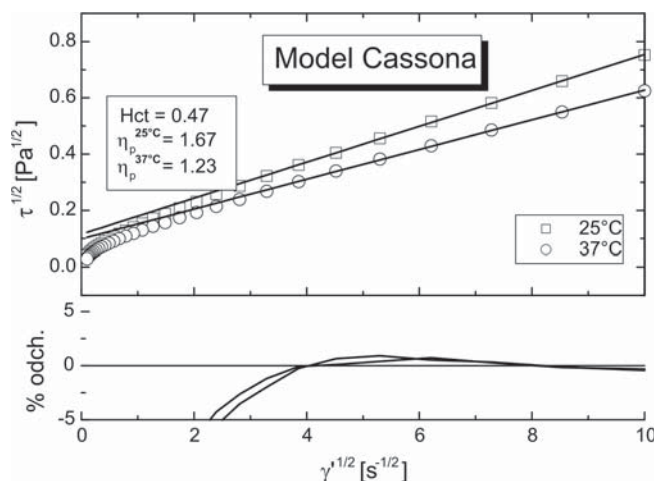
Przykłady wykorzystania matematycznych modeli reologicznych w pracy badawczej

Proces dopasowywania punktów pomiarowych wykazał, że zdarzają się załamania zależności $\eta(\gamma')$ dla małych wartości γ' . W takim przypadku pewną liczbę punktów 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 χ^2 przestawała maleć, a residua miały do wartości 5%, a ich kształt robił się przypadkowy.

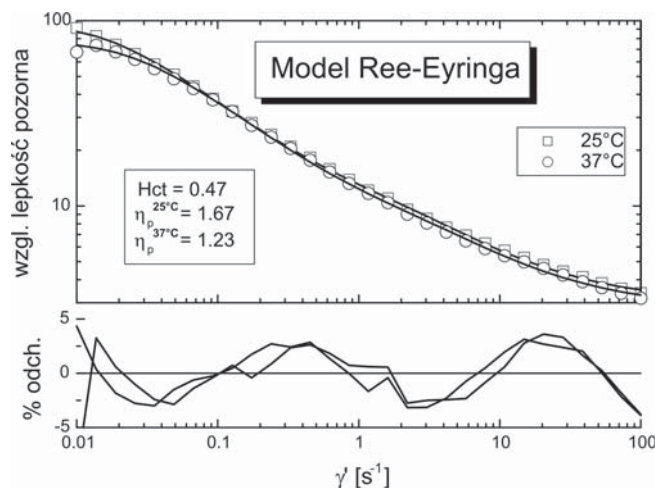
Model Cassona prawidłowo (zgodnie z doświadczeniem) opisuje przepływ krwi w tym zakresie prędkości ścinania, gdzie tworzą się pojedyncze, nierozgałęzione rouleaux. Poniżej tego zakresu widać wyraźne odchylenie od zależności liniowej spowodowane najprawdopodobniej rozgałęzieniem pałeczkowatych struktur rouleaux, czego model Cassona już nie uwzględnia (ryc. 4).

Model Ree-Eyringa (ryc. 5) daje możliwość uwzględnienia dwóch procesów w opisie matematycznym krzywej przepływu (1, 8, 9).

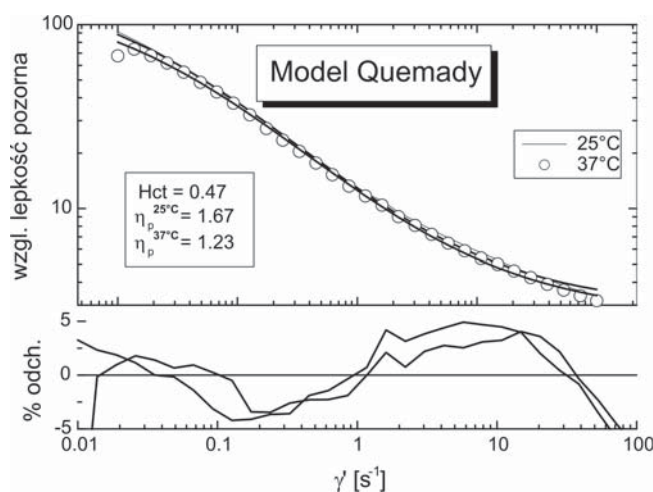
Wielką zaletą modelu Quemady (ryc. 6) jest jednocześnie uwzględnienie dwóch najważniejszych czynników wpływających na lepkość krwi: hematokrytu i prędkości ścinania. Doświadczalne krzywe płynięcia w wielu przypadkach doskonale dają się opisać równa-



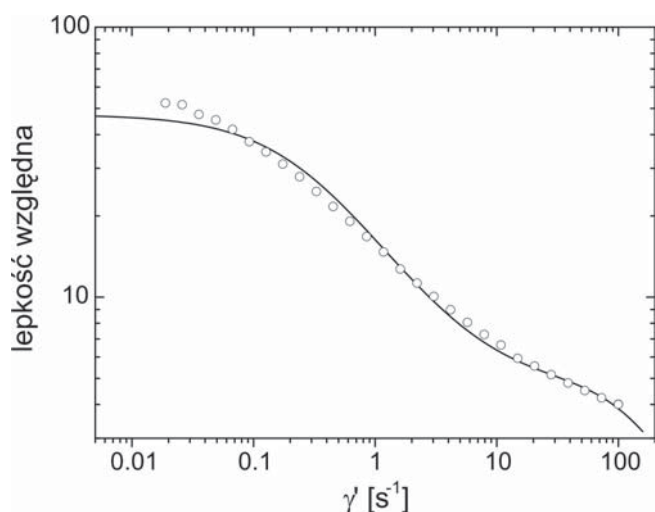
Rycina 4. Przykładowe dopasowanie punktów pomiarowych z wykorzystaniem modelu Cassona.



Rycina 5. Przykładowe dopasowanie punktów pomiarowych z wykorzystaniem modelu Ree-Eyringa.



Rycina 6. Przykładowe dopasowanie punktów pomiarowych z wykorzystaniem modelu Quemady.



Rycina 7. Przykładowe dopasowanie punktów pomiarowych z wykorzystaniem modelu Pala.

niem Quemady. Dotyczy to przede wszystkim wyników uzyskanych na próbkach krwi zdrowych pacjentów. Krew pacjentów ze zmianami chorobowymi układu krążenia często nie poddaje się tak prostemu opisowi (2, 3, 4).

Na podstawie podjętych prób wykorzystania modelu Pala (ryc. 7) do analizy krzywych przepływu krwi pełnej w zakresie 100 - 0,1 s⁻¹ stwierdzono, że przy założeniu, że model jest skonstruowany do gęstych deformowalnych zawieszin, ale nie agregujących, model ten może być wykorzystywany do analizy krzywej przepływu krwi pełnej tylko w zakresie dużych wartości prędkości ścinania (4, 6).

Podsumowanie

Podsumowując można stwierdzić, że przy użyciu modeli Quemady i Ree-Eyringa do analizy danych doświadczalnych uzyskano zbliżone 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.

Piśmiennictwo

1. *Eyring H.*: Viscosity, plasticity, and diffusion as examples of absolute reaction rates, *Journal of Chemical Physics* 1936, 4, 283-291
2. *Lerche D., Bäuml H., Kucera W., Meier W., Paulitschke M.*: Flow properties of blood and hemoreological methods of quantification, in: *Physical Characterization of Biological cells. Basic research and clinic relevance*. Ed. W. Scütt, H. Klinkmann, I. Lamprecht, T. Wilson, Verlag Gesundheit GmbH Berlin 1991, 189-214
3. *Lerche D., Koch B., Vlastos G.*: Flow behaviour of blood, *Rheology* 1993, 93, 105-112
4. *Marcinkowska-Gapińska A., Gapiński J., Elikowski W., Jaroszyk F., Kubisz L.*: Comparison of three rheological models of shear flow behavior studied on blood samples from post-infarction patients, *Med. Bio. Eng. Comput.* 2007, 45, 837-844
5. *Merrill E.W.*: Rheology of blood, *Physiological Reviews* 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. *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
8. *Quemada D.*: Blood rheology and its implication in flow of blood, w: *Arteries and arterial blood flow*, red. C.M. Rodkiewicz, Springer Verlag, Wien-New York 1983, 1-127
9. *Ree T., Eyring H.*: Theory of non-newtonian flow. I. Solid plastic system., *Journal of Applied Physics* 1955, 26, 793-809

Adres do korespondencji:

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

Leczenie chirurgiczne nadnamiotowych przerzutów do mózgu u ludzi starszych

Surgical treatment of the elderly patients with supratentorial brain metastases

Włodzimierz Liebert¹, Tomasz Blok², Piotr Czyżewski², Janusz Szymaś³, Bartosz Sokół¹

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

² z Oddziału Neurochirurgii Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego
im. J. Strusia w Poznaniu
kierownik: dr n. med. Sławomir Smół

³ z Katedry Patomorfologii Klinicznej UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Przerzuty do mózgu są częstym powikłaniem neurologicznym u dorosłych z chorobą nowotworową. Postępowanie w przerzutach do mózgu staje się ostatnio ważnym problemem klinicznym w związku z dłuższym okresem przeżycia, wynikającym z większej skuteczności w leczeniu choroby systemowej i zwiększeniem populacji ludzi powyżej 65 roku życia. Celem pracy była ocena wyników leczenia operacyjnego w tej grupie wiekowej. W doniesieniu autorzy przedstawiają analizę 96 chorych leczonych operacyjnie z powodu nadnamiotowych przerzutów do OUN w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM w Poznaniu w latach 1995-2009. W omawianej grupie (średnia wieku 68,73 lat) było 66 (69%) mężczyzn i 30 (31%) kobiet. Typ metachroniczny, współczesny i przedwczesny stwierdzono odpowiednio w 51%, 21% i 28% przypadków. Najczęściej objawem przerzutu były niedowład połowiczy u 66 (69%) i bóle głowy u 46 (48%) chorych. Wyniki leczenia w stopniu 4 i 5 w skali GOS uzyskano u 59 (61%) chorych. Śmiertelność okołoperacyjna wyniosła 6%.

Summary

Brain metastases are the common neurological complication of systemic cancer in adults. The management of patients with brain metastases has become more important recently because of the increase incidence of these tumors, prolonged survival times and increase

populations of patients age > 65 years. The aim of this study was to determine the results of surgical treatment in these group of age. The authors reviewed the records of 96 patients who underwent resection for supratentorial metastases to CNS in the Department of Neurosurgery and Neurotraumatology, University of Medical Sciences in Poznań between 1995-2009. There were 66 (69%) males and 30 (31%) females, mean age in this group 68,73 years. Metachronous, synchronous and precocious type of metastases were found in 51%, 21% and 28% respectively. The most frequent presenting signs and symptoms were hemiparesis in 66 (69%) and headache in 46 (48%) patients. The results of treatment according to GOS, score 5 and 4 were achieved in 59 (61%) cases. The operative mortality rate was 6%.

Słowa kluczowe: przerzuty do mózgu, leczenie operacyjne, starszy wiek

Key words: brain metastases, surgical treatment, older age

Wstęp

Przerzuty do mózgu stanowią od 20% do 40% guzów wewnątrzczaszkowych. Liczba rozpoznanych przerzutów czterokrotnie przewyższa liczbę pierwotnych nowotworów mózgowia (3, 5, 18). Wielu autorów podkreśla, że liczba chorych z przerzutem do mózgu będzie się zwiększać wraz z postępem w leczeniu ogniska pierwotnego,

wydłużeniem czasu przeżycia oraz wzrostem populacji ludzi starszych po 65 roku życia (2, 4, 6, 13). Obecnie w krajach rozwiniętych populacja ludzi powyżej 65 roku życia stanowi 14% (około 170 mln). Na podstawie przewidywanych zmian demograficznych szacuje się, że w roku 2030 będzie ich 20% - 23% (9). W Polsce populacja powyżej 65 r. ż. liczy obecnie około 4 750 000 osób (12%) i zgodnie z przyjętymi szacunkami w roku 2030 będzie liczyć 8 milionów (cyt. wg. 15). W pracach opublikowanych przez nas w 2002 (11) i 2009 (12) stwierdziliśmy, że przerzuty do mózgu najczęściej występują w 6 i 7 dekadzie życia. Zatem, można się spodziewać, że odpowiednio wzrośnie zapadalność na choroby nowotworowe i przerzuty do mózgu. Stąd istotne są pytania: czy starszy wiek związany jest z gorszą prognozą choroby i czy jest związek pomiędzy strategią leczenia a wiekiem chorych? W tym miejscu należy wspomnieć, że w 15% przypadków przerzuty do mózgu występują po 65 r.ż.,

a 50% - 60% nowotworów ujawnia się po 70 roku życia (4, 13). Przewidywane zmiany demograficzne i stawiane dziś pytania zainspirowały nas do analizy wyników leczenia operacyjnego u chorych po 65 r.ż.

Material

W latach 1995-2009 leczono operacyjnie w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii UM w Poznaniu 452 chorym z nadnamiotowym przerzutem do mózgu. Wśród nich wyodrębniono grupę 96 (21%) chorych w wieku powyżej 65 lat. Dane dotyczące chorych zostały uzyskane retrospektywnie z historii chorób i protokołów operacyjnych. W omawianej grupie (średnia wieku 68,73 lat) było 66 (69%) mężczyzn i 30 (31%) kobiet. Najliczniejszą grupę stanowili pacjenci w przedziale wieku 65-69 i 70-74 lat (tab. 1). Częstość występowania przerzutów u osób po 65 r. ż. w latach 1995 -2009 (średnia 21 przypadków rocznie) przedstawiono w tab. 2.

Tabela 1. Liczba chorych w przedziałach wieku

Przedział wieku (lata)	Liczba przypadków (n=96)	%
65-69	62	64
70-74	28	30
75-79	5	5
>80	1	1

Tabela 2. Liczba chorych > 65 roku życia w latach 1995-2009

lp	Rok	Przerzut	> 65	%
1	1995	21	6	28
2	1996	25	9	36
3	1997	30	5	17
4	1998	33	11	33
5	1999	35	11	31
6	2000	34	4	11
7	2001	29	8	42
8	2002	26	2	8
9	2003	12	4	33
10	2004	27	6	22
11	2005	32	6	19
12	2006	42	8	19
13	2007	36	8	22
14	2008	34	4	11
15	2009	36	4	11

Wyniki

Objawy przerzutów do mózgu u ludzi starszych nie różnią się od występujących w młodszych grupach wiekowych. W obrazie klinicznym dominował przebieg choroby z postępującym niedowładem połowicznym w 66 (68%) przypadkach. Bóle głowy były obecne u 46 (48%), zespół psychoorganiczny u 25 (26%) i napady padaczkowe, pierwszy objaw choroby u 16 (17%) chorych. Charakterystykę kliniczną pacjentów przedstawiono w tab. 3.

Typ różnoczesowy (metachroniczny) - przerzut pojawia się od dwóch miesięcy do kilku lat od rozpoznania

ogniska pierwotnego, obserwowano u 49 (51%) chorych. U 27 (28%) pacjentów był przerzut przedwczesny (ognisko pierwotne nieznane). Typ współczesowy (synchroniczny), ujawniający się w ciągu 60 dni od wykrycia choroby nowotworowej stwierdziliśmy u 20 (21%) pacjentów. Spośród 96 chorych rak płuca był dominującym źródłem przerzutu w 49 (51%) przypadkach, a w dalszej kolejności, znacznie rzadziej, czerniak, rak sutka i rak nerki. U 25 (25%) pacjentów nie stwierdzono ogniska pierwotnego (tab. 4). U 87 (91%) chorych guz usunięto całkowicie, częściowo u 7 (7%). Biopsję wykonano w 2 przypadkach. W okresie

Tabela 3. Objawy neurologiczne u chorych z przerzutem do mózgu

Objawy	L. przyp. n=96	Wartości procentowe
Niedowład połowiczny	66	68
Bóle głowy	46	48
Tarcza zastoinowa	21	22
Padaczka	16	17
Zaburzenia mowy	26	27
Zespół psychoorganiczny	25	26

Tabela 4. Lokalizacja ogniska pierwotnego

Ognisko pierwotne	Liczba przypadków n=96	Wartości procentowe
Płuca	49	51
Czerniak	5	6
Sutek	3	3
Nerka	5	5
Jelito	4	4
Krtąń	1	1
Macica	2	2
Tarczycza	1	1
Pęcherz moczowy	1	1
Źródło nieznane	25	25

Tabela 5. Wczesny wynik leczenia (GOS)

Punktacja	Ilość chorych n=96	%
5	21	22
4	38	39
3	28	30
2	3	3
1	6	6

okołooperacyjnym zmarło 6 (6,2%) chorych. Wczesny wynik leczenia w skali GOS przedstawiono w tab. 5. W tab. 6 przedstawiamy porównanie wczesnych wyników leczenia w skali Karnofsky'go pacjentów powyżej 65 roku życia z grupą chorych, średnia wieku poniżej 60 lat, analizowanych w pracy opublikowanej 2009 (11). Różnica wyników nie była znamienne statystycznie.

Omówienie

Przerzuty do mózgu są istotną przyczyną chorobowości i śmiertelności pacjentów z chorobą nowotworową. Skala problemu jest duża. W Stanach Zjednoczonych rocznie u 1,4 mln Amerykanów rozpoznaje się raka, a u 500 000 osób przerzuty do mózgu (8). Przerzuty do CUN są bezpośrednią przyczyną zgonów od 30% do 50% chorych na raka płuca (7, 10). Wobec przewidywanych zmian demograficznych, wzrostu populacji osób po 65 roku życia, konieczne wydaje się opracowanie strategii leczenia dla tej grupy chorych.

Liczba opcji terapeutycznych w leczeniu przerzutów do mózgu znaczenie powiększyła się w ostatnich dekadach i obecnie obejmuje cztery strategie: chirurgię, radioterapię stereotaktyczną (SRS), napromieniania całego mózgowia (WBRT) oraz różne warianty leczenia skojarzonego.

Wybór metody leczenia opiera się na indywidualnej ocenie czynników prognostycznych. W wielu doniesieniach wykazano następujące czynniki jako korzystne prognostycznie: wysoki > 70% stan sprawności w skali Karnofsky'ego (KPS), pojedyncze ognisko w dostępnej okolicy, brak przerzutów pozamózgowych, kontrolowany guz pierwotny, młodszy wiek (< 60-65 lat), typ histologiczny i okres pomiędzy diagnozą ogniska pierwotnego a rozpoznaniem przerzutu do mózgu (1, 3, 6, 7, 10). Punktem wyjścia do podjęcia decyzji o sposobie leczenia może być klasyfikacja Gaspara i wsp. (7). Gaspar i wsp. (7) wykorzystali bazę danych Onkologicznego Zespołu Badawczego Radioterapii (RTOG 1200 pacjentów) do przeprowadzenia częściowej analizy wstecznej (RPA-recursive-partitioning analysis). Na podstawie analizy jednoczynnikowej stan sprawności wg Karnofsky'ego był najważniejszym czynnikiem prognostycznym, a następnie stan choroby podstawowej, wiek i przerzuty pozaczaszkowe. Dokonana analiza stała się podstawą do wydzielenia 3 klas prognostycznych (tab. 7). Z piśmiennictwa wynika, że w ostatnich latach poszerzono wskazania do leczenia operacyjnego, postęp w technice operacyjnej i neuroanestezjologii przyczynił się do zmniejszenia śmiertelności od 3% do 5% (3, 11, 12). Niską śmiertelność okołoopera-

Tabela 6. Wczesny wynik leczenia w skali Karnofsky'ego

Punktacja	Ilość chorych n=416	%	Ilość chorych n=96	%
0	16	3,8	6	6
10-30	6	1,4	2	2
46-60	96	23,1	27	28
70-100	298	71,6	61	64

Tabela 7. Czynniki prognostyczne wg klas RPA

	Średni czas przeżycia (w miesiącach)
Klasa I RPA KPS > 70, wiek < 65, kontrolowany guz pierwotny, bez choroby pozaczaszkowej Pojedynczy przerzut Mnogie przerzuty	7,1 13,5 6,0
Klasa II RPA Niekontrolowany albo synchroniczny guz pierwotny, przerzuty pozamózgowe Pojedynczy przerzut Mnogie przerzuty	4,2 8,1 4,1
Klasa III RPA KPS < 70	2,3

cyjną (6%) stwierdziliśmy również w analizowanej przez nas grupie pacjentów powyżej 65 roku życia, podobnie jak Pirracchio i wsp. (16). W piśmiennictwie spotyka się pojedyncze prace dotyczące leczenia przerzutów do mózgu u ludzi starszych (9, 13). Przeważa opinia, że wiek powyżej 65 r. ż. jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym (7, 10, 14, 19). Inni autorzy (9, 17) stwierdzają, że stan funkcjonalny w skali KPS i pojedyncze ognisko, a nie wiek decydują o dobrym wyniku leczenia. Kim i wsp. (9) uważają, że wiek nie powinien decydować o podjęciu decyzji o leczeniu operacyjnym. To stwierdzenie jest szczególnie ważne wobec oczekiwanych zmian demograficznych i było dla nas podstawą do podjęcia decyzji o leczeniu operacyjnym. Całkowite usunięcie guza powoduje u większości pacjentów szybkie ustąpienie objawów nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, zmniejszenie ubytkowych objawów ogniskowych i pozwala na obniżenie dawek steroidów, co jest korzystne u ludzi starszych (1). W tab. 5 i 6 porównanie wyników leczenia operacyjnego pacjentów w dwóch grupach wiekowych < 65 i > 65 roku życia wskazuje na równie dobry wynik u ludzi starszych. Nowotwory płuc, sutka, skóry (czerniak) są najczęstszymi źródłami przerzutów do mózgu, co potwierdziło się również w naszym materiale (3).

Wnioski

1. Najczęściej przerzut do mózgu występuje w raku płuca.
2. Całkowite usunięcie guza jest możliwe w 90%.
3. Niska śmiertelność okołoperacyjna
4. Wiek nie powinien być kryterium dyskwalifikacji od leczenia operacyjnego.

Piśmiennictwo

1. *Al-Shamy G., Sawaya R.*: Management of brain metastases: the indispensable role of surgery. *J. Neurooncol.* 2009, 92, 275-282
2. *Arbit E., Wroński M.*: The treatment of brain metastases. *Neurosurgery Quarterly.* 1995, 5, 1-17
3. *Arnold S.M., Patchell R.A.*: Diagnosis and management of brain metastases. *Hematol. Oncol. North. Am.* 2001, 15, 1084-1107
4. *Avenin D., Selle F., Gligrov J. i wsp.*: Chemotherapy in the elderly: how and for whom. *Bull. Cancer.* 2008, 28, 95
5. *Aziz F., Telara S., Moseley H., Goodman C., Manthri P., Eljamel M.S.*: Photodynamic therapy adjuvant to surgery in metastatic carcinoma in brain. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2009, 6, 227-230
6. *Gandola L., Navarria P., Lombardini F.*: Treatment of single brain metastases. *Forum (Genova).* 2001, 11, 38-58
7. *Gaspar L., Scott C., Rotman M i wsp.*: Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in 3 radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997, 37, 745-751
8. *Kalkanis S.N., Kondziolka D., Gaspar L.E. i wsp.*: The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systemic review and evidence-based clinical practice guideline. *J. Neurooncol.* 2010, 1, 33-43
9. *Kim S.H., Weil R.J., Chao S.T., Toms S.A., Angelov L., Vogelbaum M.A., Suh J.H., Barnett G.H.*: Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases in older patients. *Cancer* 2008, 113, 834-840
10. *Lagerwaard F.J., Levendag P.C., Nowak P.J.C.M., i wsp.*: Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999, 43, 795-803
11. *Liebert W., Blok T., Czyżewski P., Szymaś J., Moskal J.*: Leczenie chirurgiczne nadnamiotowych przerzutów do mózgu. *Neuroskop.* 2009, 11, 5963
12. *Liebert W., Jankowski R., Czyżewski P., Blok T.*: Nadnamiotowe przerzuty do mózgu. *Neuroskop.* 2002, 1, 16-21
13. *Lutterbach J., Bartelt S., Momm F., Becker G., Frommhold H., Ostertag Ch.*: Is older age associated with a worse prognosis due to different patterns of care? A long-term study of 1346 patients with glioblastoma or brain metastases. *Cancer.* 2005, 103, 1234-1244
14. *Moazami N., Rice T.W., Rybicki L.A., Adelstein D.J., Murthy S.C., De Camp M.M., Barnett G.H., Chidel M.A., Blackstone E.H.*: Stage III non-small cell lung cancer and metachronous brain metastases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002, 124, 113-122
15. *Opala G.*: Postępowanie neurologiczne z chorymi w wieku podeszłym. *Neurologia praktyczna.* 2005, 5, 375-377
16. *Pirracchio R., Resche-Rigon M., Bresson D., Basta D., Welschilling S., Heyer L., Kechiche H., Madadaki C., Chollet A., Lukaszewicz A.C., Mezabaa A., George B., Payen D.*: One-year outcome after neurosurgery for intracranial tumor in elderly patients. *Neurosurg. Anesthesiol* 2010, 22, 342-346
17. *Schag C.C., Heinrich R.L., Ganz P.A.*: Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J. Clin. Oncol.* 1984, 2, 187-193
18. *Schoggl A., Kitz K., Reddy M., Wolfberger S., Schneider B., Dieckmann K., Ungersbock K.*: Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases. *Acta Neurochir (Wien).* 2000, 142, 621-626
19. *White K.T., Fleming T.R., Laws E.R. Jr.*: Single metastasis to the brain. Surgical treatment in 122 consecutive patients. *Mayo Clin. Proc.* 1981, 56, 424-428

Adres do korespondencji:

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

Hemoreologia wybranych stanów klinicznych

Hemorheology of chosen clinical status

Piotr Kowal, Anna Marcinkowska-Gapińska

*z Pracowni Reologicznej Katedry Neurologii UM
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik Pracowni Reologicznej: prof. UM Piotr Kowal
kierownik Katedry: prof. dr Wojciech Kozubski*

Streszczenie

Hemoreologia zajmuje się badaniami lepkości krwi. Determinantami lepkości krwi są: lepkość osocza, hematokryt, odkształcalność krwinek czerwonych oraz agregacja erytrocytów. Lepkość krwi i osocza podlegają bezpośredniej regulacji przez organizm. W badaniach hemoreologicznych wykorzystuje się modele biologiczne naturalne (związane z określoną patologią organizmu ludzkiego) oraz sztuczne (w których dokonujemy określonych zmian części składowych krwi i obserwujemy ich wpływ na właściwości hemoreologiczne - są to przede wszystkim modele terapeutyczne). W pracy omówiono zmiany hemoreologiczne w poszczególnych modelach biologicznych.

Summary

Hemorheology deals with blood viscosity examination. There are following blood viscosity determinants: plasma viscosity, haematocrit, red cell deformability and erythrocytes aggregation. Plasma viscosity and haematocrit are regulated directly by the body. In hemorheological studies the biological models are used: natural (connected with a certain pathology of human being) and artificial ones (when changes of blood constituents are done and we may observe their influence on hemorheological properties-therapeutic models). In the work the hemorheological changes observed in several biological models were described.

Słowa kluczowe: modele biologiczne, hemoreologia, lepkość krwi

Key words: biological models, hemorheology, blood viscosity

Hemoreologia bada właściwości fizyczne krwi, których bezpośrednim egzemplifikatorem jest lepkość krwi. Determinantami lepkości krwi są: lepkość osocza, hematokryt, odkształcalność krwinek czerwonych oraz

agregacja erytrocytów. Lepkość krwi i osocza podlega bezpośredniej regulacji przez organizm. Krew jest zawiesiną elementów morfotycznych krwi (erytrocyty, leukocyty, płytki krwi) w osoczu i jej lepkość zależna jest od prędkości ścinania. Osocze jest płynem newtonowskim, którego lepkość nie zależy od prędkości ścinania. Lepkość osocza uwarunkowana jest obecnością w nim białek wysokocząsteczkowych takich jak fibrynogen, immunoglobuliny czy lipoproteiny.

Badania hemoreologiczne wykonuje się w warunkach „in vitro”. Pomiar lepkości krwi pełnej przeprowadza się z wykorzystaniem reometrów kapilarnych lub oscylacyjno-rotacyjnych, podobnie jak pomiar lepkości osocza. Zdolność erytrocytów do agregacji określa się w agregometrach, działających na zasadzie pomiaru natężenia światła rozproszonego, zależnego od wielkości agregatów. Zdolność erytrocytów do deformacji i orientacji (odkształcalność) bada się mierząc czas przepływu przez kapilary lub określa się przy wykorzystaniu promieni laserowych. Matematyczna analiza krzywych przepływu z wykorzystaniem modeli reologicznych daje możliwość oszacowania zdolności krwinek czerwonych do agregacji i deformacji w przypadku wykorzystania jedynie wyników pomiarów lepkościowych (8). Szczególna rola przypada badaniom mechanizmów przepływu krwi w mikrokrażeniu (9).

Przepływ krwi w naczyniach określa prawo Hagen-Poiseuille'a

$$\Phi_V = \frac{\pi r^4 \Delta p}{8 \eta l} \quad (1)$$

gdzie V jest proporcjonalny do wewnątrznaczyniowego gradientu ciśnienia (Δp) i do czwartej potęgi promienia naczynia (r) a odwrotnie proporcjonalny do lepkości krwi (η) i długości naczynia (l).

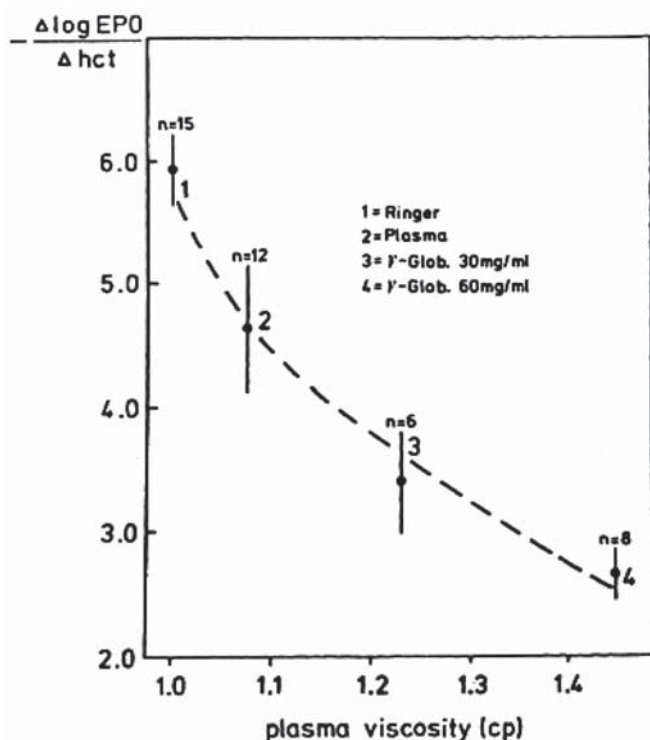
Właściwości fizyczne krwi podlegają mechanizmom autoregulacyjnym, wpływającym na wartość lepkości krwi, słabo dotychczas poznanym, a które znajdują podstawy w biologii molekularnej (ekspresja genów).

W badaniach reologicznych często wykonuje się pomiary przy wykorzystaniu modeli biologicznych.

W pracy wprowadzono pojęcie modelu biologicznego dla określonego stanu klinicznego charakteryzującego się sprecyzowanymi kryteriami symptomatologicznymi (w przypadku chorób) lub jatrogennym efektem hemoreologicznym (w przypadku metod terapeutycznych). Modele biologiczne stanowią dobre odzwierciedlenie zmian właściwości fizykochemicznych krwi, które obserwuje się w organizmach żywych. Dokonano także podziału takich modeli biologicznych na:

- modele naturalne (związane z określoną patologią organizmu ludzkiego)
- modele sztuczne (w których dokonujemy określonych zmian części składowych krwi i obserwujemy ich wpływ na właściwości hemoreologiczne - najczęściej są to modele terapeutyczne).

Do modeli naturalnych można zaliczyć: szpiczak mnogi, chorobę Waldenstroma, zespół nerczycowy, czerwienicę prawdziwą, udar niedokrwienny mózgu, pacjentów z niemymi klinicznie ogniskami niedokrwienia mózgu, pacjenci z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym. Z kolei do modeli sztucznych należą określone metody terapeutyczne: wlewy dożylnie gammaglobulin, system HELP (heparyn extracorporeal LDL precipitation), klasyczna plazmafereza czy hemodilucja.



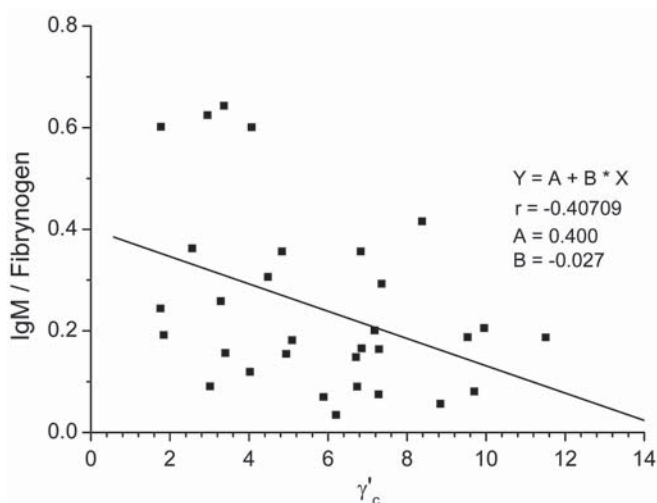
Rycina 1. Zależność stężenia EPO od lepkości osocza.

Każdy z wyżej wymienionych modeli wymaga omówienia pod kątem zmian hemoreologicznych jakie w nim występują:

1. pacjenci z monoklonalnymi paraproteinemiami (choroba Waldenstroma i szpiczak mnogi) - u chorych tych obserwuje się wzrost lepkości krwi jako rezultat podwyższonej lepkości osocza co z kolei jest wynikiem nadmiernego stężenia białek monoklonalnych. Organizm ludzki reguluje te zaburzenia reologiczne poprzez obniżoną syntezę innych immunoglobulin oraz erytropoetyny (EPO). Wykazano odwrotną relację między lepkością osocza a EPO (12) (ryc. 1).
2. pacjenci z zespołem nerczycowym, u których występuje obniżenie stężenia białek osoczowych, przede wszystkim albumin. Albuminy charakteryzują się niskim ciężarem cząsteczkowym, ale ich wpływ na lepkość osocza uwarunkowany jest dużym stężeniem tych białek w osoczu. Odpowiedzią regulacyjną organizmu ludzkiego na utratę albumin jest wzmożona synteza fibrynogenu i innych makroglobulin. W zespole nerczycowym stwierdza się także zwiększone stężenie lipidów w osoczu, co z kolei jest regulowane odwrotną relacją z lepkością osocza (10).
3. pacjenci z czerwienicą prawdziwą wykazują podwyższoną lepkość krwi na skutek wysokiego hematokrytu. U chorych tych stwierdza się także podwyższenie lepkości osocza, co wpływa na obniżenie stężenia EPO. Niekorzystnymi zjawiskami hemoreologicznymi w tej patologii są również obniżenie elastyczności erytrocytów oraz wzmożona agregacja krwinek czerwonych.
4. pacjenci z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu charakteryzują się podwyższoną lepkością krwi wynikającą ze wzrostu lepkości osocza (podwyższone stężenie fibrynogenu), a także wzmożoną agregacją erytrocytów i upośledzoną odkształcalnością krwinek czerwonych. Z kolei chorzy po przebytych epizodach niedokrwienia mózgu (kilka miesięcy od wystąpienia objawów udaru niedokrwiennego) nie wykazują podwyższonej lepkości krwi mimo podwyższonej lepkości osocza, co jest wynikiem poprawy elastyczności krwinek czerwonych. Wykazano odwrotną korelację lepkości osocza i odkształcalności erytrocytów w tej grupie chorych (3).
5. u pacjentów z cukrzycą wykazuje się podwyższoną lepkość osocza co powoduje wzrost lepkości krwi. W tej grupie chorych stwierdza się także wzmożoną agregację erytrocytów oraz upośledzoną odkształcalność krwinek czerwonych. Czynniki hemoreologiczne odgrywają prawdopodobnie istotną rolę w powstawaniu mikroangiopatii cukrzycowej (1).
6. u chorych z nadciśnieniem tętniczym wzrost lepkości krwi wynika z podwyższonego hematokrytu i upośledzonej elastyczności krwinek czerwonych.

Wykazano u pacjentów z udarem niedokrwiennym obciążonych nadciśnieniem tętniczym zmniejszony udział cząsteczek fibrynogenu w tworzeniu połączeń międzyerytrocytarnych (2).

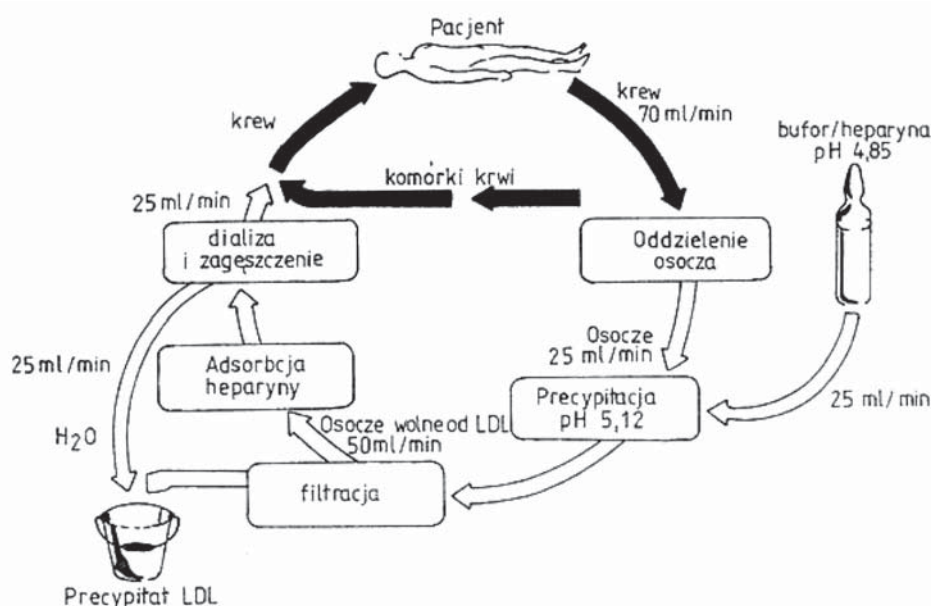
7. grupa pacjentów z niemymi klinicznie ogniskami niedokrwiennymi mózgu nie wykazuje podwyższonej lepkości krwi ani lepkości osocza, występuje tu natomiast lepsza odkształcalność krwinek czerwonych, co prawdopodobnie należy wiązać z mechanizmem autoregulacyjnym (5). U tych chorych wykazano istnienie negatywnego sprzężenia zwrotnego między wskaźnikiem IgM/Fibrynogen a agregacją erytrocytów, co sugeruje opozycyjne działanie tych białek w zjawisku agregacji krwinek czerwonych (ryc. 2).



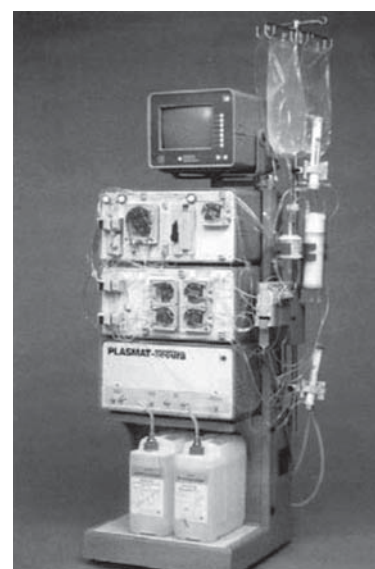
Rycina 2. Zależność między wskaźnikiem IgM/fibrynogen a agregacją erytrocytów.

Z kolei spośród modeli sztucznych (terapeutycznych) szczególnej uwagi wymagają:

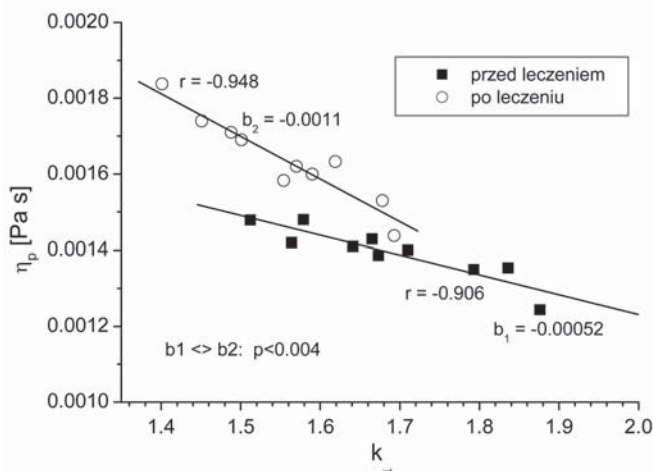
1. system HELP (Heparyn Extracorporeal LDL Precipitation System), który polega na eliminacji z osocza, przy użyciu odpowiednich filtrów, określonych składników białkowych i lipidowych, co pozwala na poprawę profilu hemoreologicznego w zakresie wszystkich parametrów (lepkości krwi, lepkości osocza, agregacyjności erytrocytów i odkształcalności krwinek czerwonych) (11) (ryc. 3 i 4).
2. plazmafereza klasyczna jest metodą polegającą na usuwaniu części osocza z organizmu ludzkiego i zastępowaniu go poprzez wlewy albumin i innych płynów krwiozastępczych. W ten sposób uzyskuje się obniżenie lepkości osocza i poprzez to również lepkości krwi (głównie w zakresie niskich prędkości ścinania) i obniżenie agregacyjności krwinek czerwonych (4). Efekt hemoreologiczny jest więc zbliżony do tego, który obserwuje się przy zastosowaniu systemu HELP.
3. pacjenci leczeni dożylnymi wlewami gammaglobulin. W wyniku takiej terapii dochodzi do podwyższenia lepkości osocza, ale obserwuje się także poprawę elastyczności krwinek czerwonych, co przeciwdziała wzrostowi lepkości krwi, a w zakresie niskich prędkości ścinania nawet obniżenia względnej lepkości krwi (6) (ryc. 5).
4. hemodilucja jest metodą terapii polegającą na wlewach dożylnych płynów wysokoosmotycznych, które zwiększają objętość krwi prowadząc do spadku hematokrytu, a co za tym idzie również obniżenia lepkości krwi. Przy zastosowaniu skrobi hydroksyetylowanej



Rycina 3. Schemat ideowy systemu HELP.



Rycina 4. Zdjęcie aparatu Plasmat Secura.



Rycina 5. Zależność między lepkością osocza a odkształcalnością krwinek czerwonych.

(HES) uzyskuje się także obniżenie lepkości osocza (ze względu na niski ciężar cząsteczkowy) oraz korzystny wpływ na agregacyjność krwinek czerwonych, ponadto efekt rozcieńczenia trwa najdłużej (7). Z kolei dextran niskocząsteczkowy nie daje tak korzystnego efektu hemoreologicznego, a wręcz ma działanie proagregacyjne (7).

Przedstawione powyżej zagadnienia dowodzą dużego znaczenia badań reologicznych w praktyce klinicznej, ponieważ pozwalają ocenić rolę właściwości fizykochemicznych krwi w zaburzeniach krążenia, przede wszystkim w mikrokrążeniu.

Piśmiennictwo

1. Cho Y.I., Money M.P., Cho D.J.: Hemorheological disorders in diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2008, 2, nr 6, 1130-1238
2. Kowal P.: Arterial hypertension decreases fibrinogen molecules contribution to the inter-red cells connections in stroke patients. *Clin Hemorheol Microcir* 1999, 21, 321-324

3. Kowal P., Marcinkowska-Gapińska A.: Hemorheological changes dependent on the time from the onset of ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2007, 258, 132-136
4. Kowal P., Marcinkowska-Gapińska A., Kędzierski A., Siemieniak I., Czekalski S., Kozubski W.: Wpływ plazmaferezy klasycznej na profil hemoreologiczny u pacjentów z chorobami układu nerwowego. Badanie pilotażowe. *Neuroskop* 2009, 11, 34-36
5. Kowal P., Siemieniak I., Marcinkowska-Gapińska A.: Próba oceny zmian hemoreologicznych w grupie pacjentów z niemymi klinicznie ogniskami niedokrwienia mózgu. *Neuroskop* 2009, 11, 41-43
6. Kowal P., Zmysłony A.: Hemorheological changes after intravenous gammaglobulin administration in patients with neurological disorders. *Clin Hemorheol Microcir* 2008, 40, 229-234
7. Marcinkowska-Gapińska A., Kowal P., Chalupka Z.: The changes of low-shear-rate hemorheological properties depending on the fluid used for transfusion. *Clin Hemorheol Microcir* 2002, 27, 171-176
8. Marcinkowska-Gapińska A., Kowal P.: Comparative analysis of chosen hemorheological methods in a group of stroke patients. *Clin Hemorheol Microcir* 2009, 41, 27-33
9. Pries A.R., Secomb T.W.: Rheology of the microcirculation. *Clin Hemorheol Microcir* 2003, 29, 143-148
10. Reinhart W.H.: Molecular biology and self-regulatory mechanisms of blood viscosity: A review. *Biorheology* 2000, 38, s. 203-212
11. Seidel D.: The HELP system: an efficient and safe method of plasmapheresis in the treatment of severe hypercholesterolemia. *Ther Umsch* 1990, 47, 514-519
12. Singh A., Eckardt K.V., Zimmermann A., Gotz K.H., Hamann M., Ratcliffe P.J., Kurtz A., Reinhart W.H.: Increased plasma viscosity as a reason for inappropriate erythropoietin formation. *J Clin Invest* 1993, 91, 251-256

Adres do korespondencji:

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

Przydatność wybranych skali klinimetrycznych w prognozowaniu ryzyka zgonu w przebiegu udar niedokrwienno mózgu

Usefulness of some clinical stroke scales in mortality risk's prognosis in ischemic stroke

Agnieszka Hellmann¹, Andrzej Tukiendorf², Radosław Kaźmierski¹

¹ z Kliniki Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: dr hab. med. Radosław Kaźmierski

² z Politechniki Opolskiej, ul. Prószkowska 76, 45-758 Opole
i Cardiff Research Consortium - Capita Health Division,
Eastgate House, 35-43 Newport Road, Cardiff, CF24 0AB, U.K

Streszczenie

Skale klinimetryczne stosowane w ostrym okresie udaru niedokrwienno mózgu (UNM) pozwalają na ustalenie rokowania dotyczącego funkcjonowania i ryzyka zgonu chorego po wystąpieniu choroby. Celem niniejszej pracy jest porównanie zdolności prognostycznych trzech skal najczęściej stosowanych przy przyjęciu do oddziału w zakresie oceny ryzyka zgonu w okresie do 360 dni po przebytych UNM.

W badaniu wzięło udział kolejnych 184 chorych z UNM (w tym 103 mężczyzn - 56%). Przy przyjęciu do szpitala stan neurologiczny oceniono za pomocą skali Narodowego Instytutu Zdrowia (NIHSS), jej zmodyfikowanej wersji (mNIHSS) oraz Skali Śpiączki Glasgow (GCS). Stan zdrowia pacjentów określano w 30, 90, 180 i 360 dniu po wystąpieniu objawów udaru za pomocą standaryzowanego wywiadu telefonicznego. Do obliczania ryzyka zgonu pacjentów zastosowano model proporcjonalnego ryzyka Coxa.

W badaniach stwierdzono istotne statystycznie korelacje pomiędzy punktacją w skalach klinimetrycznych: NIHSS, mNIHSS oraz Glasgow w momencie przyjęcia, z ryzykiem zgonu pacjentów. Wartość prognostyczną skal klinimetrycznych w stosunku do ryzyka zgonu po UNM wyrażono zmiennością procentową. Stwierdzono, że wzrost wartości skali NIHSS o 1% koreluje ze wzrostem ryzyka zgonu o 5%, natomiast w przypadku mNIHSS i GCS o 4%. Odnosi się to zarówno do pacjentów w stanie skrajnie ciężkim przy przyjęciu, jak i do pacjentów bez istotnych lub z minimalnymi objawami ogniskowymi stwierdzanymi w chwili przyjęcia do szpitala.

Wszystkie badane skale wykazują wysokie zdolności predykcyjne dla wystąpienia zgonu po UNM, jednak najwyższą posiada NIHSS, a następnie mNIHSS i GCS. Jednak, ze względu na niewielkie różnice bezwzględne pomiędzy zdolnością prognostyczną poszczególnych skal, łatwa w zastosowaniu praktycznym skala Glasgow może być wykorzystywana przez personel paramedyczny przy zachowaniu relatywnie wysokiej wiarygodności prognostycznej.

Summary

The clinical stroke scales used in acute phase of ischemic stroke could be useful in predicting a functional post-stroke outcome or a risk of a post-stroke mortality. The aim of the study is to compare prognostic possibilities between three scales which are most widely used at the time of admission to Stroke Unit to assess the patient's mortality risk within the 360-day post-stroke follow-up.

The study included 184 consecutive patients (of whom 103 were males - 56%) with an acute ischemic stroke. National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), modified NIHSS (mNIHSS) and Glasgow Coma Scale (GCS) were used to assess clinical state. The follow-up examination was performed 30, 90, 180 and 360 days after the stroke onset by means of a standardized telephone protocol. The Cox proportional hazard model was used to determine the patients' mortality risk.

The investigation showed a considerable statistical correlation between scores determined at admission to hospital on clinical stroke scales (NIHSS, mNIHSS and

Glasgow) and the patients' mortality risk. The prognostic value of the clinical stroke scales in relation to mortality risk in a patient after acute ischemic stroke was expressed as percentage variation. It has been found that an increase of 1% on NIHSS correlates with a mortality risk increase of 5%, while an increase of 1% on mNIHSS and GCS correlates with a mortality risk increase of 4%. This applies both to the patients in extremely acute condition at admission and to the patients without considerable focal lesions or with minimal focal lesions found at the moment of admission to hospital.

Each of the investigated scales demonstrated to have predictive value in risk assessment for death after ischemic stroke, the NIHSS showed the highest accuracy. Because we found relatively low absolute differences between the prognostic power of the investigated scales we conclude that also easy-to-perform GCS, which can be used even by paramedics, showed reliable prognostic value.

Słowa kluczowe: udar niedokrwienny mózgu, kliniczne skale punktowe, rokowanie, śmiertelność w udarze, regresja Coxa

Key words: ischemic stroke, clinical score scales, prognosis, stroke mortality, Cox regression

Wstęp

Ocena stanu klinicznego pacjenta kierowanego do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego (SOR) z podejrzeniem udaru niedokrwiennego mózgu (UNM) obejmuje wywiad, badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne i neuroobrazowe. Chory z UNM oceniany jest również za pomocą punktowych skal klinimetrycznych, które pozwalają, do pewnego stopnia, w zobiektywizowany sposób ustalić stan neurologiczny. Skale te są także narzędziami pozwalającymi na wstępne ustalenie rokowania odnośnie funkcjonowania chorego po ostrym okresie UNM oraz ryzyka wystąpienia zgonu (12, 27, 28). Ma to tym większe znaczenie, że udar mózgu jest drugą lub trzecią co do częstości przyczyną zgonu po chorobach sercowo-naczyniowych i nowotworach w krajach uprzemysłowionych (5). Skale klinimetryczne mogą także wchodzić w skład złożonych modeli predykcyjnych (13, 14). Skala, która wykazuje najsilniejsze zdolności prognostyczne, może podnieść wiarygodność złożonych modeli predykcyjnych. Modele takie - pozwalające na symulację przebiegu choroby w przypadku różnych strategii diagnostycznych i terapeutycznych - stosowane są w komputerowych systemach wspomagania decyzji (ang. computer-aided decision support systems) (12, 13). W praktyce klinicznej istotna jest także powtarzalność, łatwość interpretacji, szybkość wykonania, czułość i swoistość skali (1, 6, 12, 16).

W modelach prognostycznych o szerszych zastosowaniach preferowane są skale mniej złożone i proste

w wykonaniu, co pozwala na wykorzystanie danej skali w SOR nie tylko przez neurologów, ale także przez lekarzy innych specjalności, ratowników medycznych i pielęgniarki. Natomiast systemy przeznaczone dla ośrodków specjalistycznych mogą stosować skale bardziej złożone wymagające większego doświadczenia w zakresie danej dziedziny ale też o potencjalnie lepszych właściwościach prognostycznych.

Dlatego istotnym wydaje się podjęcie próby oceny właściwości prognostycznych zróżnicowanych skal, poczynawszy od wymagających umiejętności badania neurologicznego jak National Institutes of Health Stroke Scale, a skończywszy na skali używanej także przez pracowników paramedycznych jak Glasgow Coma Scale.

Biorąc powyższe pod uwagę - celem pracy jest porównanie zdolności prognostycznych trzech najczęściej stosowanych skal udarowych: skali Narodowego Instytutu Zdrowia (NIHSS), jej zmodyfikowanej wersji (mNIHSS) oraz Skali Śpiączki Glasgow (GCS) stosowanych przy przyjęciu na Oddział Neurologiczny w odniesieniu do oceny ryzyka zgonu pacjentów w okresie do 360 dni po przebytych UNM.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ponadto każdy chory wyraził indywidualną pisemną zgodę na udział w badaniu.

Metodyka

Do badania zakwalifikowano chorych przyjętych kolejno do Szpitala Wojewódzkiego ul. Juraszów w Poznaniu z rozpoznaniem UNM na Oddział Neurologiczny oraz Oddział Intensywnej Opieki Medycznej w okresie: od grudnia 2006 r. do września 2007 r.

Udar niedokrwienny rozpoznano na podstawie objawów klinicznych spełniających kryteria rozpoznania udaru mózgu wg WHO (24) oraz potwierdzono badaniem tomografii komputerowej głowy. Wykluczono pacjentów z przemijającym niedokrwieniem mózgu oraz aktywną chorobą nowotworową. Badana grupa obejmowała 184 chorych, w tym 103 mężczyzn (55,98%). Średnia wieku: $67,36 \pm 12,61$, mediana czasu od początku objawów udaru do przyjęcia do szpitala wynosiła 8,7 godziny. Przy przyjęciu do SOR stan neurologiczny każdego chorego oceniono przy pomocy NIHSS, mNIHSS, GCS; przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe, w tym: pomiar temperatury, ciśnienia tętniczego, tętna oraz wykonano badania laboratoryjne: badania morfologii krwi, stężenie glukozy, elektrolitów, mocznika, kreatyniny w surowicy i fibrynogenu w osoczu.

W 7 dniu po wystąpieniu objawów udarowych oceniano stan chorego za pomocą skal NIHSS i mNIHSS a w 30, 90, 180 i 360 dniu po wystąpieniu objawów udarowych określono stan sprawności pacjenta w skali

Barthel lub uzyskiwano informacje o zgonie chorego. W tym celu kontaktowano się telefonicznie z pacjentem lub jego opiekunem i zbierano standaryzowany wywiad telefoniczny.

Analiza statystyczna

Do wyznaczania ryzyka przedwczesnego zgonu pacjentów zastosowano model proporcjonalnego ryzyka Coxa (3). W modelu założono funkcję przeżycia (hazardu) pacjentów w czasie, która jest gęstością rozkładu prawdopodobieństwa czasu przeżycia (śledzenia) chorego. Funkcję tę można interpretować jako chwilowy wskaźnik ryzyka zgonu z powodu określonej przyczyny w momencie t . W myśl definicji przeżycie (śledzenie) pacjenta w chwili t jest prawdopodobieństwem, że pacjent żyje przez okres dłuższy niż t (22). Model pozwala na szacowanie ryzyka względnego (zamiennie: stopy hazardu), które oznacza krotność ryzyka zgonu pacjenta z powodu określonej przyczyny (UNM) w danej podgrupie (na danym poziomie, przy określonym stężeniu itd.), w stosunku do innej podgrupy uznanej za referencyjną (na innym poziomie, przy innym stężeniu itd.) (26). Obliczenia statystyczne przeprowadzono w platformie R (R version 2.11.1, [http://www.r-project.org/](http://www.r-project.org/http://www.r-project.org/)) (25).

Wyniki

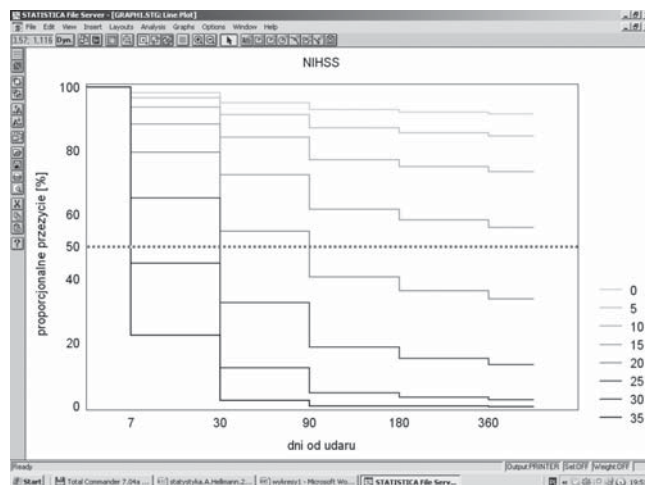
W badaniach stwierdzono istotne statystycznie korelacje pomiędzy punktacją skal klinimetrycznych: NIHSS, mNIHSS oraz Glasgow w momencie przyjęcia, a ryzykiem zgonu pacjentów po przebytych UNM (tab. 1).

Wyniki zestawione w tab. 1. informują, że z każdym wzrostem poziomu wartości na skali klinimetrycznej NIHSS o jednostkę, ryzyko zgonu pacjentów zwiększa się średnio o: $(1,13 - 1) * 100\% = 13\%$. W przypadku różnicy pomiędzy dwoma pacjentami o 2 jednostki na skali NIHSS, ryzyko zgonu pacjenta z wartością NIHSS wyższą o 2 jednostki wzrośnie średnio do: $[(1,13)^2 - 1] * 100\% = 28\%$. Analogiczne wnioskowanie przeprowadzono dla pozostałych skal.

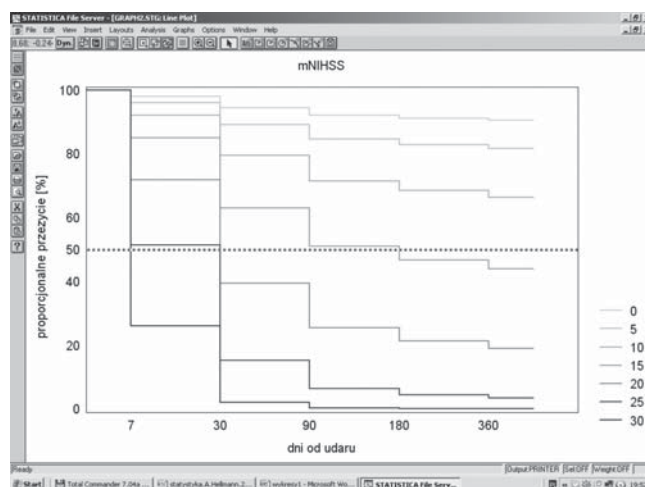
Zależność proporcjonalnego przeżycia pacjentów od czasu wystąpienia UNM dla wybranych wartości na skalach NIHSS, mNIHSS oraz GCS przedstawiono w kolejności na ryc. 1, 2 i 3.

Krzywe proporcjonalnego przeżycia przedstawione na ryc. 1, 2 i 3 pozwalają na stwierdzenie, że istnieje

silna zależność pomiędzy wyjściową wartością oceny punktowej stanu klinicznego w poszczególnych skalach z szansą przeżycia we wszystkich obserwowanych punktach czasowych (7, 30, 90, 180 i 360 dni). We wszystkich



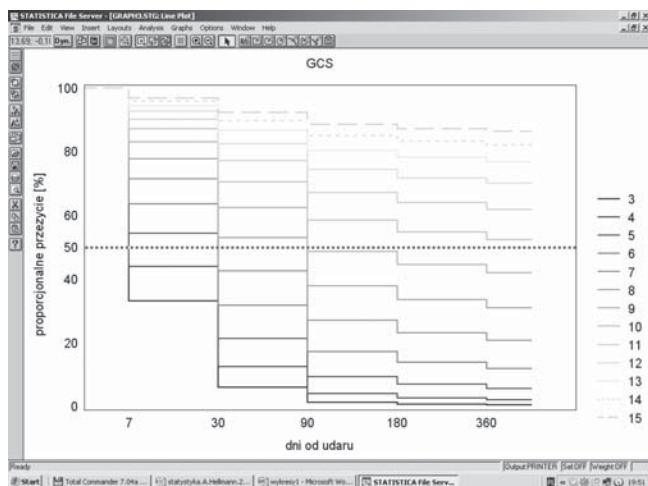
Rycina 1. Proporcjonalne przeżycia dla NIHSS w zależności od uzyskanej punktacji w chwili przyjęcia do szpitala. Po prawej stronie podano punktacje w NIHSS od 0 (bez zmian ogniskowych) do 35 (stan ciężki).



Rycina 2. Proporcjonalne przeżycia dla mNIHSS w zależności od uzyskanej punktacji w chwili przyjęcia do szpitala. Po prawej stronie podano punktacje w mNIHSS od 0 (bez zmian ogniskowych) do 30 (stan ciężki).

Tabela 1. Analiza przeżycia Coxa (dane surowe)

skala	współczynnik regresji	błąd stand.	stopa hazardu	wartość p	liczba obserwacji
NIHSS	0,125	0,0152	1,13	<0,0001	158
mNIHSS	0,14	0,0188	1,15	<0,0001	159
GCS	-0,297	0,0389	0,743	<0,0001	162



Rycina 3. Proporcjonalne przeżycia dla GCS w zależności od uzyskanej punktacji w chwili przyjęcia do szpitala. Po prawej stronie podano punktację w GCS od 15 (wynik prawidłowy) do 3 (stan skrajnie ciężki).

badanych skalach stwierdzono zależność pomiędzy cięższym stanem klinicznym przy przyjęciu do szpitala, a gorszym rokowaniem.

Można także stwierdzić, że ryzyko zgonu chorego z UNM przekraczające 50% w ciągu roku obserwacji jest najbardziej prawdopodobne dla osób, które uzyskały przy przyjęciu do szpitala punktację: dla NIHSS > 20 punktów (pkt), dla mNIHSS > 15 pkt, a dla GCS < 9 pkt.

„Moc” prognostyczną skal klinimetrycznych w stosunku do ryzyka zgonu po UNM wyrażono zmiennością procentową (od 0% - najłagodniejsze zmiany do 100% - najcięższe zmiany) i określono przy pomocy modelu Coxa. Wyniki analizy dla danych znormalizowanych zestawiono w tab. 2.

Zebrane w tab. 2 stopy hazardu wskazują na podobną korelację pomiędzy przyrostem zmian procentowych skal klinimetrycznych z ryzykiem przedwczesnego zgonu pacjentów z powodu UNM, niemniej najsilniejszą korelację stwierdzono w przypadku NIHSS. I tak dla NIHSS można stwierdzić, że każdy przyrost „mocy” prognostycznej (różnica punktacji) tej skali o 1% w kierunku od zmian najłagodniejszych do zmian najcięższych powoduje wzrost ryzyka śmierci pacjentów po przebytych UNM średnio o 5%; a różnica np. o 2% na „mocy” skali

przyczyni się do wzrostu ryzyka zgonu o: $[(1,05)^2 - 1] \cdot 100\% = 10\%$.

Natomiast, dla mNIHSS i GCS stwierdzono, że różnica 1% w zakresie punktacji skali związana jest ze wzrostem ryzyka zgonu o 4%.

Przedstawiając proporcjonalne przeżycia dla badanych skal na przykładzie wartości 0 punktów (pkt) w skali NIHSS i mNIHSS oraz 15 pkt dla GCS (czyli dla osób bez uchwytynych w badaniu odchyień od stanu prawidłowego) szansa przeżycia pacjenta wynosi odpowiednio 98%, 98% i 96% dla 7 dnia po UNM oraz 91%, 90% i 86% dla 360 dnia po UNM.

Natomiast dla skrajnie ciężkiego stanu chorego z UNM, czyli dla najwyższych punktacji uzyskanych w tym badaniu tj. dla NIHSS = 35 pkt, mNIHSS = 30 pkt, GCS = 3 pkt, szansa przeżycia wynosi dla 7 dnia odpowiednio 22%, 26% i 33%, natomiast dla 360 dnia już tylko 0,08%, 0,1 % i 1,4%.

Jak widać w naszym badaniu najniższa punktacja NIHSS (chorzy bez silnie wyrażonych objawów) była najmocniej związana z małym ryzykiem zgonu, a najwyższa punktacja (stan ciężki) z wysokim ryzykiem zgonu, wartości prognostyczne dla punktacji skrajnych (bardzo dobry stan chorego lub bardzo ciężki stan) - korelowały najlepiej w przypadku NIHSS, a następnie mNIHSS i GCS.

Omówienie

Punktowe skale klinimetryczne oceniają stan kliniczny chorego z UNM w ostrym okresie choroby. Mają także zastosowanie dla oceny skutków UNM i funkcjonowania chorego po UNM oraz jakości życia w kontekście psychospołecznym, emocjonalnym, ruchowym, funkcji poznawczych (4, 7, 8, 11). Wśród skal z pierwszej grupy najszerzej stosowaną obecnie skalą zarówno w SOR, jak i w wieloośrodkowych badaniach klinicznych jest NIHSS, która to skala pozwala na wiarygodne określenie zarówno stopnia uszkodzenia układu nerwowego, jak i pomaga prognozować dalszy przebieg choroby - prawdopodobieństwo zgonu lub inwalidztwa (3, 10, 23). Skala ta jest w tworzeniu modeli predykcyjnych (9, 15).

Zmodyfikowana NIHSS to w założeniu uproszczona i bardziej wiarygodna wersja pierwotnej skali. Usunięto z niej ocenę ataksji, niedowładu nerwu twarzonego,

Tabela 2. Analiza przeżycia Coxa (dane znormalizowane)

skala	współczynnik regresji	błąd stand.	stopa hazardu	wartość p
NIHSS	0,0526	0,00639	1,05	<0,0001
mNIHSS	0,0435	0,00584	1,04	<0,0001
GCS	0,0357	0,00467	1,04	<0,0001

dyzartrii, uproszczono ocenę połowicznych zaburzeń czucia z powodu niskiej zgodności wyników między badaczami (ang. i-rater variability) oraz pominięto ocenę poziomu przytomności uznając ten wskaźnik za mniej istotny mimo dobrej zgodności wyników (21). Większość danych przemawia jednak za tym, że zaburzenia świadomości w ostrym okresie UNM okazują się być kluczowe w przewidywaniu stanu pacjenta po UNM, w tym zgonu (12, 18). Potwierdzają to wyniki naszej pracy, gdyż wykazano nawet nieznacznie słabsze zdolności prognostyczne mNIHSS w porównaniu do NIHSS.

Najbardziej rozpowszechnioną skalą do oceny głębokości zaburzeń przytomności jest GCS. Przez niektórych badaczy krytykowana jest jednak za brak oceny odruchów pniowych (punktacja dotycząca reakcji otwierania oczu nie jest wystarczająca do oceny układu aktywującego pnia mózgu), małą przydatność u chorych z afazją, zainfibrowanych lub głuchych (18, 19).

Wyniki uzyskane w niniejszym badaniu wskazują, że wszystkie badane skale wykazują zdolności prognostyczne dla wystąpienia zgonu, jednak największa moc predykcyjna cechuje skalę NIHSS dla której stopa hazardu wynosi 1,05, podczas gdy dla pozostałych skal 1,04, różnica ta okazała się istotna statystycznie ($p < 0,0001$). Znajduje to potwierdzenie w innych badaniach np. w badaniu porównującym NIHSS i GCS, skala NIHSS wykazywała mocniejszą zdolność prognostyczną przewidywania zgonu po UNM (20). Także w dotychczasowych badaniach, NIHSS okazuje się skalą pozwalającą nieco lepiej prognozować stan pacjentów po UNM w porównaniu z innymi skalami klinimetrycznym stosowanymi w ostrym okresie UNM, choć nie wszystkie doniesienia to potwierdzają (4, 17, 23). Skala Glasgow również posiada wartość prognostyczną w zakresie oceny ryzyka zgonu poudarowego (29). W badaniu Weira i wsp. wykazywała silną zależność ze stanem pacjentów po UNM z pominięciem pacjentów z dysfazią (pole pod krzywą ROC dla poszczególnych składowych skali po 3 miesiącach od zdarzenia wynosiło od 0,63 do 0,68). Zwłaszcza część werbalna GCS, a w następnej kolejności oceniająca ruchy gałek ocznych wykazywała dobre zdolności prognostyczne. Podobnie jak w naszym badaniu, w badaniu Basri i wsp. wartość GCS poniżej 9 okazała się niezależnym czynnikiem ryzyka chorego z UNM (2).

Podsumowanie

Największą zdolność prognostyczną uzyskano w przypadku skali NIHSS, a następnie skal mNIHSS i Glasgow. Odnosi się to zarówno do pacjentów w stanie skrajnie ciężkim, jak i do pacjentów po UNM bez istotnych lub z minimalnymi objawami ogniskowymi stwierdzanymi w chwili przyjęcia do szpitala.

Skala NIHSS wymaga jednak wyszkolenia specjalistycznego i doświadczenia klinicznego oraz umiejętności badania neurologicznego, zmodyfikowana wersja skali NIHSS - mNIHSS nie okazała się w naszym badaniu lepsza w zakresie prognozowania ryzyka zgonu w obserwacji krótko- i długoterminowej. Podobne wartości prognostyczne jak dla mNIHSS uzyskano dla GCS. Naszym zdaniem jest to istotny wynik, gdyż GCS jest skalą powszechnie znaną i stosunkowo łatwą do przeprowadzenia, możliwą do stosowania także przez ratowników medycznych, pielęgniarki oraz zespoły pracowników paramedycznych (straż pożarną, wojsko itd.). W przedstawianej pracy stwierdzono, że GCS tylko nieznacznie ustępuje specjalistycznej skali jak NIHSS, i praktycznie nie ustępuje zmodyfikowanej wersji NIHSS w ocenie ryzyka zgonu po UNM.

Piśmiennictwo

1. *Asplund K.*: Clinimetrics in stroke research. *Stroke* 1987, 18, 528-530
2. *Basri H., Azman Ali R.*: Predictors of in-hospital mortality after an acute ischaemic stroke. *Neurol. J. Southeast Asia* 2003, 8, 5-8
3. *Cox D.*: Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society*, 1972, B, 34,2, 187-220
4. *De Haan R., Horn J., Limburg M., Van Der Meulen J., Bossuyt P.*: A comparison of five stroke scales with measures of disability, handicap, and quality of life. *Stroke* 1993, 24, 1178-1181
5. *European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-Update 2003*, *Cerebrovasc. Dis.* 2003, 16, 311-327
6. *Hantson L., De Weerd W., De Keyser J., Diener H.C. Et al al.*: The European Stroke Scale. *Stroke* 1994, 25, 2215-2219
7. *Hellmann A., Kaźmierski R.*: Zastosowanie skal klinimetrycznych w profilaktyce, diagnostyce oraz prognozowaniu przebiegu udaru mózgu. *Neuroskop* 2009, 11, 120-143
8. *Jaracz K., Kozubski W.*: Jakość życia po udarze mózgu. Część I - badanie prospektywne. *Udar Mózgu* 2001, tom 3, nr 2, 55-62
9. *Johnston K.C., Connors A.F., Wagner D.P., Haley C.*: Predicting outcome in ischemic stroke. External validation of predictive risk models. *Stroke* 2003, 34, 200- 202
10. *Johnston K.C., Connors A.F., Wagner D.P., Knaus W.A., Wang X.-Q., Haley E.C. for the RANNTAS Investigators*: A predictive risk model for outcomes of ischemic stroke. *Stroke* 2000, 31, 448-455
11. *Kasner S.E.*: Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol* 2006, 5, 603-612
12. *Kaźmierski R.*: Predictors of early mortality in patients with ischemic stroke. *Exp. Rev. Neurotherapeutics* 2006, 6, 1349-1362
13. *Kaźmierski R., Hellmann A., Adamczewska-Kocialkowska D., Wencel-Warot A., Kmiecikowiak M., Kozubski W.*: Komputerowy system wspomagania decyzji terapeutycznych w ostrym okresie udaru niedokrwinnego mózgu, integrujący wyniki badań klinicznych, laboratoryjnych i neuroobrazowych. *Udar Mózgu* 2007, 9, 58-66
14. *Kent D.M., Selker H.P., Ruthazer R., Bluhmki E., Hacke W.*: The stroke-thrombolytic predictive instrument: a predictive instrument for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 2006, 37, 2957-2962
15. *Konig I.R., Ziegler A., Bluhmki E., Hacke W. et al.*: Predicting Long-Term Outcome After Acute Ischemic Stroke: A Simple Index Works in Patients From Controlled Clinical Trials. *Stroke* 2008, 39, 1821-1826

-
16. Kowalska J., Wolińska A., Moskal J., Kaźmierski R.: Ocena stanu klinicznego pacjentów po przebytych udarach mózgu według skal NIHSS i Skandynawskiej z wykorzystaniem technik video. *Now. Lek.* 2001, 7 (supl.I), 160-167
 17. Książkiewicz B., Nowaczewska M., Wicherska B., Rajewski P., Princ R., Puchowska-Florek M., Pałka T.: Kliniczne monitorowanie udaru mózgu. *Udar Mózgu*, 2007, 9, 89-96
 18. Książkiewicz B., Nyka W.M., Kukulska-Pawluczuk B.: Kliniczne aspekty zaburzeń przytomności u chorych z udarem mózgu. *Udar Mózgu* 2006, 8, 67-75
 19. Laureys S., Piret S., Ledoux D.: Quantifying consciousness. *Lancet Neurol.* 2005, 4, 789-790
 20. Liu P., Zhou C., Zhang Y., Wang Y., Zou C.: Factors affecting daily activities of patients with cerebral infarction. *World J. Emerg. Med.* 2010, 1
 21. Lyden P.D., Lu M., Levine S.R., Brott T.G., Broderick J., Côté R.: A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity editorial comment: The NIH Stroke Scale: is simpler better? *Stroke* 2001, 32, 1310-131
 22. Magiera R.: Modele i metody statystyki matematycznej. GiS, Wrocław, 2002, 21-22
 23. Muir K.W., Weir C. J., Murray G.D., Povey C., Lees K.J.: Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke* 1996, 27, 1817-1820
 24. Neurologia Meritta red.: L.P. Rowlanda, Wyd. II Elsevier Urban & Partner (org. Merritt's Neurology 11th edition), 2010, 79
 25. The R Foundation for Statistical Computing. (2010). R version 2.11.1, <http://www.r-project.org/http://www.r-project.org/>
 26. Szymczak W.: Modelowanie ryzyka choroby nowotworowej na podstawie badań epidemiologicznych populacji narażonych zawodowo. IMP, Łódź, 1999, 23-36
 27. Weimar C., König I.R., Kraywinkel K., Ziegler A., Diener H.C. on behalf of the German Stroke Study Collaboration: Age and National Institutes of Health Stroke Scale score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia. *Stroke* 2004, 35, 158-162
 28. Weir C.J., Bradford A.P.J., Lees K.R.: The prognostic value of the components of the Glasgow Coma Scale following acute stroke. *Q. J. Med.* 2003, 96, 67-74
 29. Weir N.U., Counsell C.E., McDowall M., Gunkel A., Dennis M.S.: Reliability of the variables in a new set of models that predict outcome after stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 2003, 74, 447-451
 30. Young F.B., Weir C.J., Lees K.R.: for the GAIN International Trial Steering Committee and Investigators: Comparison of the National Institutes of Health Stroke Scale with disability outcome measures in acute stroke trials. *Stroke* 2005, 36, 2187-2192

Adres do korespondencji:

Klinika Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu
Nerwowego UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ZOZ MSWiA im. prof. L. Bierkowskiego
ul. Dojazd 34, 60-631 Poznań

Wewnątrznaczyniowe leczenie objawowej przetoki szyjno-jamistej typu C za pomocą PVA

Endovascular treatment with PVA particles of symptomatic type C carotid-cavernous fistula

Robert Juszkat^{1,2}, Stanisław Nowak¹, Anna Zarzecka²,
Bartłomiej Kopaczewski¹, Włodzimierz Liebert¹

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: dr hab. med. Włodzimierz Paprzycki

Streszczenie

Przetoka szyjno-jamista jest to nieprawidłowe połączenie pomiędzy układem tętnic szyjnych a zatoką jamistą. Typ C wg klasyfikacji Barrowa oznacza połączenie pomiędzy gałęziami oponowymi tętnicy szyjnej zewnętrznej a zatoką jamistą. Do metod leczenia przetok typu C należy przezżylna lub przętętnicza embolizacja za pomocą spiral, embolizacja za pomocą absolutnego alkoholu lub za pomocą materiału embolizacyjnego Onyx. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie przypadku chorej z przetoką szyjno-jamistą typu C. U chorej wykonano skuteczną wewnątrznaczyniową embolizację poprzez obliterację gałęzi tętnicy szyjnej zewnętrznej za pomocą cząstek PVA o wielkości cząstek 500 µm.

Summary

Carotid-cavernous fistula forms secondary to abnormal communications between the carotid artery and cavernous sinus. According to Barrow's classification, type C of carotid cavernous fistula is caused by anomalous connections between the cavernous sinus and smaller-caliber branches external carotid artery. Methods of treatment include transarterial or transvenous embolization with platinum coils, embolization with absolute ethanol or Onyx. The aim of the present study is to report on a case of a lady with type C carotid-cavernous fistula treated successfully with endovascular embolization of the fistula with PVA material with particles 500 µm in size.

Słowa kluczowe: przetoka szyjno-jamista, wytrzeszcz tętniasty, embolizacja

Key words: carotid-cavernous fistula, exophthalmus, embolization

Wstęp

Przetoka szyjno-jamista (carotid-cavernous fistula, CCF) jest to nieprawidłowe połączenie pomiędzy układem tętnic szyjnych (tętnicą szyjną wewnętrzną (ICA) lub jej gałęziami, gałęziami tętnicy szyjnej zewnętrznej (external carotid artery, ECA)) a zatoką jamistą. CCF dzieli się na dwie kategorie - przetoki bezpośrednie i pośrednie. Ponadto CCF dzieli się na 4 typy wg klasyfikacji Barrowa: typ A oznaczający bezpośrednie połączenie pomiędzy ICA (internal carotid artery) w odcinku jamistym a zatoką jamistą, typ B - połączenie pomiędzy gałęziami oponowymi ICA a zatoką jamistą, typ C - połączenie pomiędzy gałęziami oponowymi ECA a zatoką jamistą, typ D - połączenie pomiędzy gałęziami oponowymi ECA i ICA a zatoką jamistą (1, 13). Typ A, bezpośrednie, wysokoprzepływowe połączenie ICA z zatoką, stanowi ok. 70-90% wszystkich CCF i najczęściej spowodowany jest urazem, rzadziej jatrogennie lub pęknięciem tętniaka ICA w odcinku jamistym (13, 22). Typy pośrednie, samoistne, czyli B, C i D, są przetokami niskoprzepływowymi, o niejasnej etiologii (2, 5). Mogą być związane zazwyczaj z miażdżycą, nadciśnieniem oraz chorobami tkanki łącznej, mogą się także rozwinąć u kobiet w okresie okołoporodowym (5). Osoby starsze, szczególnie kobiety, są w grupie ryzyka (5). Najczęściej pacjenci z CCF trafiają z objawami ocznymi takimi jak wytrzeszcz gałki ocznej, przekrwienie spojówek, ołtmoplegia, jaskra i postępująca utrata wzroku

(2, 15). Do innych objawów należą bóle głowy, ciągle uczucie „pulsowania w głowie”, synchroniczny szmer (5). W rzadkich przypadkach może dojść do objawów neurologicznych takich jak krwawienia wynikające z nadciśnienia żylnego, objawy niedokrwienne i postępujący deficyt neurologiczny wynikający z przewlekłego podkradania tętniczego (2, 15). Opisano przypadek porażenia nerwu odwodzącego jako powikłanie CCF typu C (23).

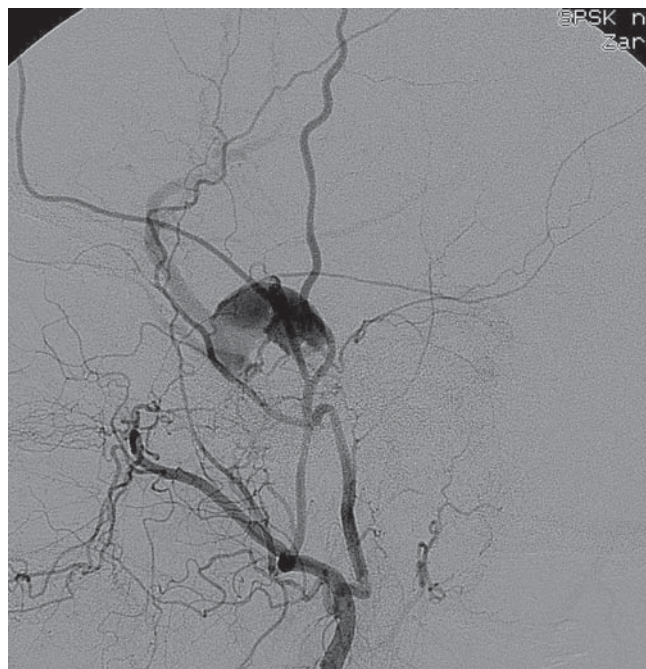
Celem niniejszej pracy jest przedstawienie przypadku chorej z CCF typu C leczonej metodą wewnątrznaczyńniowej embolizacji z zastosowaniem cząstek PVA.

Opis przypadku

Pacjentka lat 69 przyjęta do Kliniki Neurochirurgii UM w Poznaniu z powodu obustronnej przetoki szyjno-jamistej. Rozpoznanie ustalono w oparciu o angiografię rezonansu magnetycznego. Początek objawów chorobowych: od około 1,5 roku postępujące osłabienie ostrości widzenia wymagające korekcji optycznej; w wywiadzie leczone farmakologicznie nadciśnienie tętnicze. Kolejno wykonane badania okulistyczne, w tym badanie dna oka nie wykazały istotnie nasilonych zmian angiopatycznych ani obrzękowych tarcz nerwów wzrokowych, w związku z nieznacznie podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym włączono leki przeciwjaskrowe. Po kilku miesiącach utrzymujących się objawów okresowo występowały silne bóle głowy, niekiedy trwające kilka dni. Od około 6 miesięcy zaczęły występować szумы uszne, które początkowo towarzyszyły napadowym bólom głowy. Od 3-4 miesięcy utrzymywały się szумы uszne z wyraźnie odczuwalnym tętnieniem w głowie. W tym czasie zaczął narastać wytrzeszcz i przekrwienie spojówek. Kolejne badanie okulistyczne wykluczyło możliwość związku narastających objawów z obecnością jaskry obturacyjnej z zamkniętym kątem przesączania i chorą skierowano do neurologa. W chwili przyjęcia do Kliniki stwierdzono znaczny wytrzeszcz, silniej wyrażony po stronie prawej ze znacznie nasilonym przekrwieniem spojówek. Powyżej łuku jarzmowego osłuchowo stwierdzono szmer maszynowy w rzucie zatoki jamistej. Pacjentka została zakwalifikowana do badania angiograficznego naczyń mózgowych. Wykonano angiografię obu tętnic szyjnych wspólnych, a także selektywną angiografię obu ECA i ICA, która wykazała obustronną przetokę pomiędzy gałęziami ECA a zatokami jamistymi. Jednocześnie wykonano embolizację końcowych gałęzi ECA prawej za pomocą 100 mg PVA o wielkości cząstek 300 μ m (ryc. 1). Dobre po zabiegu wypisano pacjentkę do domu ze znacznie zmniejszonymi objawami ocznymi po stronie prawej. Z uwagi na wielkość przetok i obciążenia internistyczne zdecydowano o konieczności leczenia etapowego, ustalając kolejną wizytę w Klinice za 3 miesiące.

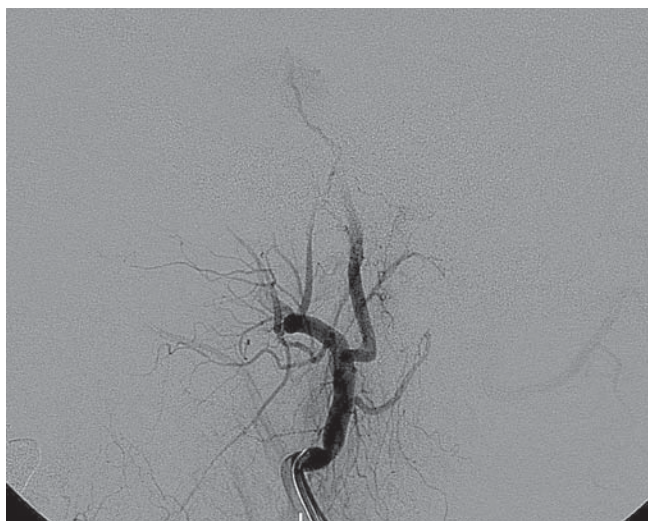


Rycina 1. Sелеktywna angiografia tętnicy szyjnej wspólnej. Widoczne zakontrastowanie zatoki jamistej.



Rycina 2. Superselektywna angiografia tętnicy szyjnej zewnętrznej. Widoczne zakontrastowanie zatoki jamistej.

Po 3 miesiącach pacjentka ponownie została przyjęta do Kliniki w trybie planowym, zgłaszając pogorszenie objawów ocznych po stronie lewej oraz nawrót objawów ocznych o niewielkim nasileniu po stronie prawej. Wykonano angiografię diagnostyczną a następnie embolizację końcowych gałęzi ECA lewej za pomocą 100 mg PVA o wielkości cząstek 500 μ m (ryc. 2). Angiografia



Rycina 3. Angiografia kontrolna tętnicy szyjnej zewnętrznej wykonana tuż po embolizacji za pomocą PVA o wielkości cząstek 500µm. Widoczny brak zakontrastowania dystalnych gałęzi końcowych tętnicy szyjnej zewnętrznej oraz zatoki jamistej.

kontrolna po embolizacji wykazała zamknięcie końcowych gałęzi ECA lewej oraz brak zakontrastowania zatoki jamistej. Chorą wypisano do domu z zaleceniem ponownej angiografii kontrolnej za 6 miesięcy.

Omówienie

Ponieważ dość znaczny odsetek pośrednich CCF ulega samoistnej regresji (od 9,4% do 50%), postawa „poczekaj i obserwuj” w większości przypadków jest racjonalna (3). U chorych u których dochodzi do nasilenia objawów ocznych zaleca się pilne leczenie (7).

W 1964 roku Dwight Parkinson opisał szczegółowo anatomię mikrochirurgiczną zatoki jamistej, co znacznie poprawiło chirurgiczne leczenie CCF, jednak wyniki nadal nie były zadowalające (7, 14). Leczenie CCF polega na zamknięciu przetoki za pomocą różnych metod. Jedną z pierwszych metod wewnątrznaczyniowych była implantacja balonów odczepianych do zatoki jamistej, opisana przez Serbinenkę w 1974 roku (16). Wraz z rozwojem technik wewnątrznaczyniowych, wewnątrznaczyniowa embolizacja CCF stała się złotym standardem w leczeniu tych malformacji (4, 17). Leczenie przetoki bezpośredniej, typu A polega na jej zamknięciu z zachowaniem drożności ICA - stosuje się spirale platynowe, stentgrafty, balony odczepialne (4, 17). Leczenie przetok pośrednich (typy B-D) wymaga złożonego podejścia. Preferowanym dojściem jest dostęp żylny – przez żyłę twarzową, szyjną lub żyłę oczną górną (3, 17, 12, 24). Opisano przypadki embolizacji CCF za pomocą spiral platynowych dostarczonych przez żyłę oczną górną lub dolną (3, 12, 24). Dostęp żylny uzyskano z nakłucia żyły udowej lub z bezpośredniego nakłucia po uprzednim wypręparowaniu żyły ocznej gór-

nej (3, 12, 24). Wśród dojść przezżylnych do embolizacji CCF wymienia się także dojście przez zatokę skalistą dolną nawet w przypadku jej zakrzepicy (7, 23) a także przezocodołowe bezpośrednie nakłucie zatoki jamistej (20, 21). Do rzadziej używanych dojść należy dojście przez żyłę Labbego, wstecznie to zatoki klinowo-podniebiennej i do zatoki jamistej lub przez chirurgiczny dostęp do zatoki jamistej (8, 11). Zamknięcie chirurgiczne przetoki lub łączone leczenie wewnątrznaczyniowo-chirurgiczne jak i radiochirurgia stereotaktyczna są rzadko wskazane, choć opisywane (10, 13, 19).

W opisywanym w niniejszej pracy przypadku selektywna angiografia ECA oraz ICA wykazała przetokę pomiędzy gałęziami ECA a zatoką jamistą. Zdecydowano o zamknięciu przetoki drogą tętniczą za pomocą 100 mg cząstek PVA o wielkości cząstek 300 µm. Koniec cewnika przez który podawano PVA umieszczono w końcowym odcinku ECA, tuż przed podziałem. Zamknięto tętnicę szczękową oraz tętnicę skroniową powierzchowną. Sелеktywna angiografia kontrolna ECA wykazała całkowite zamknięcie CCF.

Koebbe i wsp. opisali przypadki leczenia CCF za pomocą absolutnego alkoholu etylowego u 6 chorych (13). Technika wstrzykiwania alkoholu polegała na umieszczeniu nieodczepialnego, silikonowego balonu w ICA, dystalnie do gałęzi zaopatrujących przetokę a proksymalnie do tętnicy ocznej. Następnie koniec mikrocewnika umieszczano na wysokości tylnej ściany kolana odcinka jamistego ICA. Następnie, przy rozprężonym balonie, wykonano angiografię selektywną w celu uwidocznienia drobnych gałęzi ICA zaopatrujących CCF. Po odpowiednim ułożeniu mikrocewnika, potwierdzonym w badaniu angiograficznym, oraz wykluczeniu refleksu w ICA, podawano etanol absolutny. Manewr powtarzano kilkukrotnie, za każdy razem sprężając balon i robiąc kontrolne angiografie. U 5 z 6 leczonych chorych uzyskano szybką i trwałą poprawę objawów klinicznych. Natomiast u jednego pacjenta doszło do zakrzepicy zatoki jamistej, co spowodowało czasowe pogorszenie objawów (13).

Gandhi i wsp. opisali skuteczne zamknięcie CCF typu D za pomocą materiału embolizacyjnego Onyx (6). Po nieudanej próbie cewnikowania zatoki jamistej przez zatokę skalistą dolną (z dostępu przez żyłę udową wspólną), autorzy zdecydowali o superselektywnym cewnikowaniu tętnicy szczękowej. Podając Onyx do dystalnego odcinka tętnicy szczękowej uzyskano obliterację drobnych gałęzi tętniczych zaopatrujących przetokę (6).

Wnioski

Przetoki szyjno-jamiste pośrednie, zaopatrywane przez gałęzie tętnicy szyjnej zewnętrznej mogą być skutecznie leczone za pomocą wewnątrznaczyniowej embolizacji z zastosowaniem cząstek PVA.

Piśmiennictwo

1. Barrow D.L., Sector R.H., Braun I.F.: Classification and treatment of spontaneous carotid-cavernous fistula. *J. Neurosurg.* 1985, 62, 248-256
2. Berkmen T., Trofkin N.A., Wakhloo A.K.: Transvenous sonographically guided percutaneous access for treatment of an indirect carotid cavernous fistula. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2003, 24, 1548-1551
3. Berlis A., Klisch J., Spetzger U., Faist M., Schumacher M.: Carotid cavernous fistula: embolization via a bilateral superior ophthalmic vein approach. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2002, 23, 1736-1738
4. Briganti F., Tortora F., Marseglia M., Napoli M., Cirillo L.: Covered Stent Implantation for the Treatment of Direct Carotid-Cavernous Fistula and Its Mid-Term Follow-up. *Interv. Neuroradiol.* 2009, 15, 185-90
5. Das J.K., Medhi J., Bhattacharya P., Borah N., Bhattacharjee K., Kuri G.C., Deka H., Goswami B.J.: Clinical spectrum of spontaneous carotid-cavernous fistula. *Indian J. Ophthalmol.* 2007, 55, 310-2
6. Gandhi D., Ansari S.A., Cornblath W.T.: Successful transarterial embolization of a type D dural carotid-cavernous fistula with ethylene vinyl alcohol copolymer (Onyx). *J. Neuro-Ophthalmol.* 2009, 29, 9-12
7. Halbach V.V., Hieshima G.B., Higashida R.T., Reicher M.: Carotid cavernous fistulae: indications for urgent treatment. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1987, 8, 627-633
8. Hara T., Hamada J., Kai Y., Ushio Y.: Surgical transvenous embolization of a carotid-cavernous dural fistula with cortical drainage via a petrosal vein: two technical case reports. *Neurosurgery* 2002; 50, 1380-1383
9. Juszkat R., Liebert W., Smół S., Kociemba W.: Wewnątrznaczyniowe leczenie tętniaka tętnicy szyjnej wewnętrznej pękniętego do zatoki jamistej. *Neuroskop* 2005, 7, 71-74
10. Koebbe C.J., Horowitz M., Jungreis C., Levy E., Pless M.: Alcohol embolization of carotid-cavernous indirect fistulae. *Neurosurgery* 2003, 52, 1111-1115
11. Kuwayama N., Endo S., Kitabayashi M., Nishijima M., Takaku A.: Surgical transvenous embolization of a cortically draining carotid cavernous fistula via a vein of the sylvian fissure. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1998, 19, 1329-1332
12. Michels K.S., Ng J.D., Falardeau J., Roberts W.G., Petersen B., Nesbit G.M., Barnwell S.L.: Transvenous embolization of a dural carotid-cavernous sinus fistula via the inferior ophthalmic vein. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2007, 23, 480-2
13. Onizuka M., Mori K., Takahashi N., Kawahara I., Hiu T., Toda K., Baba H., Yonekura M.: Gamma knife surgery for the treatment of spontaneous dural carotid-cavernous fistulas. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 2003, 43, 477-482
14. Parkinson D.: A surgical approach to the cavernous portion of the carotid artery. *Canad. J. Surg.* 1964, 3, 474-483
15. Phatouros C., Meyers P., Dowd C., Halbach V.V., Malek A.M., Higashida R.T.: Carotid artery cavernous fistulas. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2000, 11, 67-84
16. Serbinenko F.A.: Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *J. Neurosurg.* 1974, 41, 125-45
17. Siqueira S.B., Lázaro B.C., Gonçalves M.B., Maia O., Siqueira C.M., Landeiro J.A.: Endovascular treatment of carotid-cavernous fistulas: review of 12 cases. *Minim. Invasive. Neurosurg.* 2008, 51, 1-5
18. Sollberger M., Lyrer P., Baumann T., Radü E.W., Steck A.J., Wetzel S.G.: Isolated bilateral abducent nerve palsy due to a spontaneous left-side dural carotid cavernous fistula type Barrow C. *J. Neurol.* 2005, 252, 372-373
19. Takahashi A., Yoshimoto T., Kawakami K., Sugawara T., Suzuki J.: Transvenous copper wire insertion for dural arteriovenous malformations of the cavernous sinus. *J. Neurosurg.* 1989, 70, 751-754
20. Teng M.M., Guo W.Y., Lee L.S., Chang T.: Direct puncture of the cavernous sinus for obliteration of a recurrent carotid-cavernous fistula. *Neurosurgery* 1988, 23, 104-107
21. Teng M.M., Lirng J.F., Chang T., Chen S.S., Guo W.Y., Cheng C.C., Shen W.C., Lee L.S.: Embolization of carotid cavernous fistula by means of direct puncture through the superior orbital fissure. *Radio-logy* 1995, 194, 705-711
22. Wakhloo A.K., Perlow A., Linfante I., Sandhu J.S., Cameron J., Trofkin N., Schenck A., Schatz N.J., Tse D.T., Lam B.L.: Transvenous n-butyl-cyanoacrylate infusion for complex dural carotid cavernous fistulas: technical considerations and clinical outcome. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2005, 26, 1888-1897
23. Yamashita K., Taki W., Nishi S., Sadato A., Nakahara I., Kikuchi H., Yonekawa Y.: Transvenous embolization of dural carotid-cavernous fistulae: technical considerations. *Neuroradiology* 1993, 35, 475-479
24. Yu S.C., Cheng H.K., Wong G.K., Chan C.M., Cheung J.Y., Poon W.S.: Transvenous embolization of dural carotid-cavernous fistulae with transfacial catheterization through the superior ophthalmic vein. *Neurosurgery* 2007, 60, 1032-7

Adres do korespondencji:

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

Wewnątrznaczyniowe leczenie tętniaków związanych z fenestracją tętnicy podstawnej

Endovascular treatment of associated with basilar artery fenestration

Robert Juszkat^{1,2}, Stanisław Nowak¹, Anna Zarzecka², Jakub Moskal¹

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

² z Zakładu Neuroradiologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: dr hab. med. Włodzimierz Paprzycki

Streszczenie

Częstość fenestracji w badaniach angiograficznych określono na poziomie 0,1-0,6%. Fenestracja może, podobnie jak podziały tętnic, predysponować do formowania tętniaków. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie dwóch przypadków chorych z tętniakami związanymi z fenestracją tętnicy podstawnej. U jednego chorego wykonano embolizację oraz po 4 miesiącach reembolizację za pomocą spiral platynowych. U drugiej chorej wszczepiono stent do tętnicy podstawnej. Po miesiącu implantowano chorej drugi stent techniką „stent w stent”.

Summary

Non-fusion of the basilar artery (BA) has a reported angiographic prevalence of 0,1% to 0,6%. Like arterial bifurcations, arterial fenestrations as a consequence of developmental anomalies of cerebral arteries have a tendency to develop aneurysms.

The aim of the study is to present 2 cases with aneurysms associated with basilar artery fenestration. A classic embolization and reembolization after 4 months with platinum coils was performed in the first patient. In the second patient, a stent implantation was performed. After 2 months, the patient was readmitted and a second stent was implanted with “stent in stent” technique.

Słowa kluczowe: tętnica podstawna, fenestracja, tętniak
Key words: basilar artery, fenestration, aneurysm

Wstęp

Tętnica podstawna (BA) powstaje w wyniku połączenia przeciwstronnych tętnic nerwowych podłużnych ok. 6 tygodnia życia płodowego. Tętnica kręgową (VA) powstaje w wyniku połączenia tętnic szyjnych między-

segmentowych oraz tętnicy proatlasej międzysegmentowej (ang. proatlantal intersegmental artery) (21). Proces ten kończy się gdy zarodek ma 9 mm, czyli ok. 5 tygodnia życia płodowego (3).

Fenestracja lub też niepołączenie BA powstaje, gdy zaburzony zostaje etap łączenia przeciwstronnych tętnic podłużnych oraz zaburzona zostaje regresja tętnic łączących, które łączą przeciwstronne tętnice podłużne (8, 12, 17, 21, 22).

Częstość fenestracji w badaniach angiograficznych określono na poziomie 0,1-0,6% (1, 2). Jednakże wykazano w badaniach pośmiertnych, że częstość występowania tego wariantu może sięgać aż 5,25% populacji (22). Rozbieżność pomiędzy występowaniem fenestracji w badaniach angiograficznych a autopsyjnych wynika z faktu, że w przypadku niektórych fenestracji ściana dzieląca obydwa światła jest bardzo cienka i może być niewidoczna w badaniach angiograficznych (1, 5).

Podobnie jak podziały tętnic, fenestracja lub niecałkowita fuzyja, w wyniku osłabienia błony środkowej naczynia może predestynować do tworzenia się tętniaków w tych miejscach (6, 7). Wykazano, że ok. 35,5% tętniaków VA-BA współistnieje z fenestracją proksymalną BA (4). Wykazano także, że w ok. 7% przypadków fenestracji BA towarzyszą tętniaki tej tętnicy (20). Tętniaki związane z proksymalną fenestracją BA są znacznie częstsze w porównaniu z tętniakami z dystalną fenestracją BA (11, 12).

Zważywszy na złożoną budowę fenestracji, bliskość pnia mózgu oraz nerwów czaszkowych, liczne małe tętnice perforujące odchodzące od BA i trudności z dostępem chirurgicznym, klipsowanie tej grupy tętniaków wydaje się być heroiczne (7, 11, 12, 18). Stąd leczenie wewnątrznaczyniowe jest preferowaną metodą w takich przypadkach. W dostępnym piśmiennictwie znaleźć

można doniesienia o wewnątrznacyniowym leczeniu tętniaków BA z towarzyszącą fenestracją (7, 8, 11, 12, 15, 16), jednak jedynie dwa z nich (11, 12) dotyczą fenestracji dystalnych.

Opis przypadku 1

Chory lat 53 został przyjęty do Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii w trybie planowym z podejrzeniem tętniaka BA zdiagnozowanym w angiografii rezonansu magnetycznego. Rezonans wykonano u chorego z powodu częstych bólów głowy. Chory podaje w wywiadzie, że w 1980 roku był hospitalizowany z powodu podejrzenia krwawienia podpajęczynówkowego (ang. subarachnoid haemorrhage - SAH). Selektywna angiografia VA wykazała tętniaka pnia BA o wymiarach ok. 5x5mm, zwróconego ku przodowi od BA, z towarzyszącą fenestracją w części środkowej (ryc. 1a, b). Zdecydowano o embolizacji tętniaka metodą wewnątrznacyniową. Wykonano całkowitą embolizację tętniaka wszczepiając 6 spiral platynowych odczepianych mechanicznie (Balt, Montmorency, Francja) (ryc. 1c). Okres około i po zabiegowy bez powikłań. Około 4 miesiące później chory ponownie został przyjęty do Kliniki w trybie pilnym w powodu SAH. Stan chorego określono na stopień 3 w skali Hunta-Hessa, a rozległość krwawienia na stopień IV w skali Fishera. Angiografia diagnostyczna wykazała rekanalizację worka tętniaka. Wykonano reembolizację tętniaka wszczepiając 16 spiral platynowych - całkowicie wypełniono worek tętniaka. Zabieg wykonano bez powikłań. Chory po zabiegu został na oddziale intensywnej opieki medycznej. W 75 dobie od reembolizacji tętniaka, u chorego nadal przebywającego na oddziale intensywnej opieki medycznej, ponownie doszło do krwawienia śródczaszkowego, z krwawieniem do komór. Diagnostyczna angiografia kontrolna wykazała całkowitą embolizację tętniaka. W kolejnej dobie doszło do wkliniowania i zgonu chorego.

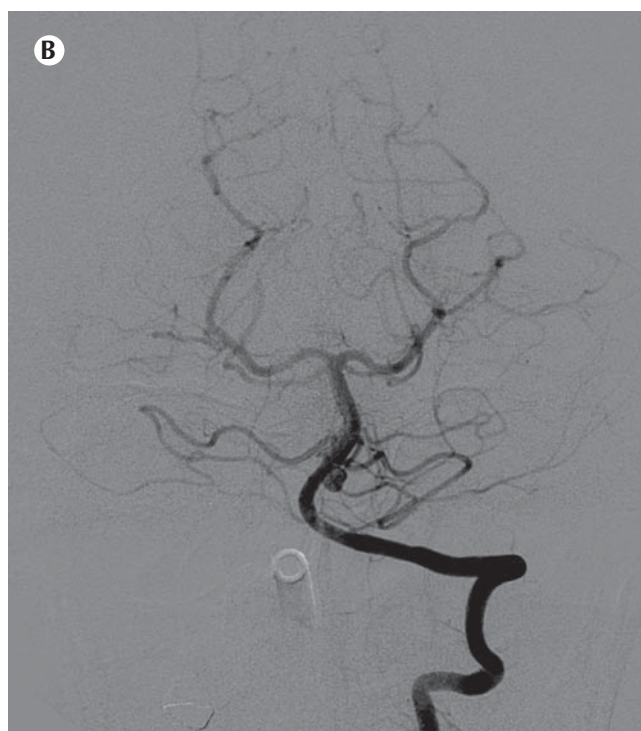
Opis przypadku 2

Chora lat 50 została przyjęta do Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii w trybie pilnym, w drugiej dobie od SAH, zdiagnozowanego na podstawie badania tomografii komputerowej. Stan kliniczny chorej określono na 4 stopień w skali Hunta-Hessa natomiast rozległość krwawienia na stopień IV w skali Fishera.

Panangiografia naczyń mózgowych wykazała tętniaka BA o średnicy ok. 6,1mm i szyi 3,7mm oraz fenestrację proksymalną BA (ryc. 2a, b). Z uwagi na szeroką szyję tętniaka i ryzyko wypadnięcia spiral, zdecydowano o implantacji stentu Leo (Balt, Francja) 2,5x18 do BA, w lewe światło fenestrowanej BA (ryc. 2c). Po 20 minutach od implantacji stentu, kontrolna angiografia wykazała całkowite zamknięcie BA - zakrzepicę



Rycina 1a, b. Angiografia diagnostyczna chorego 1, widok tylny-przedni (A) oraz boczny (B). Częściowo wykrzepnięty, workowaty tętniak związany z fenestracją środkową BA.



Rycina 2a, b. Angiografia diagnostyczna chorej 2, widok tylnoprzodni (A) oraz skośny (B). Workowaty tętniak związany z fenestracją proksymalną BA.

Rycina 1c. Angiograficzne badanie kontrolne po embolizacji za pomocą spiral platynowych - niecałkowite wypełnienie tętniaka, wypełniająca się nieco szyja tętniaka.

w obrębie stentu. Chorej podano abciximab (ReoPro, Eli Lilly) dotętniczo, do cewnika prowadzącego, którego koniec umieszczony był w końcowym zewnątrzczaszkowym odcinku lewej VA. Dawka leku wynosiła 30 mg, wg protokołu kardiologicznego. Kolejna angiografia kontrolna wykonana po 20 min od podania leku uwiarydlała drożną BA oraz obie tętnice tylne mózgu. Po kilku dniach przebywania na oddziale intensywnej terapii medycznej pacjentkę przewieziono do szpitala regionalnego z zaleceniem kontrolnej angiografii po 3 miesiącach.

Po 2 miesiącach pacjentka została ponownie przyjęta w trybie pilnym z powodu kolejnego SAH. Podjęto próbę wszczepienia spiral platynowych przez oczka stentu, jednak bez skutku. Podjęto decyzję o wszczepieniu stentu Leo 2,5x18 w implantowany już wcześniej stent. Zabieg wykonano bez powikłań (ryc. 2d). Po kilku dniach przebywania na oddziale intensywnej terapii medycznej pacjentkę przewieziono do szpitala regionalnego z zaleceniem kontrolnej angiografii po 3 miesiącach.

Omówienie

Badania analizujące morfologię wariantów anatomicznych polegających na braku fuzji naczyń, takich jak w przypadku fenestracji BA, wykazały prawidłową błonę wewnętrzną ścian bocznych naczyń. Jednakże

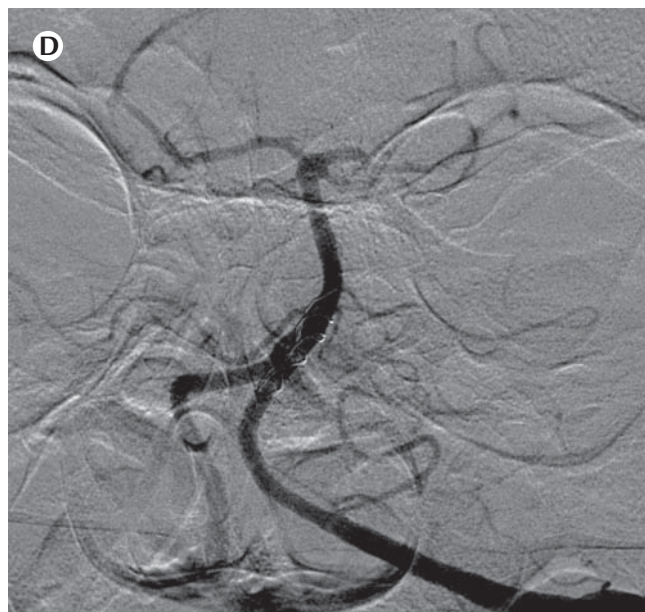


Rycina 2c. Angiografia kontrolna po implantacji stentu Leo 2,5x18. Stent w lewym świetle fenestrowanej BA.

w niektórych odcinkach brak jest błony środkowej, a włókna elastyny nie mają ciągłości w proksymalnych i dystalnych odcinkach fenestrowanego odcinka naczynia (6). Co ciekawe, subendotelium jest pogrubiałe dystalnie i cieńsze proksymalnie do fenestracji (6). Wyżej wymienione warunki wraz ze zmianami hemodynamicznymi związanymi z brakiem połączenia BA sprzyjają powstawaniu tętniaków (11, 12). W dostępnym piśmiennictwie znaleźć można jedynie 2 przypadki tętniaków BA związanych z fenestracją dystalną leczone metodą wewnątrznacyniową (11, 12) spośród zaledwie kilku przypadków tętniaków związanych z fenestracją BA (2, 10, 11, 12).

Metoda embolizacji wewnątrznacyniowej jest obecnie powszechnie stosowana w leczeniu zarówno pękniętych jak i niepękniętych tętniaków wewnątrzczaszkowych. W dostępnym piśmiennictwie znaleźć można ponad trzydzieści opisów przypadków wewnątrznacyniowego leczenia tętniaków BA z towarzyszącą fenestracją BA (9, 14). Wewnątrznacyniowe armamentarium w opisywanych przypadkach obejmuje klasyczną embolizację za pomocą spiral, embolizację z użyciem remodelingu balonowego oraz różne techniki implantacji stentów wewnątrzczaszkowych.

Islak i wsp. opisali 11 przypadków chorych z tętniakami wewnątrzczaszkowymi współistniejącymi z częściowo niepołączoną BA leczonych metodą embolizacji



Rycina 2d. Angiografia kontrolna po zabiegu implantacji drugiego stentu Leo 2,5x12 - techniką „stent w stent”.

wewnątrznacyniowej (12). Spośród tych 11 chorych, u 7 zabieg wykonano w ostrej fazie krwawienia podpajęczynówkowego (12). U 10 pacjentów uzyskano całkowitą embolizację - stopień pierwszy wg klasyfikacji Roya (19), u jednego - szyję resztkową, stopień drugi wypełnienia. Dwa spośród tych 11 tętniaków związanych było z fenestracją dystalną (12).

U pierwszego pacjenta podczas embolizacji i reembolizacji tętniaka zamknięto wszczepiając łącznie 22 spirale platynowe.

W dostępnej literaturze znaleźć można 2 opisy przypadków chorych z fenestracją BA i tętniakiem BA leczonych za pomocą implantacji stentu (1, 9).

U jednego z opisywanych chorych, embolizację za pomocą implantacji stentu wykonano techniką „waffle-cone” - koniec stentu Enterprise (cordis) 4,5x28 umieszczono w worku tętniaka, następnie wykonano skuteczną, całkowitą embolizację (9). Autorzy zdecydowali o takim sposobie ze względu na bardzo szeroką (6mm) szyję tętniaka, ponadto worek tętniaka obejmował oba światła BA.

Publikacja Albanese i wsp. dotyczy chorego w ostrej fazie SAH, u którego implantowano Neuroform stent (Boston Scientific) przez lewą VA do lewego światła BA, a następnie za pomocą remodelingu balonowego wykonano embolizację tętniaka za pomocą spiral przez prawą VA (2). Podczas zabiegu doszło jednak do przemieszczenia się spiral z tętniaka do lewego światła BA. Umieściwszy balon do remodelingu w stencie w celu utrzymania drożności światła, wykonano embolizację worka tętniaka za pomocą spiral. Jednakże spirale wy-

padły z worka tętniaka do prawej VA. Podjęto decyzję o zamknięciu prawej VA powyżej odejścia tętnicy tylnej dolnej mózdzku prawej. Następnie masę spiral znajdującą się w worku tętniaka, w prawym świetle BA oraz w dystalnym odcinku VA „zalano” materiałem embolizacyjnym Onyx (MicroTherapeutics). Zabieg przeprowadzono skutecznie, bez dalszych powikłań. Należy pamiętać, że oba światła BA oddają perforatory do pnia. Stąd zamknięcie jednego kanału tętnicy może skutkować jednostronnym niedokrwieniem pnia.

U pacjentki z fenestracją proksymalną wszczepiono stent z myślą o zabiegu dwuetapowym - po 3 miesiącach od zabiegu planowano kontrolę i ewentualne dołożenie spiral. Implantacja stentu miała zabezpieczyć chorą przed ponownym krwawieniem. Dostępne są doniesienia o wykrzepnięciu tętniaków na tętnicach krążenia tylnego po samej implantacji stentu (13). Ponieważ u pacjentki doszło do ponownego krwawienia, a próba założenia spiral przez oczka stentu nie powiodła się, zdecydowano o dołożeniu kolejnego stentu.

Dodatkowym wyzwaniem w przypadku tętniaków z towarzyszącą fenestracją jest ich wizualizacja w angiografii. Samo wykrycie tętniaka może stwarzać spore trudności, można także przeoczyć fenestrację. Wielu autorów zaleca stosowanie angiografii rotacyjnej z rekonstrukcją obrazu 3D (7). Zdaniem autorów taka rekonstrukcja jest kluczowa w ocenie fenestracji oraz morfologii tętniaka i w planowaniu leczenia (7, 1). W jednym z opisywanych przypadków dopiero angiografia rotacyjna podczas zamknięcia za pomocą balonu jednej z VA pozwoliła uwidocznić tętniaka oraz towarzyszącą mu fenestrację BA (1).

Wnioski

Tętniaki tętnicy podstawnej z towarzyszącą fenestracją tej tętnicy są dużym wyzwaniem dla neuroradiologa ze względu na złożoną i skomplikowaną morfologię. Tętniaki te można jednak skutecznie leczyć za pomocą dostępnych metod wewnątrznaczyniowych - klasycznej embolizacji jak i za pomocą implantacji stentu.

Piśmiennictwo

1. Albanese E., Russo A., Ulm A.J.: Fenestrated vertebrobasilar junction aneurysm: diagnostic and therapeutic considerations. *J. Neurosurg.* 2009, 110, 525-529
2. Andrews B.T., Brandt-Zawadzki M., Wilson C.B.: Variant aneurysm of the fenestrated basilar artery. *Neurosurgery* 1986, 18, 204-207
3. Bentura J.E., Figueiredo E.G., de Monaco B.A., Teixeira M.J.: Vertebrobasilar artery junction aneurysm associated with fenestration. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010, 68, 312-4
4. Campos J., Fox A.J. et al: Saccular aneurysms in basilar artery fenestration. *Am. J. Neuroradiol.* 1987, 8, 233-236
5. Crivelli G., Bianchi M., Dario A., Dorizzi A.: Saccular aneurysm associated with proximal basilar artery fenestration: case report. *J Neurosurg Sci.* 1993, 37, 29-34

6. Finlay H.M., Canham P.B.: The layered fabric of cerebral artery fenestrations. *Stroke* 1994, 25, 1799-1806
7. Fujimoto K., Kawai S., Yonezawa T.: Basilar trunk aneurysms with associated fenestration treated by using Guglielmi Detachable Coils: two cases reports. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2007, 16, 84-87
8. Goldstein J.H., Woodcock R., Do H.M., Phillips C.D., Dion J.E.: Complete duplication or extreme fenestration of the basilar artery. *Am J Neuroradiol* 1999, 20, 149-150
9. Gruber T.J., Ogilvy C.S., Hauck E.F., Levy E.I., Hopkins L.N., Siddiqui A.H.: Endovascular treatment of a large aneurysm arising from a basilar trunk fenestration using the waffle-cone technique. *Neurosurgery.* 2010, 67 (3 Suppl Operative), 140-4
10. Hemmati M., Kim K.S.: A ruptured aneurysm at the basilar artery fenestration. *Radiology* 1979, 130, 174
11. Im S.H., Kwon B.J., Jung C., Seo H.S., Lee D.H., Han M.H.: Coil embolization of "kissing aneurysms" associated with distal basilar artery fenestration. *Clin Neurol Neurosurg* 2007, 109, 210-213
12. Islak C., Kocer N., Kantarci F., Saatci I., Uzma O., Canbaz B.: Endovascular management of basilar artery aneurysms associated with fenestrations. *Am. J. Neuroradiol.* 2002, 23, 958-964
13. Juszkat R., Nowak S., Wieloch M., Zarzecka A.: Complete obliteration of a basilar artery aneurysm after insertion of a self-expandable Leo stent into the basilar artery without coil embolization. *Korean J. Radiol.* 2008, 9, 371-4
14. Juszkat R., Nowak S., Moskal J., Kociemba W., Zarzecka.: Endovascular treatment of basilar artery aneurysms associated with distal fenestration. A case report. *Interv. Neuroradiol.* 2009, 15, 109-111
15. Kai Y., Hamada J., Morioka M., Yano S., Fujioka S., Kuratsu J.: Endovascular treatment of ruptured aneurysms associated with fenestrated basilar artery. Two case reports. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 2006, 46, 244-247
16. Krings T., Baccin C.E., Alvarez H., Ozanne A., Stracke P., Lasjaunias P.L.: Segmental unfused basilar artery with kissing aneurysms: report of three cases and literature review. *Acta Neurochir. (Wien)* 2007, 149, 567-574
17. Lasjaunias P., Berenstein A., ter Brugge K.: Surgical neuroangiography. Clinical vascular anatomy and variations. Vol 1, 2nd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York, 479-629, 2001
18. Nagashima H., Okudera H., Orz Y., Kobayashi S., Nakagawa F.: Endovascular treatment of basilar trunk aneurysm associated with fenestration of the basilar artery. *Neurosurg. Rev.* 1999, 22, 219-221
19. Roy D., Milot G., Raymond J.: Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke.* 2001, 32, 1998-2004
20. Sanders W.P., Sorek P.A., Mehta B.A.: Fenestration of intracranial arteries with special attention to associated aneurysms and other anomalies. *Am. J. Neuroradiol.* 1993, 14, 675-68
21. Takahashi M., Tamakawa Y., Kishikawa T., Kowada M.: Fenestration of the basilar artery: Report of three cases and review of the literature. *Radiology* 1973, 109, 79-82
22. Wollschlaeger G., Wollschlaeger P.B., Lucas F.V., Lopez V.F.: Experience and result with postmortem cerebral angiography performed as a routine procedure of the autopsy. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* 1967, 101, 68-87

Adres do korespondencji:

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

Suturektomia szwu strzałkowego w leczeniu czaszki łódkowatej u niemowląt

Suturectomy of prematurely closed sagittal suture in the treatment of scaphocephalic cranial deformation in infants

Krzysztof Strzyżewski, Anna Jażdżewska, Katarzyna Nowakowska, Krzysztof Jarmusz

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

Streszczenie

W leczeniu ścieśnienia czaszki stosuje się w różnym wieku różne metody korekcji wady. W latach 1999-2009 u dziesięciorga niemowląt w wieku od półtora miesiąca do czterech miesięcy ze ścieśnieniem czaszki typu łódkowatej zastosowaliśmy prostą suturektomię w miejscu przedwcześnie zarośniętego szwu strzałkowego. Oceniano przyrosty obwodów głowy, wskaźnik czaszkowy i rozwój dzieci w okresie jednego roku do dziesięciu lat po operacji. Badanie komputerowe wykonano u wszystkich dzieci przed operacją, a u pięciorga najstarszych pięć lat po operacji. Najlepszy trwały wynik kosmetyczny i prawidłowe obwody głowy uzyskaliśmy u dzieci operowanych przed skończeniem trzeciego miesiąca życia.

Summary

Various age and methods of operation are suggested in the treatment of craniosynostosis. From 1999 to 2009 in ten infants aged six weeks to four months simple suturectomy of prematurely closed sagittal suture was performed in the treatment of scaphocephalic cranial deformation. Head circumference, cranial index, psychomotor development was assessed preoperatively and from one to ten years postoperatively. Computed tomography scans were performed preoperatively in all children and in five oldest children five years after operation. The best and permanent cosmetic result was reached in infants operated in the first three months of age.

Słowa kluczowe: ścieśnienie czaszki, czaszka łódkowata, suturektomia, niemowlęta

Key words: craniosynostosis, scaphocephaly, suturectomy, infants

Wstęp

Ścieśnienie czaszki występuje z częstością 0,6/1000 żywych urodzeń (8). Wada ta polega na przedwczesnym

zarastaniu szwów czaszkowych, co jest przyczyną nieprawidłowego kształtu czaszki, którego morfologia zależy od szwu, który zamknął się przedwcześnie (1, 5). Przyczyny powstania tej wady są prawdopodobnie wieloskładnikowe. Nie zaproponowano dotychczas jednej, całościowej teorii na ten temat (5). Przedwczesne zarośnięcie szwu strzałkowego powoduje powstanie czaszki łódkowatej. Ten typ deformacji czaszki charakteryzuje się wydłużeniem wymiaru przednio - tylnego a zmniejszeniem wymiaru dwuskroniowego czaszki (1, 6). Efektem ścieśnienia czaszki jest zmniejszenie jej pojemności, co powoduje w różnym wieku przewlekły wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, przewlekłe niedokrwienie, a w efekcie zaniki mózgu, uszkodzenie nerwów wzrokowych, niedowidzenie, ograniczenia rozwoju umysłowego dziecka (2, 4, 9). Nierazko duży defekt kosmetyczny może w przyszłości leżeć u podłoża zaburzeń akceptacji przez otoczenie (2).

Cel pracy

Do leczenia czaszki łódkowatej u niemowląt zastosowaliśmy prostą suturektomię zarośniętego szwu strzałkowego. W pracy oceniamy skuteczność tej techniki.

Materia i metodyka

W latach 1999-2009 w Oddziale Neurochirurgii Kliniki Chirurgii, Urologii i Traumatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu zastosowano suturektomię szwu strzałkowego u 10 niemowląt, dwóch dziewczynek i ośmiu chłopców, w wieku od 1,5 m-ca do 4 m-ca życia (tab. 1). Wskaźnik czaszkowy w badanej grupie wynosił 0,75 - 0,83, średnio 0,80, obwód głowy w odniesieniu do siatki centylowej dla populacji polskiej 0,0- (-) 2,0 SD, średnio (-) 1,25 SD (tab. 1). Rozpoznanie stawiano na podstawie wzrokowej oceny deformacji, potwierdzonej badaniem komputerowym głowy w celu:

wykazania zarośnięcia szwu strzałkowego, oceny struktur mózgu, objawów ciasnoty wewnątrzczaszkowej i planowania zabiegu na podstawie rekonstrukcji 3D.

Suturektomia szwu strzałkowego

W chwili kwalifikacji do zabiegu troje dzieci przekroczyło 3 miesiąc życia. Najmłodsze operowane niemowlę skończyło 6 tygodni. Zabieg wykonywano z pośrodkowego cięcia skóry. Wycinano pasek kości ciemieniowych szerokości około 1,5-2cm nad zatoką strzałkową, od przedniego do tylnego ciemienia (1, 7) (ryc. 1). Utrata krwi we wszystkich zabiegach była minimalna. Nie drenowano ran. U wszystkich dzieci szwy usunięto w siódmej dobie po operacji.

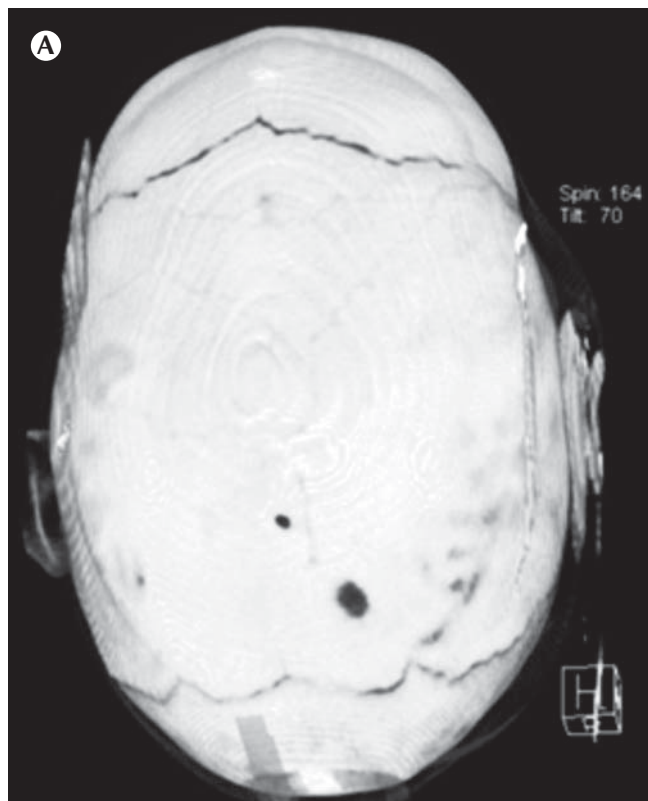
Ocena skuteczności leczenia operacyjnego polegała na porównaniu przed i po operacji w czasie 1 roku do 10 lat średnio 5 lat:

1. wskaźników czaszkowych (stosunek szerokości do długości czaszki mierzone na zdjęciu głowy dziecka wykonanym z góry);
2. obwodów głowy w odniesieniu do siatki centylowej, w stosunku do wieku operowanego dziecka;
3. rozwoju dziecka w okresie obserwacji na podstawie testów psychologicznych stosownych do wieku dziecka (tab. 1 i 2);

4. tomografii komputerowej (KT) wykonywanej przed operacją i w 5 roku życia dla oceny morfologii i pojemności czaszki;
5. badania dna oka wykonywane co 6 miesięcy w okresie obserwacji.

Tabela 1. Dane przed operacją i rozwój dziesięciu dzieci, u których wykonano suturektomię szwu strzałkowego w leczeniu czaszki łódkowatej

lp	wiek (mc)	płeć	rozwój	
			przed op.	po op.
1.	1,0	M	+/-	+
2.	4,0	M	+	+
3.	4,0	M	+	+
4.	2,5	M	+	+
5.	2,5	M	+	+
6.	2,0	Ż	+/-	+
7.	2,5	M	+	+
8.	2,0	Ż	+	+
9.	3,0	M	+	+
10.	2,0	M	+	+



Rycina 1. Brak szwu strzałkowego w rekonstrukcji 3D w KT głowy (a), usunięty pasek kości ciemieniowych szerokości około 2 cm u dwumiesięcznego chłopca (b).

Wyniki

Wskaźnik czaszkowy zmienił się nieznacznie u trojga dzieci operowanych po 3 miesiącu życia. U pozostałych wskaźnik czaszkowy wzrósł wyraźnie. Kształty głowy tych dzieci już w kilka dni po zabiegu stały się bardziej sferyczne i utraciły charakterystyczny wydłużony kształt. U tych dzieci nie stwierdziliśmy nawrotu deformacji czaszki. Połowa dzieci ma jednak ubytki kości ciemnowych o średnicy do 15 mm w miejscu suturektomii. U wszystkich dzieci uzyskano po zabiegu przyspieszenie wzrostu obwodów głowy w okresie obserwacji. Badanie KT wykonano u pięciorga najdłużej obserwowanych dzieci. U dwojga z nich operowanych w 4 miesiącu życia widoczny jest, stwierdzany przy oglądaniu, nawrót wady.

Jednak u żadnego z badanych pięciorga dzieci nie ma radiologicznych objawów ciasnoty wewnątrzczaszkowej. Tylko u dwojga naszych dzieci rozwój psychomotoryczny w chwili kwalifikacji do leczenia operacyjnego był nieznacznie opóźniony. W dalszej obserwacji wszystkie dzieci są rozwinięte stosownie do wieku metrykalnego. U żadnego z nich nie stwierdzono objawów tarczy zastoinowej na dnie oka.

Omówienie

Leczenie operacyjne ścieśnienia czaszki powinno spełniać dwa warunki: korygować nieprawidłowy kształt czaszki i zapewnić wystarczającą pojemności czaszki dla pomieszczenia mózgowia bez objawów nadciśnienia

Tabela 2. Wyniki pomiarów kraniometrycznych: obwód głowy i wskaźnik czaszkowy u dziesięciorga dzieci przed i po suturektomii szwu strzałkowego w czasie obserwacji do 10 lat po suturektomii szwu strzałkowego

lp	obserwacja (lata)	obwód głowy (SD)		wskaźnik komorowy	
		przed	po	przed	po
1.	10,0	0,0	+2,0	0,75	0,92
2.	7,0	-1,0	0,0	0,80	0,82
3.	6,5	-1,5	+1,0	0,81	0,83
4.	5,0	-2,0	0,0	0,79	0,85
5.	5,0	-1,5	+1,0	0,81	0,86
6.	4,5	-1,0	0,0	0,83	0,87
7.	4,5	0,0	+1,0	0,82	0,89
8.	4,0	-2,0	+1,0	0,81	0,86
9.	3,0	-2,0	0,0	0,79	0,81
10.	1,0	-1,5	0,0	0,80	0,85



Rycina 2. Wynik suturektomii szwu strzałkowego u chłopca operowanego w wieku 2,5 miesiąca i kształt głowy w 4 roku życia.

wewnątrzczaszkowego (3, 7, 10). Proponuje się cały wachlarz technik operacyjnych korygujących ścieśnienie czaszki. Najczęściej zakres operacji zależy od wieku dziecka. Do 3 roku życia stosuje się bardziej oszczędne techniki, u starszych dzieci dąży do nadania czaszce ostatecznego kształtu (1, 7, 8). Wczesne operacje wykonuje się zwykle u dzieci, które nie mają przewlekłych objawów nadciśnienia wewnątrzczaszkowego pojawiających się już około 5 roku życia. Podwyższenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego w tych przypadkach zwykle dość znacznie wyprzedza objawy kliniczne. Jest to argument za podjęciem leczenia w pierwszych trzech latach życia (2, 8, 9).

Proste wycięcie przedwcześnie zarośniętego szwu nie ma wielu orędowników. Powodem są obawy o długookresową skuteczność tego rodzaju metody (1, 6, 7). Nasze obserwacje pooperacyjne wykazują, że dzieci operowane w wieku powyżej trzeciego miesiąca życia prezentowały najmniejszą poprawę wskaźnika czaszkowego, a więc o wiele gorszy wynik kosmetyczny. Jednak przyrosty obwodów głowy w odniesieniu do siatki centylowej były prawidłowe, badanie KT nie wykazało objawów ciasnoty wewnątrzczaszkowej, co upewniało nas, że nie pojawiają się objawy nadciśnienia wewnątrzczaszkowego.

Pozostałe siedmioro nie prezentuje objawów czaszki łódkowatej w okresie do 10 lat po operacji (ryc. 2). Większość dzieci jest już obserwowana 4-7 lat. Zakończyła więc lub wkrótce zakończy najbardziej intensywny okres w rozwoju czaszki. Opisywane są skutki negatywnego wpływu przewlekłego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego na rozwój dzieci dotkniętych ścieśnieniem czaszki, czego nie obserwujemy u omawianych dzieci (2,4). Wszystkie dzieci są pod ścisłą opieką naszej poradni, a także poradni okulistycznej i psychologicznej. Brak u nich wykładników nadciśnienia wewnątrzczaszkowego jest dowodem na skuteczność tego sposobu postępowania.

Wnioski

Kilkuletnie obserwacje wykazały trwały efekt kosmetyczny i odpowiednią do wieku pojemność czaszki u dzieci, u których wykonano suturektomię strzałkową przed 3 miesiącem życia w leczeniu czaszki łódkowatej.

Pismienictwo

1. *Christophis P., Junger H.T., Howaldt H-P.*: Surgical correction of scaphocephaly: experiences with a new procedure and follow-up investigation. *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* 2001, 29, 33-38
2. *Fehlow P.*: Craniosynostosis as a risk factor. *Child's Nerv. Syst.* 1993, 9, 325-327
3. *Junger T.H., Reicherst M., Steinberger D. i wsp.*: Standardized evaluation and documentation of findings in patients with craniosynostosis. *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* 2001, 29, 25-32
4. *Kapp-Simon K., Speltz M.L., Cunningham M.L., i wsp.*: Neurodevelopment of children with single suture craniosynostosis: a review. *Child's Nerv. Syst.* 2007, 23, 269-281
5. *Martinez-Lange J.F., Poza M., Lluch T.*: Craniosynostosis in neural tube defects: a theory on its pathogenesis. *Surg. Neurol.* 1996, 46, 465-467
6. *Mommaerts M.Y., Janssens G., Jans G. i wsp.*: Clinical validation of individual templates in cranial reconstruction. *International Congress Series* 2003, 1256, 1263-1286
7. *Nonaka Y., Oi S., Miyawaki T., i wsp.*: Indications for and surgical outcomes of the distraction method in various types of craniosynostosis. *Child's Nerv. Syst.* 2004, 20, 702-709
8. *Rannan-Eliya S.V., Middleton J.A., Wall S.A.*: Functional implications of single suture craniosynostosis. *Current Paediatrics* 2002, 12, 199-205
9. *Rifkinson-Mann S., Goraj B., Leslie D. i wsp.*: Transcranial Doppler analysis of cerebral hemodynamics in primary craniosynostosis: study in progress. *Surg. Neurol* 1994, 44, 334-337
10. *Shimoji T., Tomiyama T.*: Mild trigonocephaly and intracranial pressure: report of 56 patients. *Child's Nerv. Syst.* 2004, 20, 749-756

Adres do korespondencji:

Krzysztof Strzyżewski
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel +4861/847 52 28
fax +4861/847 52 28
strzyzkrz@wp.pl

Wewnątrzczaszkowe krwawienia u noworodków po okołoporodowych urazach mechanicznych

Intracranial bleeding in newborn due to mechanical perinatal trauma

Krzysztof Strzyżewski¹, Marta Szymankiewicz², Magdalena Szukała³,
Katarzyna Nowakowska¹, Krzysztof Jarmusz¹

¹ z Katedry i Kliniki Chirurgii, Traumatologii i Urologii Dziecięcej
Oddział Neurochirurgii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. Andrzej Jankowski

² z Katedry i Kliniki Neonatologii UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. Janusz Gadzinowski

³ ze Studenckiego Koła Naukowego Chirurgii Dziecięcej
przy Katedrze i Klinice Chirurgii, Traumatologii i Urologii Dziecięcej UM
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
opiekun: dr hab. med. Michał Błaszczczyński

Streszczenie

Niestosunek porodowy, zastosowanie wyciągacza próżniowego lub kleszczy mogą być przyczynami mechanicznego naruszenia struktur mózgowia w czasie przechodzenia płodu przez kanał rodny.

W latach 1989-2009 u 35 noworodków leczonych w Klinice Neonatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu stwierdzono obrażenia mechaniczne ośrodkowego układu nerwowego, z tego u 10 (29%) krwawienia wewnątrzczaszkowe spowodowane urazem mechanicznym. W dziewięciu przypadkach krwawienia umiejscowione były podtwardówkowo, w jednym nadtwardówkowo. Pięcioro noworodków ze względu na radiologiczne i kliniczne objawy nadciśnienia wewnątrzczaszkowego wymagało operacyjnego usunięcia krwawiaków. Dzieci oceniano biorąc pod uwagę umiejscowienie krwawienia i analizując: mnogość ciąż, termin porodu, sposób porodu, porodową masę ciała dziecka, punktację w skali Apgar, obraz kliniczny i czas pojawienia się objawów krwawienia, późniejszy rozwój dziecka w wieku 6 miesięcy do 10 lat. W siedmiu przypadkach na dziesięć krwawienia wewnątrzczaszkowe powstały po porodach fizjologicznych u pierwiastek. Nie znaleziono związku krwawień wewnątrzczaszkowych z masą ciała dziecka i terminem porodu. Punkcja wg Apgar była nieco niższa u dzieci z rozleglejszymi krwawieniami. Objawy krwawień wewnątrzczaszkowych pojawiały

się między 1 i 3 dobą życia u dziewięciu noworodków, u jednego dziecka po 2 tygodniach i nie miały charakteru objawów umiejscawiających krwawienie. Jedno dziecko leczone zachowawczo zmarło, u pozostałych wynik nie zależał od metody leczenia.

Podkreślamy odrębność symptomatologii i bardziej zachowawcze podejście do leczenia krwawiaków wewnątrzczaszkowych u noworodków w porównaniu z innymi grupami wiekowymi.

Summary

Mechanical trauma during delivery caused by noncompensative head deformation, forceps or vacuum delivery is the most common cause of intracranial bleeding in full term neonates. From 1989 to 2009 35 neonates were treated due to central nervous system trauma in Neonatological Department Poznan University of Medical Sciences. In ten newborn (29%) intracranial hematomas were recognized, in nine neonates subdural, hematomas in one epidural hematoma. Clinical and radiological symptoms of intracranial hypertension were indications for surgical treatment in five neonates. Localisation of the hematomas in relation to termination of the gravidity, way of the delivery, birth body mass, Apgar score, pattern and time of neurological symptoms development, outcome of children from 6 months to 10 years after treatment were discussed. In seven out of ten children intracranial bleeding occurred

Tabela 1. Klasyfikacja podoponowych krwawień u dziewięciu noworodków (12)

Stopień	Umiejscowienie-zasięg	n
I	tylna część szczeliny międzypółkulowej	1
II	nad półkulami mózgu	2
III	tylny dół czaszki	2
IV	krwiał podoponowy i śródmózgowy	4

U pięciorga dzieci leczonych zachowawczo stosowano: intubację zależnie od stanu dziecka, mannitol, 20% albuminy, furosemid, sedację (midazolam, fenobarbital, diazepam), przeciwdrgawkowo siarczan magnezu.

Analizowano wpływ następujących okoliczności na powstawanie krwawień wewnątrzczaszkowych u noworodków spowodowanych urazem mechanicznym:

1. sposób porodu dziecka;
 2. kolejny poród u matki;
 3. dojrzałość noworodka (tydzień ciąży);
 4. masę ciała noworodka;
 5. punktację w skali Agar;
- oraz
6. czas pojawienia się objawów krwawienia wewnątrzczaszkowego;
 7. objawy neurologiczne wskazujące na krwawienie wewnątrzczaszkowe u noworodka;
 8. wynik leczenia operacyjnego w badaniach obrazujących;
 9. rozwój dzieci w czasie sześciu miesięcy do dziesięciu lat po urazie, przyjmując prostą skalę opartą na

odczuciu u lekarzy i rodziców: rozwój dziecka mógł być satysfakcjonujący lub nie satysfakcjonujący.

Wyniki

Rozleglejsze krwawienia podoponowe u noworodków pojawiały się częściej u pierwiastek zarówno po porodach siłami natury, jak i zakończonych cięciem cesarskim.

Wszystkie noworodki rodziły się z ciąż między 36 i 41 tygodniem ciąży, ich masa porodowa zawierała się między 3500 g i 4000 g. Dzieci z rozleglejszymi krwawieniami III i IV stopnia oraz z krwakiem nadoponowym miały niższą punktację w skali Apgar.

Kliniczne objawy krwawienia wewnątrzczaszkowego pojawiały się między 1 i 3 dobą po urodzeniu, tylko u jednego noworodka po dwóch tygodniach. Najczęściej na urazoun dzieci reagowały zmianą napięcia mięśniowego, apatią, drgawkami, zaburzeniami okoruchowymi. U pięciorga leczonych operacyjnie przednie ciemię było napięte.

Jedno dziecko leczone zachowawczo zmarło. Rozwój dzieci w grupach leczonych zachowawczo i operacyjnie był podobny.



Rycina 2. Krwawienie podoponowe III stopnia z rozszerzeniem na tylny dół czaszki i sposób ewakuacji przez obustronną, podpotyliczną trepanację otworkową.

Tabela 2. Umiejscowienie i zasięg krwawień wewnątrzczaszkowych u 10 noworodków w odniesieniu do liczby porodów u jednej matki i sposobu porodu

Lp	Typ krwawienia	N	Kolejny poród	Sposób porodu	
1	I	1	2	fizjologiczny	- 1
2	II	2	2, 4	fizjologiczny	- 2
3	III	2	1, 2	fizjologiczny; wyciąg próżniowy + cięcie cesarskie	- 1 - 1
4	IV	4	1, 1, 1, 1	fizjologiczny, cięcie cesarskie	- 3 - 1
5	nadoponowy	1	2	cięcie cesarskie	- 1

Tabela 3. Umiejscowienie i zasięg krwawień wewnątrzczaszkowych u 10 noworodków w odniesieniu do terminu porodu, średniej masy urodzeniowej i punktacji w skali Apgar

Lp	Typ krwawienia	Termin porodu (t.c.)	Średnia masa urodzeniowa (g)	Punktacja w skali Apgar
1	I	38	3850	8
2	II	37, 40	3700	9, 10
3	III	39, 39	3950	7, 8
4	IV	36, 37, 38, 41	3890	7, 8, 8, 9
5	nadoponowy	40	3700	6

Tabela 4. Umiejscowienie i zasięg krwawień wewnątrzczaszkowych u 10 noworodków w odniesieniu do czasu pojawienia się objawów i obrazu klinicznego krwawień

Lp	Typ krwawienia	N	Doba pojawienia się	Noworodki operowane (n)	Objawy (dzieci leczone operacyjnie)
1	I	1	14	0	wzmożenie nap. mm
2	II	2	2, 3	1	wzrost /spadek nap. mm apatia, senność, oczopląs, drgawki napięte ciemię (1)
3	III	2	3, 3		bezdechy, wiotkość mięśni, oczopląs, drgawki napięte ciemię (1)
4	IV	4	1, 2, 2, 3	2	bezdechy, apatia, spadek nap. mm, oczopląs napięte ciemię (2)
5	nadoponowy	1	2	1	wzmożenie nap. mm, apatia, napięte ciemię (1)

Tabela 5. Wynik leczenia dziesięciu noworodków z krwawieniami wewnątrzczaszkowymi

Leczenie n	Zmiany ogniskowe oun w KT, usg, (n)	Rozwój dziecka satysfakcjonujący (n)	Rozwój dziecka nie satysfakcjonujący (n)	Zgon
operacyjne 5	2	3	2	0
zachowawcze 5	3	2	2	1

Omówienie

Dziesięć przypadków krwawień wewnątrzczaszkowych spowodowanych mechanicznymi urazami okołoporodowymi z terenu miasta Poznania w ciągu osiemnastu lat świadczy o bardzo niskiej częstości ich pojawiania się. Jednak zagrożenia jakie powodują dla życia noworodków zmuszają do ich analizy (3).

Porody instrumentalne stwarzają większe ryzyko urazów oun. Zastosowanie wyciągacza próżniowego powoduje dwadzieścia razy, a kleszczy dziesięć razy częściej krwawienia wewnątrzczaszkowe u noworodków, w porównaniu z dziećmi rodzonymi bez pomocy instrumentalnej (4, 6, 8, 10, 13). Nie ulega wątpliwości, że cięcie cesarskie znacznie zmniejsza ryzyko urazu oun (7). W opisywanej grupie u trójki noworodków urodzonych cięciem cesarskim pojawiły się jednak krwawienia wewnątrzczaszkowe, podoponowe: w tylnym dole czaszki i śródmózgowe, oraz nadoponowe ze złamaniem sklepienia czaszki. Tym krwawieniom towarzyszyły jednak wyjątkowe okoliczności. U dwójki noworodków z krwawieniami podoponowymi decyzja wykonania cięcia cesarskiego zapadła: u jednego po wcześniejszym nieskutecznym założeniu wyciągacza próżniowego, u drugiego wobec braku postępu porodu. Do urazu oun mogło więc dojść przed wykonaniem cięcia cesarskiego. Złamanie czaszki i krwiak nadoponowy powstał u trzeciego dziecka po wydobyciu z macicy.

Wszystkie nasze noworodki były donoszone z masą urodzeniową powyżej 3500g. Były więc dziećmi dużymi,

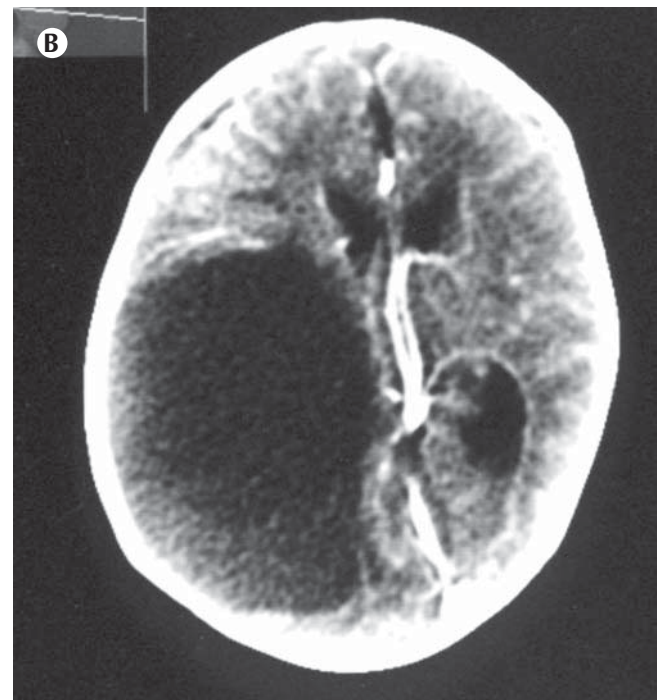
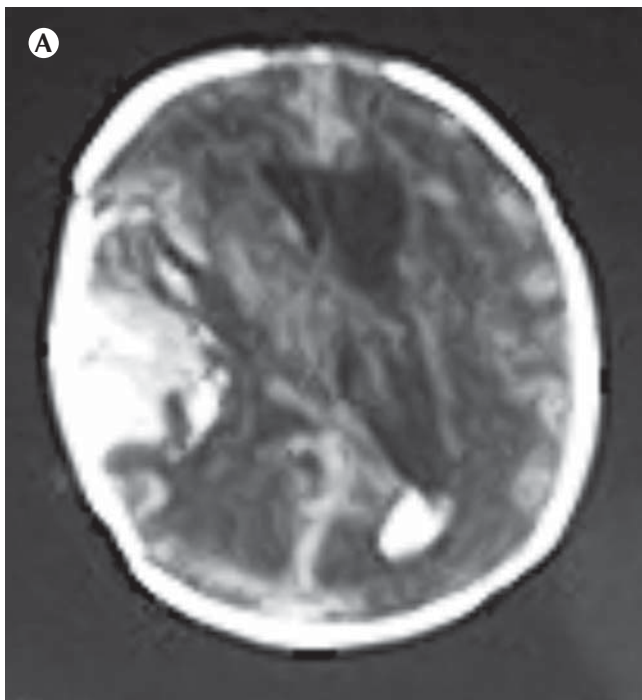
bardziej narażonymi na uraz oun. W latach sześćdziesiątych ryzyko powstania krwawień wewnątrzczaszkowych u noworodków urodzonych porodem fizjologicznym z masą urodzeniową 2500 g wynosiło 4%, u noworodków z masą ciała powyżej 4000 g 66% (7).

Rozległość krwawienia miała wpływ na stan dziecka po porodzie (tab. 3). Stopień rozległości krwawienia kojarzył się z punktacją w skali Apgar. Pomimo więc, że objawy neurologiczne u części noworodków pojawiły się później, stan tych dzieci po porodzie mógł wskazywać na doznany uraz oun (9, 16).

Opóźnienie pojawienia się objawów klinicznych, nawet do 4 doby u czwórki dzieci, u jednego do 14 dni, można wytłumaczyć dość sporymi u noworodka przeszerzeniami płynowymi kompensującymi wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Napięcie ciemienia świadczy o znacznym wzroście ciśnienia wewnątrzczaszkowego i jest jednym z kryteriów wskazań do leczenia operacyjnego krwawienia wewnątrzczaszkowego (2, 11).

Niedojrzały mózg noworodka inaczej niż u starszych dzieci odpowiada na uraz.

Brak jest najczęściej obserwowanej sekwencji objawów: postępująca senność, wymioty, zwolnienie czynności serca, czasami objawy ogniskowe, w skrajnych sytuacjach utrata oddechu itp. Noworodek reaguje inaczej: apatia, senność kojarzą się ze zmniejszeniem lub zwiększeniem napięcia mięśniowego, drgawkami, oczopląsem. Bezdech pojawiają się wcześniej (1, 3, 11, 12, 14).



Rycina 3. Wynik leczenia operacyjnego w badaniach KT: A) krwiak prawego płata skroniowego; B) krwiak prawej półkuli mózgu i rozległa jama opustoszeniowa po 24 miesiącach od usunięciu krwiaka.

U połowy dzieci po przebytych krwawieniach wewnątrzczaszkowych spowodowanych okołoporodowym urazem mechanicznym w ciągu pierwszego roku życia utrzymują się objawy neurologiczne: niedowłady kończyn, oczopląs, napady padaczkowe, opóźnienie rozwoju. Zwykle w badaniach obrazujących stwierdza się różnego stopnia uszkodzenia struktur ośrodkowego układu nerwowego (ryc. 3) (3, 5, 9).

Wnioski

Wewnątrzczaszkowe krwawienia spowodowane okołoporodowym urazem mechanicznym głowy są bardzo rzadkie. Poród siłami natury dużych noworodków usposabia do powstawania krwawień wewnątrzczaszkowych. Powstawanie krwawień wewnątrzczaszkowych po cięciu cesarskim wiąże się z późnym podjęciem decyzji o jego przeprowadzeniu. Objawy neurologiczne krwawień wewnątrzczaszkowych są inne u noworodków niż u dzieci starszych.

Piśmiennictwo

1. Bajor G.: Postępowanie diagnostyczne i leczenie u noworodków z urazami okołoporodowymi tkanki kostnej i nerwów obwodowych w oparciu o analizę noworodków urodzonych w Klinice Położniczej Śląskiej Akademii Medycznej. Prz. Pediatr. 1993, 23, 81-89
2. Byrne M.B., Kean D., Boylan P., Stronge J.M.: Intrauterine pressure and the active management of labor. J. Obstet. Gynecol. 1993, 13, 453-456
3. Hayashi T., Hashimoto T., Fukuda S.: Neonatal subdural hematoma secondary to birth injury. Clinical analysis of 48 survivors. Child's Nerv. Syst. 1993, 3, 23-29
4. Gardella C., Taylor M., Benedetti T., Hitti J., Critchlow C.: The effect of sequential use of vacuum and forceps for assisted vaginal delivery on neonatal and maternal outcome. Am. J. Obst. Gynecol. 2001, 185, 896-902
5. Jocelyn L.J., Cairo O.G.: Neurodevelopmental outcome of term infants with intraventricular hemorrhage. Am. J. Dis. Child. 1992, 146, 194-197

6. Lowe B.L.: Fear of failure: a place for the trial of instrumental delivery. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1987, 94, 60-66
7. Mueller D.: Poród jako przyczyna urazów ośrodkowego układu nerwowego. W: D. Mueller: Badanie i diagnostyka neurologiczna wieku dziecięcego. PZWL Warszawa 1974, 157-169
8. O'Driscoll K., Meagher D., MacDonald D., Geoghegan F.: Traumatic intracranial hemorrhage in firstborn infants and delivery with obstetric forceps. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1981, 88, 577-581
9. Pallina J., Dias M.S., Li V., Kucharek D., Arbeman M.: Cranial birth injuries in term newborn infants. Pediatr. Neurosurg. 2001, 35, 113-119
10. Park J.S., Robinson J.N., Norwitz E.R.: Rotational forceps: should these procedures be abandoned? Semin. Perinatol. 2003, 27, 112-120
11. Parker L.A.: Early recognition and treatment of birth trauma: injuries of the head and face. Adv. Neonatal. Care 2005, 5, 288-297
12. Piatt J.H., Kernan J.C.: Intracranial hematomas. in McLone P.G. Pediatric Neurosurgery Saunders Company, Philadelphia, 2001, 634-635
13. Revah A., Ezra Y., Farine D., Ritchie K.: Failed trial of vacuum or forceps: maternal and fetal outcome. Am. J. Obstet. Gynecol. 1997, 176, 200-204
14. Ritter A.M., Ward P.J.: Mass lesions after injury in the pediatric population. W: A.L. Albright, I. F. Pollack, P. D. Adelson (red.): Pediatric Neurosurgery. Thieme, New York, Stuttgart, 1999, 849-860
15. Ross M.G., Fresquez M., El-Haddad M.A.: Impact of FDA advisory on reported vacuum-assisted delivery and morbidity. J. Matern. Fetal Med. 2000, 9, 321-326
16. Towner D., Castro M.A., Eby-Wilkens E., Gilbert W.M.: Effect of mode of delivery in multiparous women on neonatal intracranial injury. N. Engl. J. Med. 1999, 341, 1709-1714

Adres do korespondencji:

Krzysztof Strzyżewski
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel +4861/847 52 28
fax +4861/847 52 28
strzyzkzr@wp.pl

Przezskórna, przedkrzyżowa osiowa spondylodeza międzytrzonowa odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa z okołoguzicznego dostępu operacyjnego

Minimal Invasive Percutaneous Presacral Axial Lumbosacral Fusion (AxiaLIF)

Zbigniew Brodziński

*z Dubai Bone & Joint Center
Harvard Medical School Dubai Center-CME
Dubai Healthcare City, Dubai, UAE*

Streszczenie

Tradycyjne metody operacyjne zespolenia lędźwiowo-krzyżowego prowadzą do naruszenia ciągłości mięśni, więzadeł i pierścienia włóknistego krążka międzykręgowego. Oszczędne techniki operacyjne w chirurgii kręgosłupa pozwalają na zachowanie integralności przykręgosłupowych struktur anatomicznych. Autorzy opisują przezskórną, przedkrzyżową osiową spondylodezę międzytrzonową odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa z okołoguzicznego dostępu operacyjnego. Ta nowa technika operacyjna związana jest z minimalnym ryzykiem wystąpienia powikłań operacyjnych w odniesieniu do struktur nerwowych i naczyniowych.

Summary

Traditional surgical approaches to the lumbosacral spine require muscle and ligament dissection, neural retraction and annular disruption. A less invasive technique has been developed that preserves the integrity of the muscle, ligament and annulus. The author describe a new paracoccygeal approach to the L5-S1 junction for interbody fusion. This novel technique of interbody distraction and fusion via a percutaneous approach corridor allows for fusion of the lumbosacral segment with minimal risk to the vascular and neural elements.

Słowa kluczowe: spondylodeza międzytrzonowa, kręgosłup lędźwiowo-krzyżowy, technika operacyjna, AxiaLif

Key words: interbody fusion, lumbo-sacral spine, surgical technique, AxiaLif

Wstęp

Okołoguziczny przezkrzyżowy dostęp operacyjny AxiaLif jest alternatywną metodą operacyjną względem tylnego, przedniego i transforaminalnego międzytrzonowego zespolenia L5-S1 kręgosłupa. Tą nową drogą operacyjną, można wykonać przezskórną discektomię, dystrakcję międzytrzonową i stabilizację. W celu poprawy efektywności unieruchomienia segmentu międzytrzonowego dodatkowym postępowaniem jest stabilizacja przeznasadową lub przezstawową techniką przezskórną. W ten sposób uzyskujemy „okrężne” (360°) unieruchomienia wewnętrznego dolnych segmentów międzykręgowych odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa (2, 4, 5, 9, 11).

Opis metody operacyjnej

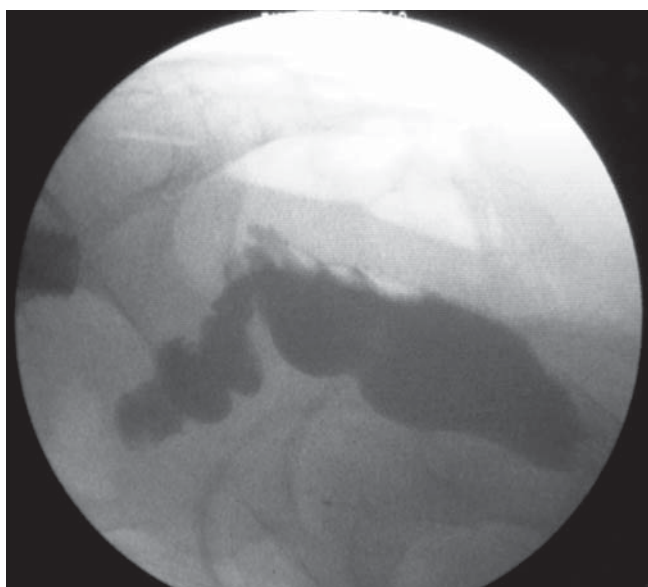
Pacjent w znieczuleniu ogólnym jest układany w pozycji „na brzuchu” na stole operacyjnym, który jest przepuszczalny dla promieni rentgenowskich. Do odbytnicy wprowadzany jest cewnik, którego balon jest wypełniany 10 ml powietrza w celu poprawy uwidocznienia odbytnicy w bocznej projekcji podczas wykonywania rentgenoskopii (fluoroskopii) (ryc. 1 i 2). Pole operacyjne jest izolowane od odbytu. Odbyt zamknięty jest szczelnym opatrunkiem. Podczas operacji może być rejestrowany zapis czynności bioelektrycznej mięśni (EMG) i somatosensorycznych potencjałów wywołanych (SSEP). Monitorowanie neuroelektrofizjologiczne służy do obserwacji czynności układu nerwowego podczas dekompresji, dystrakcji międzykręgowej i wprowadzania śrub do nasad łuków. Rentgenoskop (ramię C) jest używany w celu wykonywania dwupłaszczyznowej skopii



Rycina 1. Wypełnianie powietrzem odbytnicy.



Rycina 3. Miejsce operacji.

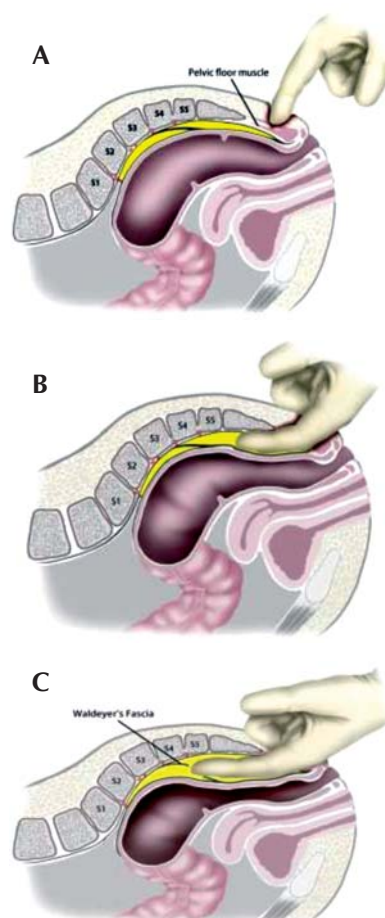


Rycina 2. Potwierdzenie obecności powietrza w odbytnicy w obrazie fluoroskopowym.

(w projekcjach a-p i bocznej) podczas operacji. Okolice krzyżowo-guziczna i pośladków jest dezynfekowana i okładana chustami chirurgicznymi.

Cięcie skórne długości 20 mm wykonuje się po stronie prawej lub lewej od okołoguzicznego karbu (nacięcia) (ryc. 3). Skórę ostrzykuje się 25% marcainą z epinefryną w rozcieńczeniu (1:200 000), w celu uzyskania znieczulenia miejscowego. Nacinana jest skóra, a następnie powięź. Konieczne jest sprawdzenie palcem wprowadzonym do rany, czy prawidłowo została nacięta powięź (ryc. 4a, b, c).

Zgłębnik wprowadzamy w miejsce nacięcia skóry i powięzi, następnie delikatnie przesuwamy go wzdłuż przedniej linii środkowej kości krzyżowej. Ważne jest aby przez cały czas przesuwania mandrynu ręka chirurga wyczuwała ciągły kontakt z kością krzyżową. Dlatego wykonywane są niewielkie ruchy oscylacyjne odsuwa-



Rycina 4. Weryfikacja prawidłowego nacięcia powięzi (a) i identyfikacja palcem przestrzeni przedkrzyżowej (b, c).



Rycina 5. Wprowadzanie zgłębnika do warstwy korowej kości krzyżowej (a). Obraz fluoroskopowy w projekcji bocznej (b) i a-p (c) przedstawia położenie zgłębnika.

jące tkankę tłuszczową z przestrzeni przedkrzyżowej. Ten manewr powinien być zakończony potwierdzeniem w rentgenoskopii, w projekcji dwupłaszczyznowej, właściwego położenia mandrynu. Celem tego etapu operacji jest wprowadzenie zgłębnika do warstwy korowej kości krzyżowej w miejscu połączenia segmentów S1 i S2 kości krzyżowej (ryc. 5a, b, c).

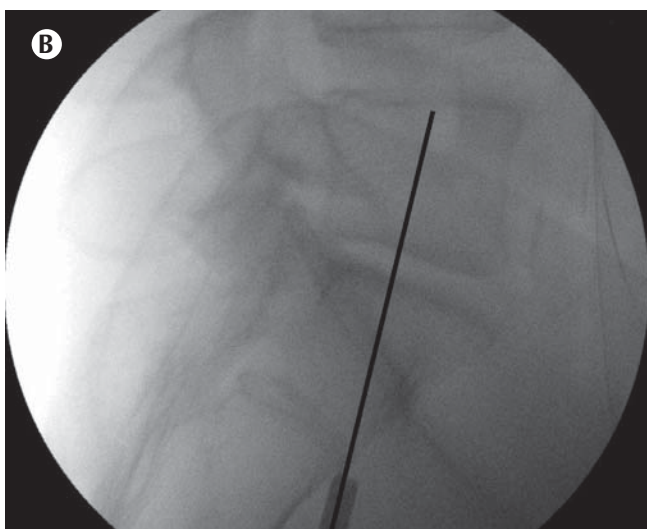
Po wstępnym zidentyfikowaniu miejsca połączenia segmentów S1-S2 wykorzystywana jest dwupłaszczyznowa fluoroskopia do zaplanowania toru (trajektorii) przez kość krzyżową, przestrzeń międzykręgową i trzon kręgu L5, która będzie również drogą umieszczenia gwintowanego cage (śruby). Tak musi być poprowadzona trajektoria, aby tor kanału roboczego przechodził przez środkową i przednią część przestrzeni międzytrzonowej L5-S1 i kończył się w przedniej kolumnie trzonu kręgu L5. Konieczne jest potwierdzenie w projekcjach a-p i bocznej położenia zgłębnika w linii środkowej kości krzyżowej i kręgu L5 (ryc. 6 a, b, c).

Po uzyskaniu optymalnej trajektorii dla wprowadzenia śruby, tępy zgłębnik zostaje wymieniony na ostry, do którego dołączona jest rękojeść. Po potwierdzeniu fluoroskopowym miejsca położenia segmentów S1, S2 wprowadzany jest zgłębnik, delikatnymi uderzeniami młotka, do kości krzyżowej i do przestrzeni międzykręgowej L5-S1 (ryc. 7).

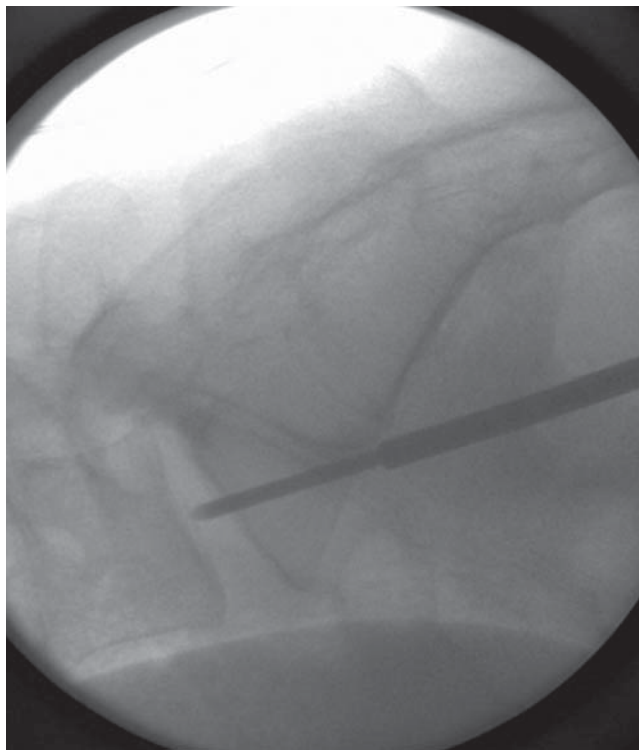
W kolejnym etapie operacji usuwamy ostry zgłębnik i wprowadzamy sekwencyjnie rozszerzacze tkankowe (dilatatory rurkowe), które powiększają dostęp operacyjny w przestrzeni przedkrzyżowej i wytwarzają kanał roboczy w kości krzyżowej. Pierwszy, rurkowaty dilatator ma średnicę 6 mm i do kości krzyżowej wprowadzany jest delikatnymi uderzeniami młotka pod kontrolą fluoroskopii. Następnie, po jego usunięciu, są w identyczny sposób wprowadzane rozszerzacze o średnicy 8 i 10 mm. Po założeniu 10 mm rozszerzacza ponownie wykonujemy rentgenoskopię w celu zweryfikowania prawidłowego położenia dilatatora w kości krzyżowej (ryc. 8).

Następnie wprowadzana jest przez kanał roboczy do kości krzyżowej wiertarka aby wytworzyć dojście do przestrzeni międzykręgowej L5-S1. Ciągłe monitorowanie fluoroskopowe pozwala na uwidocznienie końcówki wiertła (średnicy 9 mm), które wytwarza kanał w blaszce granicznej górnej segmentu S1, krążku międzykręgowym L5-S1 i dolnej blaszce granicznej kręgu L5 (ryc. 9a, b, c). Podczas wiercenia otworu w strukturach kostnych kręgosłupa pozyskiwany materiał kostny jest zabezpieczany do wykorzystywania, w późniejszym etapie operacji, jako autogeny przeszczep (ryc. 10).

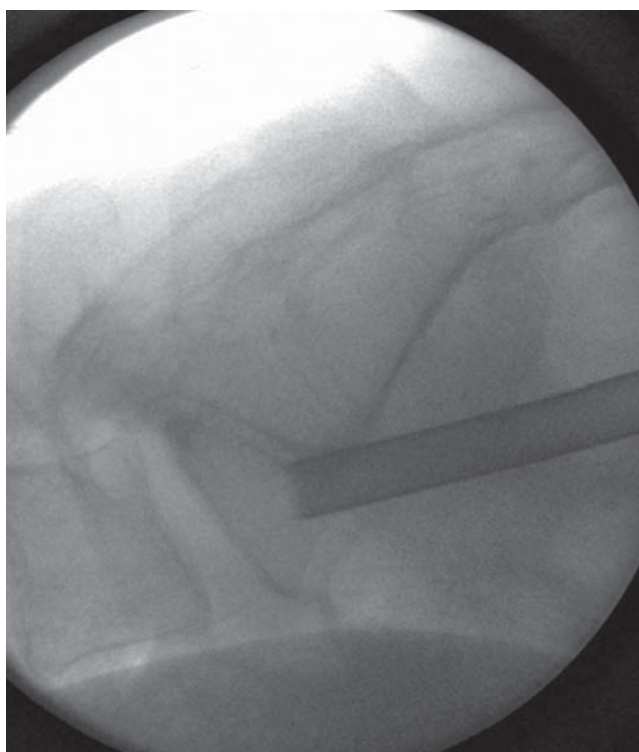
Obecnie wykonywana jest discektomia L5-S1. Do której przeprowadzenia służą specjalne narzędzia zakończone tnącymi pętlami (ryc. 11). Usuwane są jądro miażdżyste i blaszki graniczne - górna segmentu S1



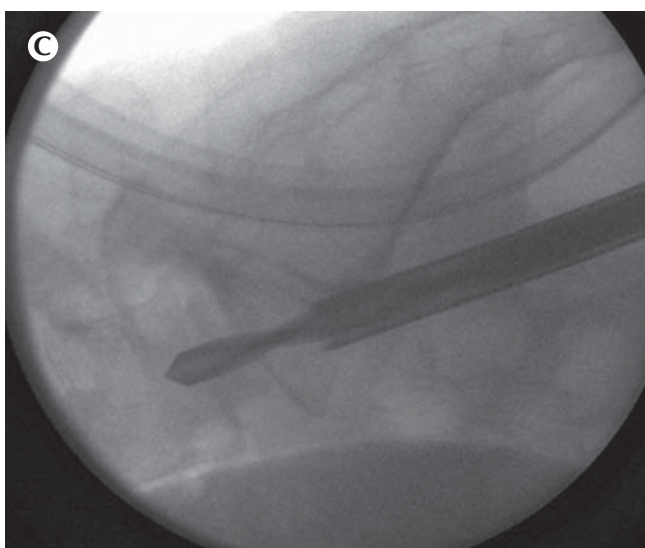
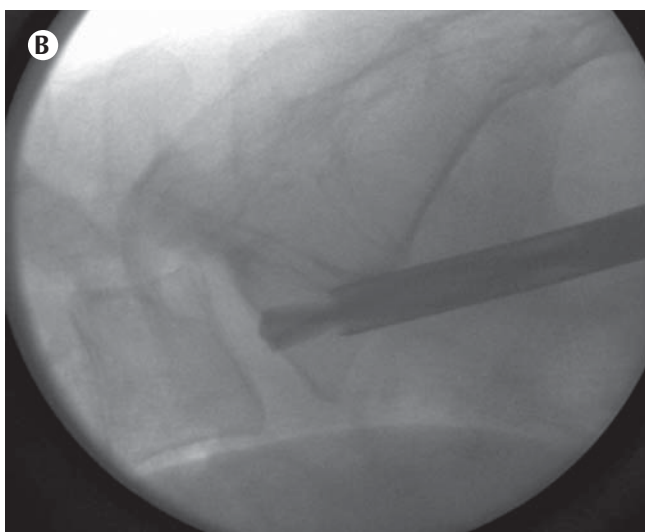
Rycina 6. Wprowadzane do struktur kostnych segmentu L5-S1 mandrynu (a). Obraz fluoroskopowy w projekcjach bocznej (b) i a-p (c) przedstawia położenie mandrynu.



Rycina 7. Obraz rentgenoskopii uwidacznia ostry zgłębnik w pierwszym segmencie kości krzyżowej i przestrzeni międzytrzonowej L5-S1.



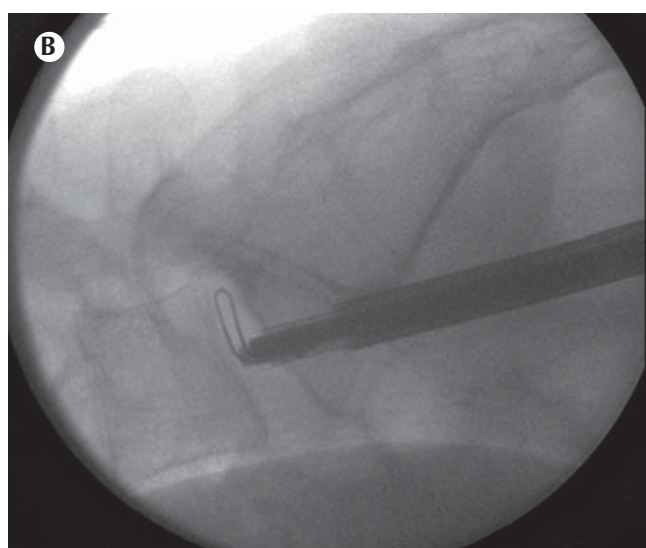
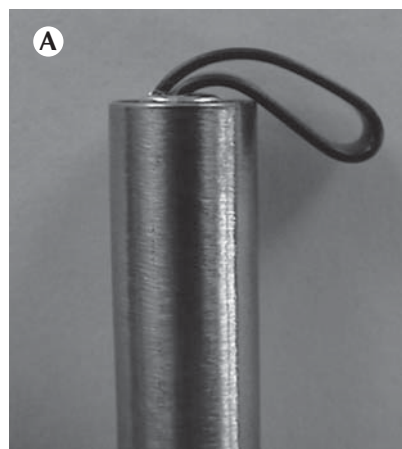
Rycina 8. Obraz fluoroskopii weryfikuje położenie rozszerzacza o średnicy 10 mm w kości krzyżowej.



Rycina 9. Wiercenie kanału w segmencie L5-S1 (a). Monitorowanie rentgenoskopowe obecności wiertła w blaszce granicznej górnej S1 (b) i trzonie kręgu L5 (c).



Rycina 10. Uzyskany materiał kostny podczas wiercenia kanału.



Rycina 11. Narzędzie do discektomii zakończone tnącą pętlą (a). Obraz fluoroskopowy po wprowadzeniu narzędzia do przestrzeni międzytrzonowej L5-S1 (b).



Rycina 12 a, b, c. Metalowa szczotka wprowadzana do przestrzeni międzytrzonowej.

i dolna kręgu L5, aż do warstwy gąbczastej kości. Wprowadzane są do przestrzeni międzytrzonowej metalowe szczotki, które pozwalają na usunięcie pozostałości jądra miazdżystego (ryc. 12a, b, c). Ten sposób usunięcia jądra miazdżystego zapewnia zachowanie integralności zewnętrznej części pierścienia włóknistego (ryc. 13).

Po dokonaniu discektomii, lejkowata kaniula (rurka) jest umieszczana w przestrzeni międzykręęgowej, aby



Rycina 13. Obraz makroskopowy krążka międzykręgowego, na preparacie anatomicznym, po usunięciu jądra miazdżystego.

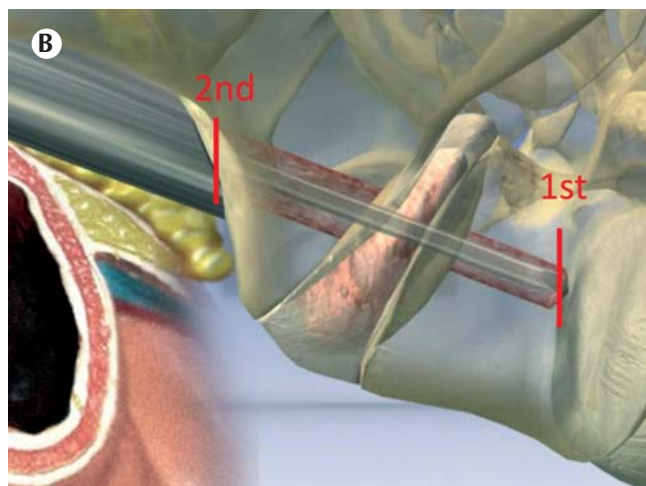
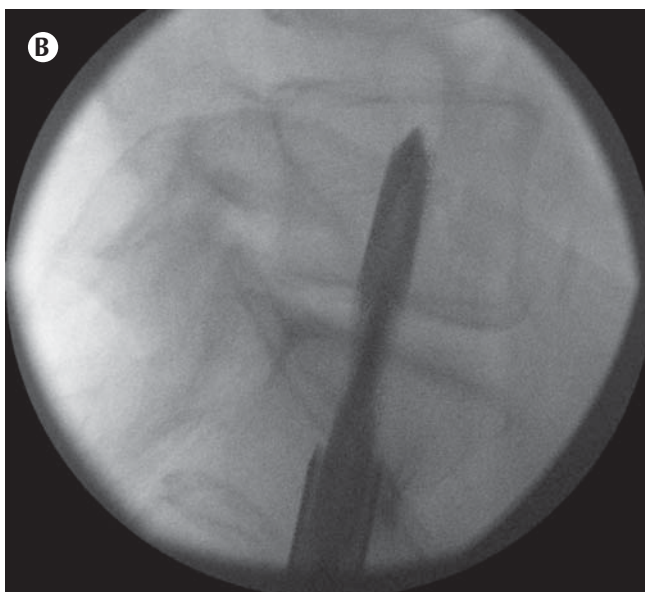
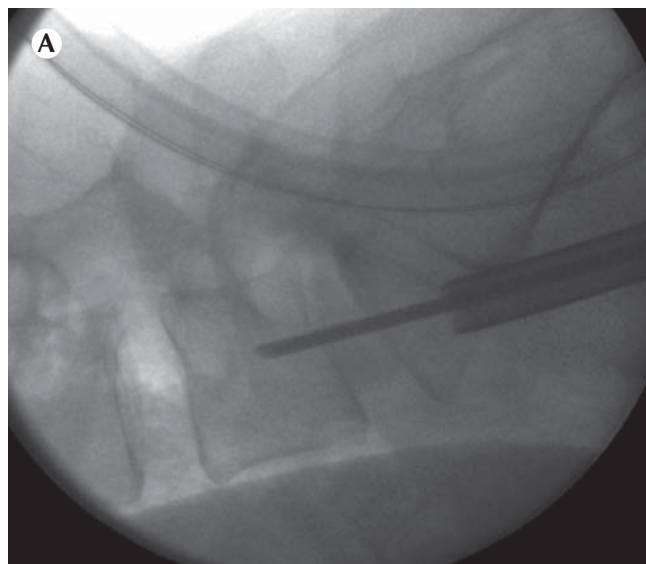
wprowadzić materiał który zapewnia spondylodezę. Zwykle są to fragmenty autogennej tkanki kostnej uzyskiwanej podczas wytwarzania tunelu w kości krzyżowej i kręgu L5, szpik kostny aspirowany z talerza kości biodrowej, zdemineralizowana macierz kostna, trójfosforan wapnia. W niektórych przypadkach jest stosowane białko morfogenetyczne. Objętość materiału użytego do przeszczepu wynosi od 10 do 15 ml.

Po wykonaniu międzytrzonowej artrodezy rozwiertakiem (średnica wiertła 7,5 mm) wprowadzonym do kanału roboczego, nawiercamy ponownie, już istniejący kanał w kości krzyżowej i w kręgu L5, na długości co najmniej 1 cm powyżej listewki brzeżnej dolnej kręgu L5. Potwierdzenie uzyskuje się w obrazie fluoroskopii (ryc. 14 a, b).

Po usunięciu rozwiertaka wprowadza się znacznik metalowy, w kształcie szpilki do wytworzonego kanału w strukturach kostnych kręgosłupa. Tytanowa śruba z centralnym kanałem (gwintowany, tubularny „cage”) składa się z dwóch części różniących się średnicą i rodzajem (skokiem) gwintu. Górna część (dystalna) gwintowanej śruby, która mocowana jest w kręgu L5 ma średnicę 11 mm i szerszy skok gwintu w porównaniu z dolną częścią (proksymalną), która ma średnicę 14 mm i węższy skok gwintu. Ta różnica, w średnicy i skoku gwintu, w poszczególnych częściach śruby zapewnia dystrakcję, która zwiększa przestrzeń międzytrzonową L5-S1 podczas wprowadzania śruby.

Właściwą długość śruby dobiera się poprzez pomiar znacznika (szpilki), która znajduje się w kanale śruby z uwzględnieniem wartości wymiaru dystrakcji (ryc. 15 a, b, c).

Po wprowadzeniu śruby do kanału roboczego, aż do granicy listewki brzeżnej dolnej kręgu L5, różnica



Rycina 14. Ponowne nawierzenie kanału w segmencie L5-S1 (a) i potwierdzenie prawidłowego przebiegu kanału w obrazie fluoroskopii (b).

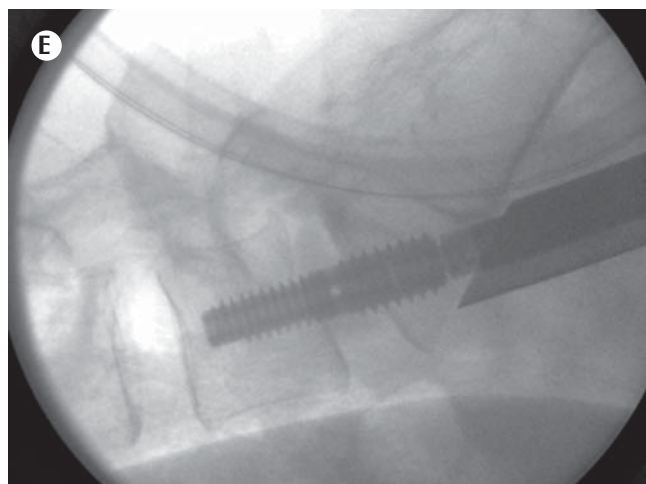
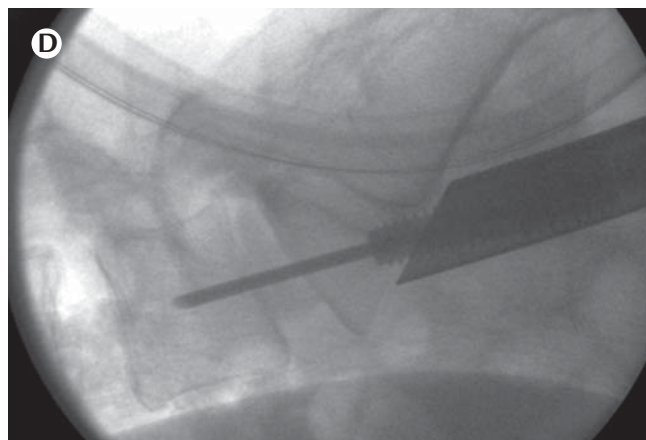
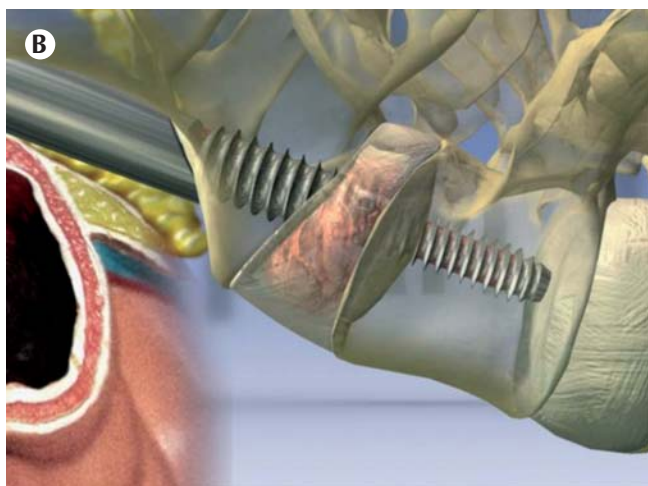
w skoku śruby powoduje powstanie mechanizmu dystrykcyjnego, a zwiększenie wysokości przestrzeni międzykręgowej L5-S1 obserwujemy w obrazie rentgenoskopii (ryc. 16 a, b, c, d, e). Po wkręceniu śruby na właściwą głębokość do trzonu kręgu L5 usuwany jest znacznik znajdujący się w kanale śruby. Na tym etapie operacji wykorzystując kanał śruby, możemy dokonać uzupełnienia materiału zapewniającego spondylodęzę L5-S1.

W ostatnim etapie operacji usuwamy dilatator, przez który była wprowadzana śruba stabilizująca, a pole operacyjne przemywamy roztworem antybiotyku. Zamknięcie rany jest typowe (ryc. 17).

Operacja może zostać uzupełniona przez jednoczasową lub w terminie odroczonym przezskórną tylną stabilizację śrubami przeznaczanymi lub przezstawowymi.



Rycina 15. Obraz rentgenoskopowy szpilki w segmencie L5-S1 (a). Model anatomiczny kręgosłupa obrazujący planowanie długości gwintowanego cage (b); cyt. wg 11. Wyznaczanie śródoperacyjne długości śruby (c).

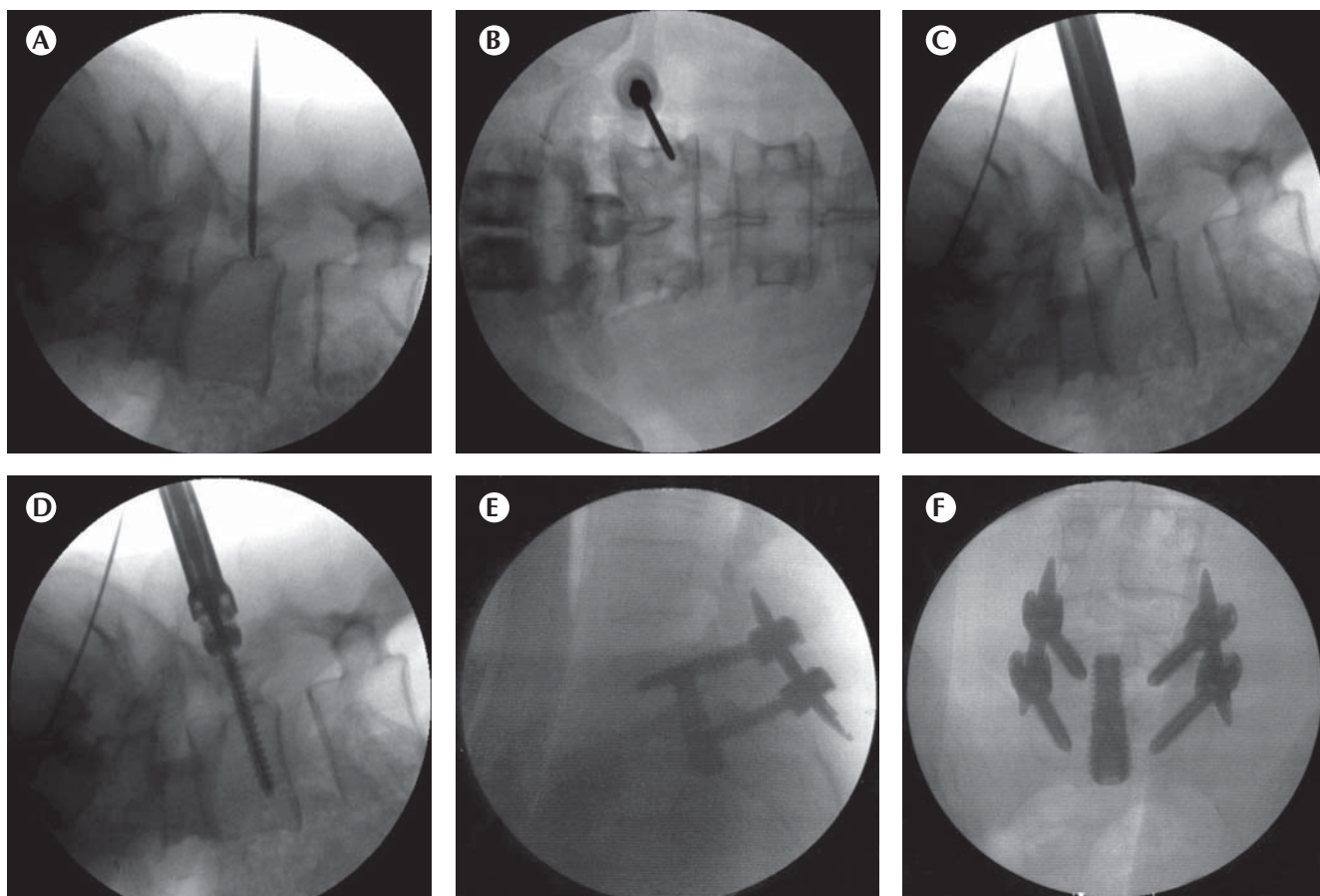


Rycina 16. Sposób wprowadzania śruby do segmentu L5-S1 przedstawiony na modelu anatomicznym (a, b); cyt. wg 11. Zdjęcie śródoperacyjne wykonane podczas wprowadzania śruby do kręgosłupa (c) pod kontrolą fluoroskopii (d, e).

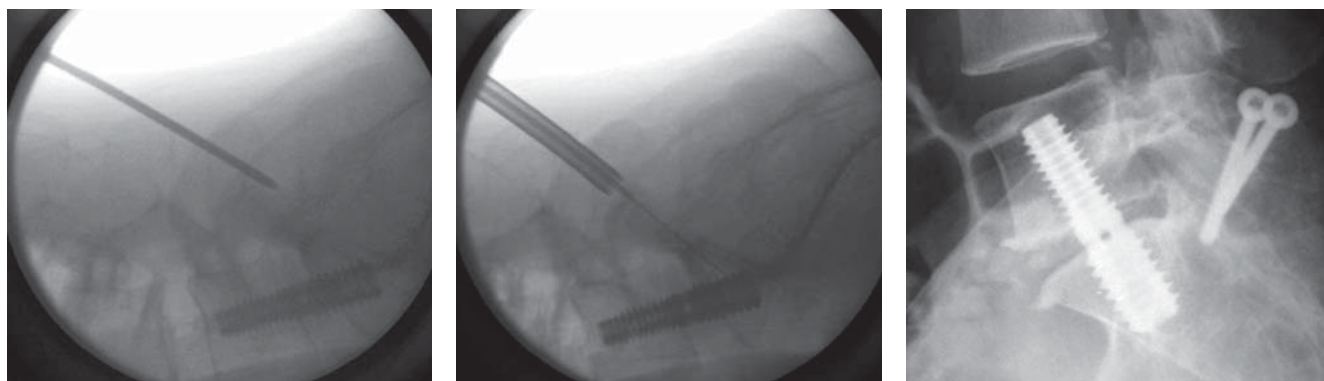


Rycina 17. Rana pooperacyjna.

Podczas implantacji śrub przeznasadowych nasady łuków identyfikujemy poprzez wprowadzenie igieł (kaliber 11) pod kontrolą fluoroskopii, w projekcjach a-p i bocznej. Jednostronnie wykonywane są małe nacięcia obejmujące skórę i powięź, a następnie przebijając mięśnie wprowadzamy trokar do szczytów nasad i nasad kręgow L5



Rycina 18. Obraz rentgenoskopowy boczny (a) i a-p (b) wprowadzonych przezskórnie igieł w celu identyfikacji nasad łuków. Wprowadzanie pod kontrolą ramienia U trokaru (c), a następnie śruby do nasady łuku (d). Kontrolne obrazy rentgenoskopii w projekcjach bocznej (e) i a-p (f) uwiadcniają prawidłowe położenie implantów.



Rycina 19. Wprowadzanie pod kontrolą ramienia U trokaru (a), a następnie drutu Kirschnera (prowadnicy) do wprowadzania śruby do stawu międzykręgowego (b). Kontrolny obraz badania fluoroskopowego w projekcji bocznej (c) uwiadczenia prawidłowe położenie implantów.

i S1. Po kontrolnej fluoroskopii, usuwamy trokar, który zastąpiony zostaje drutem Kirschnera. Później wprowadzane są sekwencyjnie rozszerzacze mięśniowe, śruby przeznasadowe do nasad i trzonów kręgów pod kontrolą ramienia U. Taka sama procedura jest powtarzana przy

wprowadzaniu śrub po przeciwnej stronie. Śruby z obu stron są łączone pomiędzy sobą prętami wprowadzanymi poprzez wcześniej wykonane nacięcia skóry i powięzi do wprowadzania śrub. Następnie mocujemy nakrętki łączące pręty ze śrubami. Fluoroscopia dwupłaszczyzno-

wa potwierdza prawidłowe osadzenie śrub w nasadach i trzonach kręgowych (ryc. 18 a, b, c, d, e, f.).

Innymi sposobami uzyskania większej efektywności stabilności segmentu L5-S1 kręgosłupa jest zastosowanie stabilizacji przestawowej - Boucher (TFSF-facet joint screw fixation), przełukowej - Magerl (translaminar screw fixation) (ryc. 19 a, b, c).

Dyskusja

Choroba zwyrodnieniowa może powodować stenozę kanału kręgowego oraz niestabilność, zazwyczaj segmentów międzykręgowych L4-L5 i L5-S1. Następstwa choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa najczęściej obserwowane są w dolnym odcinku lędźwiowym kręgosłupa. W tym miejscu, przez kolumnę przednią kręgosłupa przenoszonych jest 80% obciążeń (19).

W przypadkach, gdy zawodzi leczenie zachowawcze chorzy są kwalifikowani do operacji z wykorzystaniem przedniego lub tylnego dostępu operacyjnego. Tradycyjne metody („otwarte”) są często źle tolerowane przez chorych. Przyczyna tego jest naruszenie ciągłości powięzi mięśniowych, mięśni i więzadeł, przemieszczania struktur nerwowych, przecięcia pierścienia włóknistego krążka międzykręgowego a czasami konieczności mobilizacji struktur anatomicznych jamy brzusznej i przestrzeni zaotrzewnowej. Do powikłań występujących podczas operacji zalicza się: uszkodzenia dużych naczyń krwionośnych, uszkodzenia jelit, dysfunkcję współczulnego autonomicznego układu nerwowego i korzeni nerwów rdzeniowych. W następstwie tychostępów operacyjnych mogą wystąpić ostre i przewlekłe bóle, ubytkowe objawy neurologiczne o charakterze przemijającym lub utrwalonym. Powikłania występują w zakresie od 10% do 20% przypadków (15, 16, 17, 20, 21, 23).

Postępy w technologiach medycznych i wprowadzenie oszczędnych technik operacyjnych umożliwiły zespolenie segmentów L4-L5 i L5-S1 kręgosłupa drogami tylną, tylnoboczną lub przednią z minimalnie inwazyjnych dostępów operacyjnych. Dzięki wprowadzeniu oszczędnych technik operacyjnych w chirurgii kręgosłupa możliwe jest przeprowadzenie zespolenia międzytrzonowego, stabilizacji przemasadowej i przestawowej, z minimalnym urazem mięśni, mniejszą utratą krwi, skróconym czasem hospitalizacji, zmniejszeniem bólu pooperacyjnego (7, 10, 12, 14).

System AxiaLif łączy osiągnięcia minimalnie inwazyjnych technik operacyjnych z nowym dostępem operacyjnym. Poprzez okołoguziczne nacięcie skóry małych rozmiarów, wytwarza się dostęp do pierwszego segmentu kości krzyżowej, przedniej powierzchni trzonu kręgu L5, a następnie od wnętrza kości krzyżowej osiąga się przestrzeń międzykręgową L5-S1. Dostęp operacyjny przedkrzyżowy zachowuje integralność mięśni okołokrę-

gosłupowych, więzadeł kręgosłupa i pierścienia włóknistego krążka międzykręgowego. Przestrzeń przedkrzyżowa jest ograniczona z tyłu przez powięź otrzewnową, która pokrywa kość krzyżową, a z przodu przez kreskę odbytnicy (mesorectum). Przestrzeń przedkrzyżowa jest wypełniona tkanką łączną. Tkanka tłuszczowa otacza odbytnicę, granicząc bezpośrednio z kreską odbytnicy. W tkance tłuszczowej znajdują się naczynia krwionośne, które zaopatrują odbytnicę. W przestrzeni przedkrzyżowej są nerwy podbrzusne położone w odległości 1 cm od linii środkowej na wysokości wzgórka kości krzyżowej (promontorium) i nerwy przywspółczulne, które odchodzą od korzeni brzusznych S3-S4 u mężczyzn i S2-S4 u kobiet. Na poziomie S1-S2 kości krzyżowej nerwy podbrzusne są położone kilka centymetrów bocznie od linii środkowej tak, że istnieje bardzo małe ryzyko ich uszkodzenia podczas wytwarzania kanału roboczego (2, 22, 24).

Oto A. i wsp. (13) w badaniach retrospektywnych dokonali, na podstawie obrazów rezonansu magnetycznego (w czasie T2), pomiarów przestrzeni przedkrzyżowej w grupie 193 pacjentów- 87 mężczyzn i 106 kobiet, w wieku od 18 do 83 lat. Pomiar był dokonany w trzech miejscach - na poziomach S1, S2 i S3. Pomiar w projekcji strzałkowej obejmował długość odcinka pomiędzy punktem przedniego brzegu segmentu kości krzyżowej, a tylną ścianą odbytu. Na podstawie obliczeń statystycznych wyznaczono wartości średnie wymiarów na poszczególnych poziomach, które wynosiły średnio u mężczyzn i kobiet: 16,2 i 11,9 na poziomie S1, 14,9 mm i 11,2 mm na poziomie S2 oraz 13,00 mm i 10,6 mm na poziomie S3.

W przestrzeni przedkrzyżowej znajduje się tętnica krzyżowa i żyły krzyżowe pośrodkowe. Naczynia krwionośne są różnej wielkości, znajdując się w okolicy promontorium kości krzyżowej i segmentów S1, S2. Krwawienie śródoperacyjne z poprzecznych żył krzyżowych lub tętnicy krzyżowej pośrodkowej jest możliwe. Jednak ryzyko krwawienia jest małe, dlatego że tkanki miękkie z przedniej powierzchni kości krzyżowej są przemieszczane tęym narzędziem. Ryzyko uszkodzenia dużych naczyń krwionośnych też jest znikome. Niebezpieczeństwo infekcji rany operacyjnej jest niewielkie. Procedurę wykonujemy przezskórną w krótkim okresie czasu, a w jej następstwie powstaje niewielka, anatomiczna „martwa przestrzeń” (4, 22).

Wszystkie, dotychczas przeprowadzane przednie i tylne dostępy operacyjne w celu dokonania artrodezy międzytrzonowej powodują uszkodzenia pierścienia włóknistego krążka międzykręgowego, więzadeł przednich i tylnych kręgosłupa prowadząc do zaburzeń biomechaniki połączenia lędźwiowo-krzyżowego (6). Nowy okołoguziczny, przezkrzyżowy dostęp operacyjny cechuje się wykonaniem discektomii bez naruszenia cią-

głości pierścienia włóknistego krążka międzykręgowego i więzadeł kręgosłupa. Tym samym w sposób znaczący wzrasta usztywnienie segmentu międzykręgowego po zastosowaniu dystrakcji. Obszary anatomiczne wokół dysku, dużych naczyń krwionośnych i struktur nerwowych kanału kręgowego pozostają bez blizn pooperacyjnych (2, 4, 8, 11).

Konstrukcja „cage” umożliwia natychmiastowe uzyskanie znacznej sztywności segmentu międzykręgowego. Dzięki temu, że pozostają niezmienione więzadła kręgosłupa i pierścień włóknisty krążka międzykręgowego, możliwe jest przeprowadzenie ligamentotaksji, która powoduje bardziej sztywne zespolenie. Uzyskiwany jest szeroki zakres dystrakcji specjalnie zaprojektowanym implantem. Dystrakcję powoduje wykorzystanie różnicy skoku gwintu w dystalnej części „cage” (śruby). Połączenie tego typu zabiegu z przezskórną stabilizacją przeznasadową, pozwala na dodatkowe manewry rozciągnięcia, kompresji i redukcji przemieszczonych kręgów przed wkręceniem „cage” (2, 4, 9, 11).

Osiowo - przekrzyżowo założony „cage” stawia bardziej skutecznie opór na siły ścinające i translacyjne, występujące podczas różnych ruchów w segmencie międzykręgowym L5-S1, w porównaniu z innymi systemami stabilizacji kręgosłupa (1, 3, 9, 18).

Techniki minimalnie inwazyjne nie są pozbawione ryzyka, które dotyczy uszkodzenia struktur anatomicznych jamy brzusznej i przestrzeni zaotrzewnowej. W dalszym ciągu konieczne jest udoskonalanie nowych minimalnie inwazyjnych dostępów operacyjnych, których celem jest uzyskanie spondylodezy w segmentach L4-L5 i L5-S1 kręgosłupa. Poprzez naturalnie istniejącą przestrzeń przedkrzyżową wypełnioną tkankami łączną i tłuszczową, można osiągnąć poziom L5-S1 z pominięciem jamy brzusznej, dużych naczyń krwionośnych przestrzeni zaotrzewnowej, korzeni nerwów rdzeniowych, stawów międzywyrostkowych, łuków kręgowych i struktur mięśniowo-więzadłowych (2, 4, 5, 8, 11).

Podsumowanie

Okołoguziczny - osiowy dostęp operacyjny do połączenia lędźwiowo-krzyżowego zasługuje na rozpowszechnianie. Jest nową techniką operacyjną do przeprowadzenia zespolenia segmentu międzytrzonowego L5-S1. Związany jest z minimalnym ryzykiem wystąpienia powikłań operacyjnych w odniesieniu do struktur nerwowych i naczyniowych. Technika operacyjna pozwala na zapewnienie ciągłości pierścienia włóknistego krążka międzykręgowego co poprawia sztywność zespolenia i umożliwia powstanie w przyszłości spondylodezy międzytrzonowej. Potrzebny jest dłuższy czas obserwacji w celu oceny wyników leczenia. Wydaje się, że w przyszłości ten oryginalny dostęp operacyjny będzie

wykorzystywany nie tylko do uzyskania spondylodezy w segmentach L5-S1 i L4-L5, ale również do zakładania implantów w celu uzyskania artroplastyki.

Piśmiennictwo

1. Akesen B., Wu C., Mehdob A., Transfeldt E.: Biomechanical evaluation of paracoccygeal transsacral fixation. *J. Spinal Disord. Tech.* 2008, 21, 39-44
2. Bohinski R.J., Jain V.V., Tobler W.D.: Presacral retroperitoneal approach to axial lumbar interbody fusion: a new, minimally invasive technique at L5-S1: Clinical outcomes, complications, and fusion rates in 50 patients at 1-year follow-up. *SAS Journal* 2010, 4, 54-62
3. Burkus J.K.: Intervertebral fixation: clinical results with anterior cages. *Orthop. Clin. North. Am.* 2002, 33, 349-357
4. Cragg A., Carl A., Casteneda F., Dickman C., Guterman L., Oliviera C.: New percutaneous access method for minimally invasive anterior lumbar surgery. *J. Spinal. Disord. Tech.* 2004, 17, 21-28
5. De Vine J.G., Gloystein D., Singh N.: A novel alternative for removal of the AxiaLif (TranS1) in the setting of pseudoarthrosis of L5-S1. *Spine J.* 2009, 9, 910-915
6. Ethier D.B., Cain J.E., Yaszemski M.J. i wsp.: The influence of anulotomy selection on disc competence. A radiographic, biomechanical, and histologic analysis. *Spine* 1994, 19, 2071-2076
7. Inamasu J., Guiot B.H.: Laparoscopic anterior lumbar interbody fusion: a review of outcome studies. *Minim. Invasive Neurosurg.* 2005, 48, 340-347
8. Ledet E.H., Tymeson M.P., Salerno S., Carl A.L., Cragg A.: Biomechanical evaluation of a novel lumbosacral axial fixation device. *J. Biomech. Eng.* 2005, 127, 929-933
9. Ledet E., Carl A., Cragg A.: Novel lumbosacral axial fixation techniques. *Expert Rev. Med. Devices* 2006, 3, 327 -334
10. MacMilan M., Fessler R., Gillespy M., Montgomery W.: Percutaneous lumbosacral fixation and fusion: anatomic study and two-year experience with a new method. *Neurosurg. Clin. North. Am.* 1996, 7, 99-106
11. Marrota N., Cosar M., Pimenta L., Khoo L.T.: A novel minimally invasive presacral approach and instrumentation technique for anterior L5-S1 intervertebral discectomy and fusion: technical description and case presentations. *Neurosurg. Focus* 2006, 20, E9, 1-8
12. Mayer H.M.: A new microsurgical technique for minimal invasive anterior lumbar interbody fusion. *Spine* 1997, 22, 691-700
13. Oto A., Peynircioglu B., Erylimaz M. i wsp.: Determination of the width of the presacral space on magnetic imaging. *Clin. Anat.* 2004, 17, 14-16
14. Ozgur B.M., Aryan H.E., Pimenta L., Taylor W.R.: Extreme lateral interbody fusion (XLIF): a novel surgical technique for anterior lumbar interbody fusion. *Spine J.* 2006, 6, 435-443
15. Postacchini F.: Spine update. Surgical management of lumbar spinal stenosis. *Spine* 1999, 24, 1043-1047
16. Rajaraman V., Vingan R., Roth P., Heary R.F., Conklin L., Jacobs G.B.: Visceral and vascular complications resulting from anterior lumbar interbody fusion. *J. Neurosurg.* 1999, 91, 61-64
17. Salehi S.A., Tawh R., Ganju A., LaMarca F., Liu J.C., Ondra S.L.: Transforaminal lumbar interbody fusion: surgical technique and results in 24 patients. *Neurosurgery* 2004, 54, 368-374
18. Slosar P.J., Reynolds J.B., Koestler M.: The axial cage. A pilot study for interbody fusion in a higher - grade spondylolisthesis. *Spine J.* 2001, 1, 115-120
19. Spivak J.M.: Carent Concepts review. Degenerative Lumbar Spinal Stenosis. *J Bone and Joint Surg* 1998 G, 80-A: 1053-1066

-
20. Steffee A.D., Sitkowski D.J.: Posterior lumbar interbody fusion and plates. Clin. Orthop. Relat. Res. 1988, 227, 99-102
21. Tiusanen H., Seitsalo S., Osterman K., Soini J.: Retrograde ejaculation after anterior interbody lumbar fusion. Eur. Spine J 1995, 4, 339-342
22. Tribus C.B., Belanger T.: The vascular anatomy anterior to the L5-S1 disc space. Spine 2001, 26, 1205-1208
23. Villavicencio A.T., Burneikiene S., Bulsara K.R., Thramann J.J.: Perioperative complications in transforaminal lumbar interbody fusion versus anterior-posterior reconstruction for lumbar disc degeneration and instability. J. Spinal Disord Tech 2006, 19, 92-97
24. Yuan P., Day T., Albert T. i wsp.: Anatomy of the percutaneous presacral space for a novel fusion technique. J. Spinal Disord. Tech. 2006, 19, 237-241

Adres do korespondencji:

Harvard Medical School Dubai Center-CME
Dubai Healthcare City, Dubai, UAE
www.dbaj.ae; www.dhcc.ae
e-mail: zbigniew.brodzinski@dbaj.ae

Model doświadczalny degeneracji krążka międzykręgowego

Model of experimental intervertebral disc degeneration

Wojciech Nowak, Dawid Michalski, Jeremi Kościński, Mateusz Skóra

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

Streszczenie

Poznanie właściwości biochemicznych i fizykochemicznych krążka międzykręgowego pozwoliło na rozpoczęcie prac dotyczących terapii komórkami macierzystymi oraz czynnikami wzrostu. W tym celu niezbędne stało się opracowanie modeli zwierzęcych, u których w sposób mechaniczny bądź chemiczny inicjowany jest proces degradacyjny. W badaniach doświadczalnych wykorzystuje się różne sposoby uszkodzenia krążka międzykręgowego - nacięcie lub nakłucie pierścienia włóknistego i aplikacje enzymów proteolitycznych do jądra miażdżystego, które wywołują zwyrodnienie. Różne badania jak rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa, badania histologiczne pozwalają na ocenę zachodzących procesów degeneracyjnych. Wykorzystywane są testy określające poziom ekspresji genów.

Summary

Progress in pathophysiology of biochemical and physicochemical properties of the intervertebral disc allowed to start work with new therapies concerning stem cells and growth factors. It became necessary to develop animal intervertebral disc degradation model. Degenerative processes are initiated mechanically or chemically. In experimental studies different ways are used to damage the intervertebral disc - an incision or puncture of the annulus fibrosus or a proteolytic enzymes application into the nucleus pulposus. Magnetic resonance imaging, computer tomography and histological examinations were applied to assess degenerative processes. Apart from neuroimaging gene expression tests were carried out.

Słowa kluczowe: degeneracja krążka międzykręgowego, dyskopatia, badania doświadczalne

Key words: intervertebral disc degeneration, discopathy, experimental research

Zmiany degeneracyjne w krążku międzykręgowym rozpoczynają się od 18 roku życia. Przynajmniej raz w życiu, od 70% do 90% osób, odczuwa ból w odcinku lędźwiowo-krzyżowym kręgosłupa. Dolegliwości i objawy neurologiczne związane z chorobą zwyrodnieniową wpływają negatywnie na jakość życia, ograniczają zdolność do wykonywania pracy zawodowej, a w niektórych przypadkach prowadzą do inwalidztwa (12).

Dyskopatię zapoczątkowują zmiany biochemiczne w strukturze dysku. Obniża się poziom proteoglikanów, szczególnie w jądrze miażdżystym, co w konsekwencji prowadzi do dehydratacji dysku. Równocześnie dochodzi do zmian w strukturze kolagenu. Występowanie typów I i III kolagenu rośnie, a II i IX maleje. Następstwem powyższych zaburzeń jest utrata elastyczności jądra miażdżystego, osłabienie pierścienia włóknistego. Zmiany te są przyczyną bólu i objawów neurologicznych. Do czynników ryzyka zmian zwyrodnieniowych zalicza się wiek, pracę fizyczną, uwarunkowania genetyczne, brak ruchu, nikotynizm, cukrzycę, nadwagę oraz choroby naczyń krwionośnych (1, 6, 16, 20, 23).

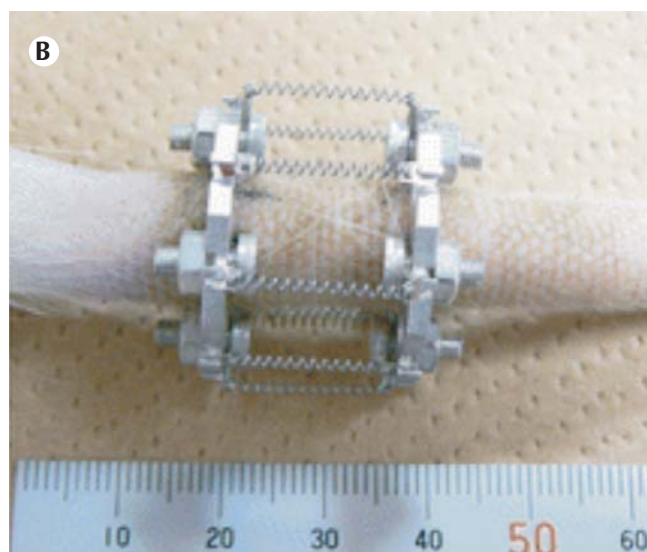
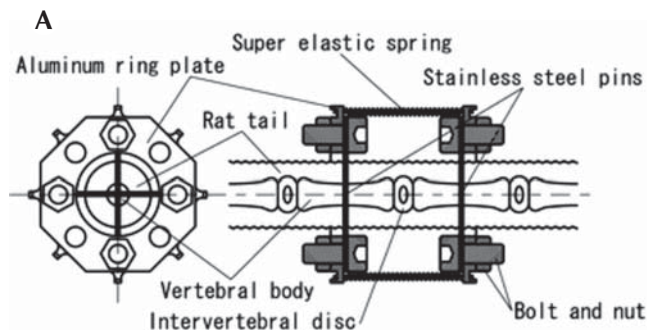
Zmiany makroskopowe zachodzące w krążkach międzykręgowych najlepiej odzwierciedla badanie rezonansu magnetycznego (MR), a zmiany kostne tomografia komputerowa (KT). Wczesne zmiany zwyrodnieniowe w krążku międzykręgowym obserwowane są w badaniach doświadczalnych na zwierzętach. Wyniki uzyskane w tych pracach stały się podstawą do stosowania coraz bardziej innowacyjnych metod leczenia. W ostatnich latach wprowadzane są terapie z wykorzystaniem komórek macierzystych i czynników wzrostu mające na celu zahamowanie procesów degeneracyjnych w krążkach międzykręgowych (2, 10, 12, 16, 17, 18).

W celu interpretacji zachodzących zmian istotny jest wybór właściwego modelu doświadczalnego. Wielkość

zwierzęcia, jego masa, rozkład naprężeń i obciążeń w kręgosłupie zmieniają się w zależności od gatunku. Dysk dużych zwierząt - o masie 30 - 60 kg - takich jak kozy, psy bardziej przypominają dysk ludzki. Jego wymiary (wysokość, szerokość) oraz stosunek średnicy pierścienia włóknistego do jądra miazdżystego umożliwiają otrzymanie wiarygodnych wyników badań.

Skład biochemiczny dysku ludzkiego w porównaniu do zwierzęcego jest podobny. Stężenie proteoglikanów, oraz rozkład kolagenu stanowią parametry porównawcze degeneracji. Dodatkową zaletą dużych zwierząt jest szybki zanik proliferacji chondrocytów u dorosłych osobników. Na osiągnięcie pełnej degeneracji dysku, w zależności od metody potrzeba od 2 do 3 tygodni w przypadku metody chemicznej, a nawet 8 - 12 tygodni w przypadku uszkodzenia mechanicznego (3, 4, 7, 19).

Najbardziej użyteczne do prowadzenia badań dotyczących degeneracji dysku pozostają zwierzęta o masie ciała 3 - 4 kg, takie jak szczury i króliki. Struktura ich dysków jest inna niż u człowieka, jednak dostępność oraz łatwość hodowli umożliwia prowadzenie doświadczeń.



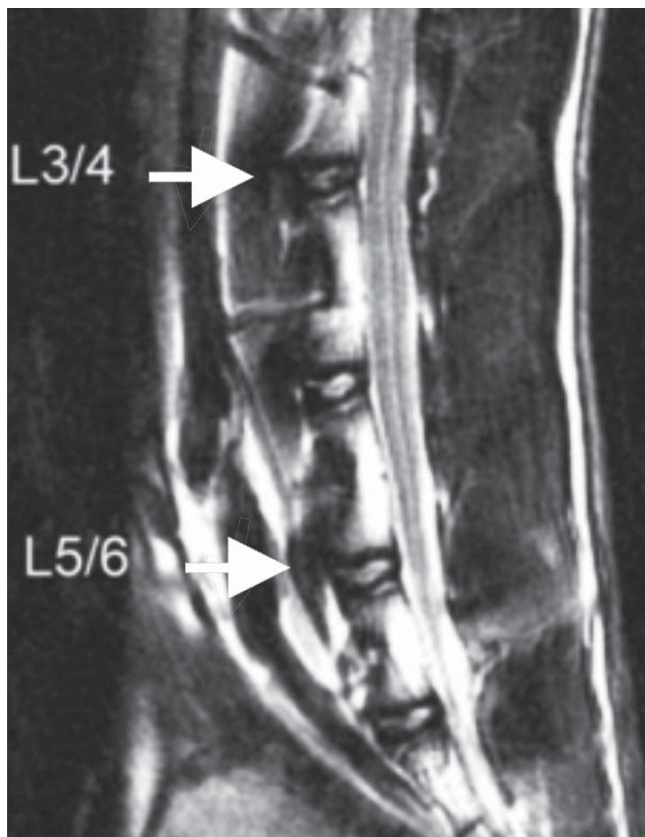
Rycina 1. Zewnętrzny mechanizm obciążający. Schemat doświadczenia (a). Urządzenie zamontowane na ogonie szczura (b); cyt. wg 8.

Wyniki badań mogą być zakłócone proliferacją chondrocytów u dorosłych osobników. Kolejną zaletą wykorzystania małych zwierząt jako modelu doświadczalnego jest czas po którym osiągają dojrzałość, oraz po którym dochodzi do pełnej degeneracji dysku. Wczesne zmiany są zauważalne już po tygodniu od podania środka chemicznego, lub po trzech tygodniach w przypadku uszkodzenia mechanicznego (5, 8, 12, 13, 14, 15, 21, 22).

W badaniach doświadczalnych, zarówno u dużych jak i u małych zwierząt, najczęściej wykorzystywane jest uszkodzenie mechaniczne dysku prowadzące do jego zwyrodnienia. Model ten może być zastosowany w każdym odcinku kręgosłupa, jednak badania doświadczalne przeprowadzane są najczęściej w odcinku lędźwiowym. Uszkodzenie mechaniczne wywoływane jest przez nacięcie pierścienia włóknistego przeprowadzone skalpelem chirurgicznym lub nakłucie igłą. Pierwsza metoda, z powodu większego uszkodzenia w obrębie pierścienia włóknistego, wywołuje gwałtowne i intensywne zmiany w krążku międzykręgowym. Punkcja pierścienia włóknistego igłą o odpowiednio dobranej średnicy powoduje wolniejszą, ale postępującą degenerację dysku. Niezbędne jest odpowiednie dobranie średnicy igły. Zbyt duża doprowadzi do lawinowego procesu degeneracji, a zbyt mała średnica spowolni jego rozpoczęcie (12, 22).

Inny sposób wywoływania dyskopatii wykorzystuje specjalne rusztowanie, montowane najczęściej na ogonie zwierzęcia (ryc. 1). Technika ta stosowana jest u psów i szczurów. Dyski międzykręgowe pomiędzy piątym i szóstym kręgiem w odcinku ogonowym poddawane są działaniu stałego nacisku za pomocą zewnętrznego mechanizmu obciążającego. Waga urządzenia zostaje dostosowana do masy zwierzęcia. W skład aluminiowej konstrukcji wchodzi pierścień połączony paskami i sprężynami. Mechanizm montuje się w znieczuleniu ogólnym. W zależności od wykorzystywanego obciążenia notuje się różne poziomy uszkodzenia dysków (8, 21).

Uszkodzenia chemiczne wynikają z podania do jądra miazdżystego substancji mających naruszyć jego strukturę. Należą do nich enzymy trawienne chondroitynaza ABC oraz chymopapaina. Igłą o odpowiednio określonej średnicy nakłuwana się pierścień włóknisty i bezpośrednio do jądra podaje się właściwą substancję. Najczęściej stosowana jest liofilizowana chondroitynaza ABC. Jej podanie prowadzi do spadku poziomu proteoglikanów, siarczanu chondroityny, kwasu hialuronowego w jądrze miazdżystym. Struktura kolagenu ulega naruszeniu. Proces degeneracji zachodzi stopniowo, a jego przebieg jest zbliżony do występującego naturalnie w dysku człowieka. Podanie chymopapainy powoduje znacznie gwałtowniejszą reakcję, podczas której struktura dysku podlega szybkiej degradacji. Z tego powodu częściej stosuje się chondroitynazę ABC (3, 4, 7, 13, 19).

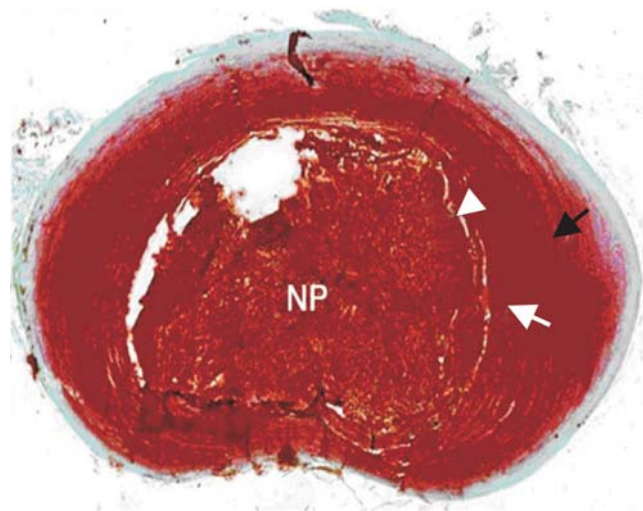


Rycina 2. Obraz MR odcinka lędźwiowego kręgosłupa królika. Badanie w czasie T2 wykazuje uszkodzony krążek międzykręgowy L3/L4 i prawidłowy - L5/L6; cyt. wg 12.

Zmiany degeneracyjne w krążku międzykręgowym oceniane są w badaniach radiologicznych oraz histologicznych (ryc. 2 i 3). Makroskopowy obraz degeneracji uzyskuje się dzięki badaniu MR i KT kręgosłupa. Badania kontrolne wykonuje się przed wywołaniem degeneracji, następnie powtarza cyklicznie.

W kolejnych obrazach MR występuje obniżenie intensywności sygnału w krążku międzykręgowym. W zależności od czasu trwania doświadczenia stwierdza się postępujące zmiany kształtu jądra miażdżystego, a także zanik pierścienia włóknistego. W badaniu MR obecny jest, wzdłuż blaszki granicznej, hipointensywny sygnał w czasie T1 i hiperintensywny sygnał w czasie T2. Po podaniu kontrastu paramagnetycznego (gadolinium) występują zmiany intensywności sygnału w blaszkach granicznych trzonów kręgów świadczące o intensywnym unaczynieniu w obszarach trzonu przylegających do krążka międzykręgowego. Powstająca tkanka ziarninowa wypiera szpik kostny i następuje hipertrofia beleczek kostnych i zwłóknienie. Do oceny intensywności zachodzących zmian wykorzystuje się skalę Modica (9, 17).

Zdjęcia KT uwidaczniają zmiany wysokości trzonów kręgów. Przestrzeń międzykręgową zostaje zmniejszona,



Rycina 3. Fotomikrografia prawidłowego dysku międzykręgowego królika. Zewnętrzna część pierścienia włóknistego (czarna strzałka), wewnętrzna część pierścienia włóknistego (biała strzałka), granica jądra miażdżystego i pierścienia włóknistego (biała głowa strzałki); cyt. wg 20.

na brzegach trzonów toczą się procesy kościotwórcze prowadzące do powstawania osteofitów (11, 17).

Po zakończeniu doświadczenia wykonywane są badania post mortem. Preparaty histologiczne rutynowo barwione są hematoksyliną i eozyną. Zastosowanie barwnika Safranin-O pozwala na ocenę proteoglikanów, zaś typ II i III kolagenu uwidaczniane są przy pomocy barwienia z picrosirius red w mikroskopie fluorescencyjnym. Istotnym w ocenie stopnia degeneracji jest stan pierścienia włóknistego – ciągłość struktury, ułożenie włókien i blaszek, granica pomiędzy pierścieniem a jądrem miażdżystym, ocena i ilość komórek jądra miażdżystego oraz występowanie wakuoli w cytoplazmie. Obecność właśnie tych organelli świadczy o prawidłowym metabolizmie komórek. Oceniana jest również macierz jądra - jego konsystencja powinna być galaretowata. Powyżej opisane parametry obiektywizują stopień uszkodzenia krążka międzykręgowego. Skala opracowana przez Hoogendoorn i Wuisman wyróżnia trzy stopnie. Im stopień nasilenia jest wyższy, tym więcej punktów otrzymuje analizowany krążek międzykręgowy (1, 4, 7, 17, 20).

W badaniu post mortem oceniana jest ekspresja poszczególnych genów, oraz intensywność translacji i transkrypcji. W zależności od przyjętej metody wywoływania dyskopatii, nawet po trzech tygodniach od rozpoczęcia procesu pojawiają się wyraźne zmiany. Ekspresja mRNA odpowiedzialnego za syntezę kolagenu I wzrasta, a - II maleje. Rośnie produkcja dekoryny (po 3 miesiącach przekracza 600% wartości początkowej), odpowiedzialnej za hamowanie produkcji kolagenu II. Poziom syntezę

agregatów proteoglikanów spada o 50%. Ekspresja genów MT1, TIMP 2 i TIMP 3 obniża się, a genu BMP2 podwyższa. Skutkami zachodzących zmian jest osłabienie aktywności chondrocytów jednoznaczne z rozpoczęciem osteogenezy (8).

Większość uszkodzeń jądra miazdżystego, w postaci przepuklin, występuje na poziomach L4-L5 i L5-S1 (65-95%). Przepukliny krążków C5-C6 i C6-C7 odpowiadają łącznie za około 90% wszystkich przepuklin w szyjnym odcinku kręgosłupa. Pomimo wdrażania coraz bardziej nowoczesnych sposobów leczenia zachowawczego i chirurgicznego wyniki leczenia nie są zadowalające. Aktualnie prowadzone badania doświadczalne mają na celu poznanie patomechanizmu degeneracji krążka międzykręgowego oraz wskazanie sposobów hamowania zmian zwyrodnieniowych, głównie z wykorzystaniem osiągnięć biologii molekularnej (czynniki wzrostu, komórek macierzystych).

Dotychczas zaproponowane modele doświadczalne nie są doskonałe i pozostawiają wiele do uzupełnienia. Badania są przeprowadzone w odcinku lędźwiowo-krzyżowym kręgosłupa. W przeciwieństwie do człowieka ten odcinek kręgosłupa zwierząt czworonożnych nie jest poddawany obciążeniom osiowym. Brakuje doświadczeń wykonywanych w odcinku szyjnym kręgosłupa. Obciążenia i naprężenia oddziałujące na kręgosłup zarówno u człowieka, jak i zwierząt doświadczalnych są zbliżone, gdyż wynikają z ciężaru głowy, a także ruchomości kręgosłupa szyjnego (ruchy zgięcia, prostowania i rotacji). Z tego powodu ustalenie właściwego modelu doświadczalnego do obserwacji zmian zwyrodnieniowych w krążku międzykręgowym odcinka szyjnego kręgosłupa jest szczególnie uzasadnione.

W przedstawianych badaniach doświadczalnych najczęstszym sposobem zainicjowania degeneracji krążka międzykręgowego jest uszkodzenie pierścienia włóknistego (nakłucie igłą, nacięcie skalpelem). Nie został dotychczas opracowany sposób wywołania zmian w krążku międzykręgowym, bez naruszenia ciągłości pierścienia włóknistego. Podanie chondroitynazy ABC poprzez trzon kręgu i blaszkę graniczną do jądra miazdżystego może okazać się bardzo przydatne w poznaniu zjawisk degeneracji.

Uzasadnione jest prowadzenie badań doświadczalnych, które analizują wpływ uszkodzenia krążka międzykręgowego na struktury nerwowe i naczyniowe kanału kręgowego.

Piśmiennictwo

1. Bibby S.R.S., Jones D.A., Ripley R.M., Urban J.P.G.: Metabolism of the Intervertebral Disc: Effects of Low Levels of Oxygen, Glucose, and pH on Rates of Energy Metabolism of Bovine Nucleus Pulposus Cells. *Spine* 2005, 30, 487-496

2. Gruber H.E., Johnson T.L., Leslie K., Ingram J.A., Martin D., Hoelscher G., Banks D., Phieffer L., Coldham G., Hanley E.: Autologous Intervertebral Disc Cell Implantation. A Model Using Psammomys obesus, the Sand Rat. *Spine* 2002, 27, 1626-1633
3. Hoogendoorn R.J.W.: Studies on the degeneration and regeneration of the intervertebral disc. R.J.W.Hoogendoorn, Utrecht, the Netherlands 2009
4. Hoogendoorn R.J., Wuisman P.I., Smit T.H., Everts V.E. and Helder M.N.: Experimental Intervertebral Disc Degeneration Induced by Chondroitinase ABC in the Goat. *Spine* 2007, 32, 1816-1825
5. Hunter C.J., Matyas J.R., Duncan N.A.: The Notochordal Cell in the Nucleus Pulposus: A Review in the Context of Tissue Engineering. *Tissue Engineering* 2003, 9, 667-677
6. Lotz J.C.: Models of Intervertebral Disc Degeneration. *Spine* 2004, 23, 2742-2750
7. Lü, Duo-Sai, Shono, Yasuhiro, Oda, Itaru, Abumi, Kuniyoshi, Kaneda, Kiyoshi: Effects of Chondroitinase ABC and Chymopapain on Spinal Motion Segment Biomechanics. An In Vivo Biomechanical, Radiologic, and Histologic Canine Study. Presented in part at the 42nd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Atlanta, Georgia, February 18-22, 1996
8. MacLean J.J., Roughley P.J., Monsey R.D., Alini M., Iatridis J.C.: In Vivo Intervertebral Disc Remodeling: Kinetics of mRNA Expression in Response to a Single Loading Event. *Spine Bioengineering Lab. College of Engineering and Mathematical Sciences, University of Vermont, 201 Perkins Hall, 33 Colchester Avenue, Burlington, Vermont 05405-0156*
9. Majcher K., Tomanek B., Tuor U. I., Jasinski A., Foniok T., Rushforth D. and Hess G.: Functional magnetic resonance imaging within the rat spinal cord following peripheral nerve injury. *NeuroImage* 2007, 38, 669-676
10. Masuda K.: Biological repair of the degenerated intervertebral disc by the injection of growth factors. *Eur. Spine J.* 2008, 17 (Suppl. 4), S441-S451
11. Masuda K., Aota Y., Muehleman C., Imai Y., Okuma M., Thonar E.J., Andersson G. B. and Howard S.: A Novel Rabbit Model of Mild, Reproducible Disc Degeneration by an Anulus Needle Puncture: Correlation Between the Degree of Disc Injury and Radiological and Histological Appearances of Disc Degeneration. *Spine* 2004, 30, 5-14
12. Kong M.H., Miyazaki M., Wei F., Yoon S., Wang J.C.: Rabbit Model for in vivo Study of Intervertebral Disc Degeneration and Regeneration. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2008, 44, 327-333
13. Norcross J.P., Lester G.E., Weinhold P., Dahners L.E.: An in vivo model of degenerative disc disease. *J. Orthop. Res.*, 2003, 21, 183-188
14. Park J.S. and Ahn J.I.: The effect of chondroitinase ABC on rabbit intervertebral disc Radiological, histological and electron microscopic findings. *Inter. Orthop. (SICOT)* 1995, 19, 103-109
15. Risbud M.V., Schaer T.P., Shapiro I.M.: Toward an understanding of the role of notochordal cells in the adult intervertebral disc; From discord to accord. *Develop. Dynam.* 2010, 239, 2141-2148
16. Sakaia D., Mochida J., Yamamoto Y., Nomura T., Okuma M., Nishimura K., Nakaib T., Andob K., Hottab T.: Transplantation of mesenchymal stem cells embedded in Atelocollagens gel to the intervertebral disc: a potential therapeutic model for disc degeneration. *Biomaterials* 2003, 24, 3531-3541
17. Sobajima S., Kompel J.F., Kim J.S., Wallach C.J., Robertson D.D. Vogt M.T., Kang J.D., Gilbertson L.G.: A Slowly Progressive and Reproducible Animal Model of Intervertebral Disc Degeneration Characterized by MRI, X-Ray, and Histology. *Spine* 2004, 30, 15-24

-
18. Steck E., Bertram H., Rainer A., Chen B., Winter A., Richter W.: Induction of Intervertebral Disc-Like Cells From Adult Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells* 2005, 23, 403-11
19. Sugimura, Tsuneto, Kato, Fumihiko, Mimatsu, Kentaro, Takenaka, Osamu, Iwata, Hisashi: Experimental Chemonucleolysis With Chondroitinase ABC in Monkeys. *Spine* 1996, 21, 161-165
20. Walker M.H., Anderson, D.G.: Molecular basis of intervertebral disc degeneration. *The Spine Journal* 2004, 4, 158S-166S
21. Wuertz K., Godburn K., MacLean J.J., Barbir A., Donnelly J.S., Roughley P.J., Alini M., Iatridis J.C.: In Vivo Remodeling of Intervertebral Discs in Response to Short- and Long-Term Dynamic Compression; Spine Bioengineering Lab, School of Engineering, University of Vermont, 33 Colchester Avenue, 201 Perkins Hall, Burlington, Vermont 05405
22. Z Hang H., La Marca F., Hollister S.J., Goldstein S., and Lin C.: Developing consistently reproducible intervertebral disc degeneration at rat caudal spine by using needle puncture. *J. Neurosurg. Spine* 2009, 10, 522-30
23. Zhao C., Wang L., Jiang L., Dai L.: The cell biology of intervertebral disc aging and degeneration. *Science Direct, Ageing Res. Rev.* 2007, 6, 247-261

Adres do korespondencji:

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

O krążeniu krwi w mózgu i samoistnym krwiaku śródmózgowym

About cerebral blood circulation and spontaneous intracerebral hematoma

Jakub Moskal, Stanisław Nowak, Ryszard Żukiel

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

Streszczenie

O chorobach naczyniowych mózgu wiedzano już przed naszą erą. Biblia zawiera opisy udaru niedokrwienego mózgu jak i krwawienia do mózgu. W kulturach starożytnej Grecji i Rzymu, jak to podają Hipokrates a później Galen, rolą krążenia krwi w mózgu było dostarczenie niezidentyfikowanego ducha potrzebnego dla funkcji mózgu i ciała. Następstwem zaburzenia mózgowego krążenia krwi był napad drgawkowy. W średnio-wieczu nie odnotowano postępów w rozumieniu chorób naczyniowych mózgu.

Dopiero Thomas Willis w XVII wieku, wybitny lekarz i anatom angielski, w sposób istotny poszerzył naszą wiedzę o krążeniu krwi w mózgu. Natomiast Johann Wepfer opisał w 1674 r. objawy kliniczne krwawienia do mózgu jako następstwo krwiaka śródmózgowego, potwierdzonego badaniem post mortem. Pierwszą operację samoistnego krwiaka śródmózgowego wykonał Macewen w 1883 r.

Summary

A cerebrovascular diseases were recognized before the Christian era. The effects of ischemic brain infarction and cerebral hemorrhage were described in the Bible. Greek and Roman medicine, as reflected in Hippocrates and Galen's writing, held that the function of cerebral circulation was to provide an elusive vapor for cerebral function and abnormal cerebral blood circulation results in seizures. There is no progress in cerebrovascular diseases understanding during the Middle Ages. The background for modern cerebrovascular knowledge may be traced to Thomas Willis, the celebrated physician and anatomist of the seventeenth century, for his remarkable observations on brain vessels anatomy. Johann Wepfer described in 1674 clinical symptoms of intracerebral bleeding and intracerebral hematoma

on the basis of post mortem examination. First surgery of intracerebral spontaneous hematoma was carried out by Macewen in 1883.

Słowa kluczowe: krążenie krwi w mózgu, samoistny krwiak śródmózgowy, historia

Key words: intracerebral circulation, spontaneous intracerebral hematoma, history

O objawach chorób naczyniowych mózgu wiedzano już w czasach przed naszą erą. Opisy udaru niedokrwienego mózgu po stronie półkuli dominującej zawarte są w słowach Starego Testamentu (X-XII wiek p.n.e.):

*Niech uschnie prawica moja,
Niech przylgnie mój język do podniebienia. Stary Testament. Psalm 137,5*

a także katastrofalnego krwotoku podpajęczynówkowego:
A gdy dziecko podrosło, wyszło pewnego razu do ojca do żniwiarzy.

*Wtem rzekło do swego ojca: Moja głowa, moja głowa!
Tedy ojciec rzekł do sługi:*

Zanieś je do jego matki! A gdy je wziął i zaniósł do jego matki, siedziało na jej kolanach aż do południa, po czym zmarło. Stary Testament, II Księga Królewska, 4, 18-20

W ewangelii św. Łukasza znajdujemy opis udaru mózgu z afazją ...*I ludzie oczekiwali na Zachariasza ale nie mogli zrozumieć dlaczego nie wychodzi ze świątyni. A gdy wreszcie wyszedł, nie był w stania powiedzieć im cokolwiek. Ludziom się wydawało, że w świątyni miał on cudowne widzenie. Czynił do nich jakieś znaki, ale pozostawał niemy. Św Łukasz 1:21-22 (18, 25).*

Wiedza na temat krążenia krwi w mózgu rozpoczyna się w Starożytnej Grecji.

Diogenes z Apollonii (425 r. p.n.e.) będący pod wpływem Empedoklesa uważał, że cały świat zbudowany jest z pojedynczej substancji „powietrza”. Był też pierwszym

lekarzem, który opisał układ naczyniowy. Wierzył, że główne naczynia krwionośne rozpoczynały się w głowie i przechodziły do klatki piersiowej, gdzie tworzyły rodzaj skrzyżowania. Diogenes wyjaśniał, że całe ciało zawierało dwie wielkie żyły rozciągające się wzdłuż kręgosłupa przez brzuch, jedną po prawej a drugą po lewej stronie. Każda z nich rozciągała się od głowy aż do nogi, po każdej stronie. Obie te żyły wysyłały odgałęzienia, które rozciągały się w całym ciele. Każda z dużych żył miała wielkie odgałęzienie do serca. Diogenes nie wyróżniał żył i tętnic nazywając wszystkie naczynia żyłami φλέβες („phlebes”). Nie używano słowa arteria do określenia naczynia krwionośnego, gdyż wówczas oznaczało ono tchawicę. Pierwszą osobą, która wyróżniła dwa rodzaje naczyń krwionośnych był Praxagoras z Kos, w 330 r. p.n.e. Różnicę tę widział również Herophilus, który uważał, że w arteriach wraz z krwią przenoszone jest powietrze (4, 8, 15).

W medycynie greckiej istniała wiara w niezdefiniowanego ducha zwanego pneuma, który nie posiada substancji ani struktury. Diogenes był twórcą teorii, że pneuma współistniała i poruszała się wraz z krwią w naczyniach krwionośnych.

Diogenes uważał, że pewne części ciała zawierały powietrze, jak puste tętnice i pusta lewa komora serca. Był przekonany, że są one częściami mózgu, siedliska zmysłów i mądrości. Początki naszej wiedzy anatomicznej dotyczącej naczyń krwionośnych mózgu pochodzą z IV w. p.n.e. Około 300 r. p. n. e. przybył do Aleksandrii z wyspy Kos z Chalcedonu (320-260/250 r. p.n.e.) „torcular Herophili”. Również Herophilusowi zawdzięczamy nazwę splotu naczyniówkowego (plexus chorioideus) znajdującego się w komorze mózgu, gdyż jego budowa skojarzyła się Herophilusowi z łożyskiem (chorion w jęz. Greckim oznacza błonę łożyska) (4, 15).

W Corpus Hippocraticum znajdujemy pogląd Hipokratesa na udar mózgu powodujący niedowład połowiczny i na centralną rolę krążenia krwi w mózgu w powstawaniu drgawek. Jego koncepcja jest skomplikowana i zakłada, że drogi pasażu flegmy z mózgu mogą zostać zablokowane, co wywołuje wyładowania wchodzące do naczyń krwionośnych. Powoduje to zaniemówienie, odruchy żucia, szczekanie zębów, pianę na ustach, drgawki kończyn. Również Hipokratesowi zawdzięczamy dokładny opis techniki trepanacji czaszki (3, 8, 19, 21).

Pierwsze cytowanie tętnic - naczyń szyjnych u człowieka pojawia się w publikacji Arystotelesa (384-322 r. p.n.e.). W swoim dziele pt. *Parva Naturalis* stwierdza, że „ucisk żył (naczyń) szyjnych powoduje nieprzytomność (omdlenie, sen)”. Termin „carotis” pochodzi z greckiego słowa karos oznaczającego „słabość, sen” i było używane już przed Arystotelesem. Hipokrates tłumaczy słowo karoein jako „zesłać sen” i w tym sensie jest obecne w Hippocratic On

joints (c. 400 r. p.n.e.). „Karosis” jest ogólnym greckim określeniem na senność, apatię, odrętwienie, nieruchawość lub głęboki sen. Pochodzenie i znaczenie słowa „carotis” zostało potwierdzone przez Rufusa z Efezu (I century A.D.). Galen używa wielokrotnie słowa „karotides”. Mówi, że był pogląd wywodzący się od Erasistratusa, że uciśnięcie na te „karotides” powodowało nieprzytomność i stan zwany apoplexis, jednak on (Galen) na podstawie powtarzanych doświadczeń zaprzecza temu. Galen w swoich doświadczeniach używał zwierząt (małpy) mających oboczne kolaterale do mózgu przez tętnice kręgowe i dlatego mogą znosić zamknięcie tętnic szyjnych. Zarówno u Hipokratesa jak i Galena pojawia się słowo „apoplexia”. „Apoplexia” w j. greckim jest określeniem nagłego, nieurazowego upadku, powalenia w dół (5).

Galen sądził, że pneuma wprowadzana jest do płuc poprzez oddychanie. Z płuc przechodzi do lewej części serca a stąd - arteriami. Galen sądził, że nie oczyszczone powietrze rozpoczyna transformację do właściwego pneuma, będąc początkowo obrobionym w płucach. Metamorfoza jest całkowita gdy powietrze zmiesza się z krwią w płucach.

Wiedział też o tętnieniu mózgu i wierzył, że rozkurcz mózgu powoduje zasysanie ducha życia przez blaszkę perforowaną (sitową) i zmieszanie z duchem zwierzęcym lub życiowym (spiryтус animalis seu vitalis) wstępującymi tętnicami ku górze od serca. Wg jego teorii oba duchy tj. życia i zwierzęcy mieszały się w komorach i były wypychane do nerwów i mięśni podczas skurczu mózgu. Sądził, że ważną rolę w tym procesie odgrywa sieć cudowna - rete mirabile, znajdująca się na podstawie mózgu. Produkty uboczne mieszania się „duchów” były wydzielane przez nos jako śluz, a gdy doszło do zablokowania wydzielania, pacjent doznawał apopleksji. Natomiast fałszywość istnienia rete mirabile wykazał dopiero Vesalius (15, 22, 29).

W Starożytnej Grecji znany był następujący przykład apopleksji: król Attalus w 197 r. p.n.e. przemawiał w Beocji nakłaniając jej mieszkańców do wojny (II Wojna Macedońska). Jak podaje Liwiusz, kronikarz rzymski, nagle przerwał swoje wystąpienie i upadł, mając jedną stronę ciała sparaliżowaną. Natychmiast zabrano go do Pergamonu, gdzie zmarł usłyszawszy wieść o zwycięstwie rzymskim w bitwie pod Cynoscephalae w Tesalii.

Przyczyną śmierci był udar mózgu, tylko nie wiadomo jakiego rodzaju - czy krwotoczny czy niedokrwienny. <http://mcadams.posc.mu.edu/txt/ah/Livy/>

Od czasów Starożytnej Grecji i Cesarstwa Rzymskiego upłynęło prawie 1000 lat zanim pojawiły się prace, niezwykle istotne dla poznania krążenia krwi w mózgu.

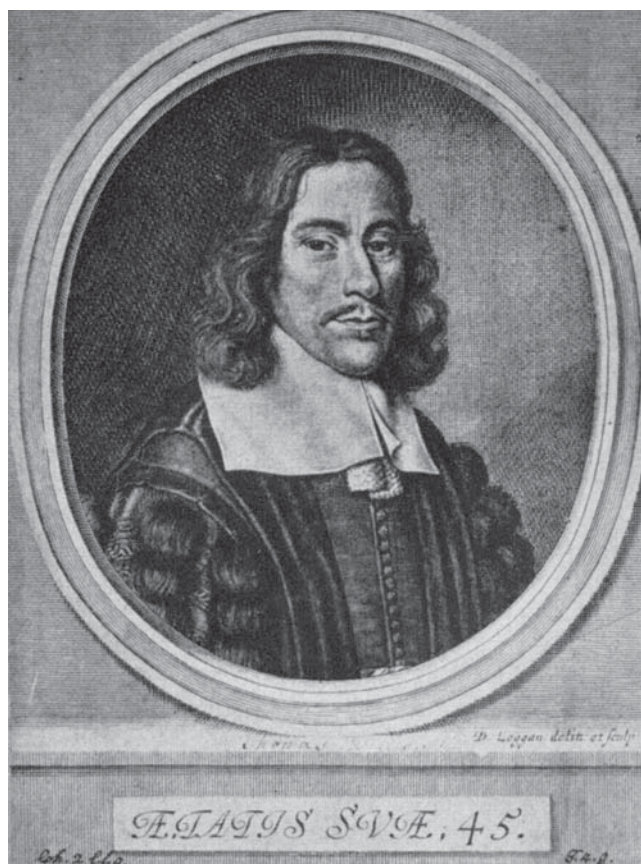
Andreas Vesalius w swoich „De Humanis Corporis Fabrica Libri Septem” używa nazwy „arteriae soporariae” lub „arteriae soporiferae”, ale nie „arteriae carotideae” do określenia tętnic szyjnych. Carolus Stephanus (1504-1564)

używa określenia „arteriae apoplecticae” lub „arteriae lethargicae”, względnie „arteriae somni”, a w łacińskim tłumaczeniu prac arabskich anatomów noszą nazwę „arteriae subetini”, pochodzącą od arabskiego słowa subtat (stupor, sleep) (26). Subeticae jest przeliterowaniem z arabskiego oznaczającym „oszołomenie” a w słowniku medycznym było w użyciu od XII wieku. Hanirdamim jest hebrajskim tłumaczeniem arabskiego oznaczającego kogoś „w omdnięciu, oszołomieniu”. Subeticae i hanirdamin oba są tłumaczone jako pozostający „w głębokim śnie”. Vesalius nie znał arabskiego i hebrajskiego, stąd używane przez niego określenia są autorstwa jego żydowskiego asystenta (17, 26).

Współczesne podejście i rozumienie chorób naczyńiowych mózgu rozpoczyna się od odkrycia układowego krążenia krwi przez Williama Harvey’a. Przedstawił on swoją koncepcję w Royal College of Physicians w 1616 r. (1, 20).

Istotnych odkryć dotyczących krążenia krwi w mózgu dokonali najpierw w 1658 r. Johann Wepfer, a po 3 latach Thomas Willis (1621-1675) (ryc. 1), angielski anatom (1). Opisali oni tętnicze anastomozy na podstawie mózgu, noszące teraz imię koła tętniczego Willisa. Jego koło ma kształt bardziej poligonalny (jest heptagonem) niż okrągły. Umiejscowione w zbiornikach skrzyżowania i międzykonarowym leży na podstawie mózgu w sąsiedztwie skrzyżowania nerwów wzrokowych, przysadki, dolnych powierzchni półkul mózgu oraz pnia mózgu. W 1661 r. Willis opublikował monografię pt. „The Anatomy of the Brain”. Pierwsze wydanie było w j. łacińskim, ale następne w 1681 r. - już w języku angielskim. Obecnie jego prace traktowane są jako dokument otwierający erę współczesnej neuroanatomii krążenia krwi w mózgu. Opis Willisa unieśmiertnił jego nazwisko (tzw. koło tętnicze Willisa). Willis wykazał miejsce wejścia tętnic szyjnych wewnętrznych i kręgowych do jamy czaszki, dając nazwy ich odgałęzieniom. Udowodnił istnienie krążenia obocznego w mózgu wykazując komunikację pomiędzy oboma tętnicami szyjnymi wewnętrznymi. W badaniach wykonywanych na zwłokach wstrzykiwał atrament do tętnicy szyjnej wewnętrznej po jednej stronie po czym znajdował jego obecność w przeciwnej tętnicy szyjnej. Zauważył też, że atrament pojawił się w przysadce co świadczyło, że jej unaczynienie pochodzi właśnie od tętnicy szyjnej. Opisał tętnicę wzrokową jako naczynie dostarczające krew do oka (9, 10).

Johannes Jakob Wepfer (ryc. 2) był pierwszym lekarzem, który opisał krwiaka śródmózgowego w 1674 r. na podstawie badania post mortem. Zdarzenie dotyczy 70 letniej wdowy, nazwiskiem Barbara Zuberin, która uprzednio nie była poważnie chora, ale cierpiała na objawy zagrażającego udaru mózgu takie jak okresowe



Rycina 1. Thomas Willis (1621-1675) cyt. wg 7.

zaburzenia mowy i widzenia. Najlepszym opisem tego przypadku są słowa Wepfera:

„W dniu 29 stycznia 1657 r., po południu, w obecności przyjaciół nagle utraciła mowę i upadła. Została położona w łóżku. Zauważono, że poruszała prawą nogą i podnosiła prawą rękę do głowy próbując coś powiedzieć, co jednak było całkowicie niezrozumiałe. Nagle przestała się poruszać i tylko puls był wyczuwalny oraz oddech, który później przeszedł w charczenie. Twarz zaczerwieniła się. Nie podano jej żadnych leków, ponieważ nie mogła połykać. Zmarła o 6 popołudniu tego samego wieczora. Następnego dnia przeprowadziłem sekcję wraz z moim znakomitym kolegą dr. Harderem. Po otwarciu czaszki naciąłem kuliście oponę oraz sierp mózgu wraz z jego przyczepami. Przesunąłem mózg do boku przecinając wszystkie pary nerwów, tętnice szyjne obok lejka przysadki wraz z samym lejkiem, następnie tętnice kręgowe i ostatecznie rdzeń przedłużony w foramen magnum. W ten sposób uwolniłem mózg od wszystkich przyczepów, wyciągając go „in toto” aby głębiej zbadać przyczynę tego nagłego zgonu. Prawa połowa mózgu od tyłu i góry, ale nie od podstawy była zaczerwieniona krwią. Sam mózg był miękki a poprzez jego dotknięcie wyczuwałem wewnętrzne chęłbotanie. Po jednej



Rycina 2. Johann Jakob Wepfer (1620-1695) cyt. wg 11.

stronie mózg wykazywał niewielką szczelinę, przez którą wychodziły skrzepy ciemnej krwi wielkości gałki muszkatolowej. Włożyłem delikatnie palec do szczeliny i poszerzyłem ją nożem. Znalazłem olbrzymią jamę rozciągającą się do przodu do czoła, a do tyłu sięgała miejsca gdzie sierp skręca ku dołowi. Przestrzeń zawierała skrzepy krwi i płynną krew. Początkowo pomyśleliśmy, że jest to komora boczna ale po dokładniejszym badaniu okazało się, że nie jest to komora boczna, ale szczególna jama utworzona przez wynaczynioną krew, pochodzącą z przerwanej gałęzi tętnicy przedniej, co stwierdziliśmy bez wątpliwości, odchodzącej od ważnego ramienia tętnicy szyjnej, przechodzącej obok nerwów wzrokowych i przedniej części mózgu” (10, 16, 28).

Interesujący pogląd na temat apopleksji przedstawia Francis Hermann Boerhaave (ryc. 3) w swoim opracowaniu „De morbis nervorum”. W latach 1730-1735 pisze w duchu terminologii hipokratejskiej, że apopleksja jest nagłym całkowitym załamaniem fizycznym i umysłowym spowodowanym przez mózg (zahamowanie dojsia).

W XVIII w. Morgagni z Padwy, podobnie jak uprzednio Wepfer, różnicował udar mózgu na żylny venosus apoplexia i krwotoczny sanguinosus apoplexia, jak to



Rycina 3. Herman Boerhaave (1668-1738) wygłasza wykład „O porównaniu pewnych rzeczy w przyrodzie” (1715 r.) na uniwersytecie w Leiden (Holandia) cyt. w14.

opisał w swojej sławnej monografii *De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis*, opublikowanej w 1761 r. a będącej ukoronowaniem jego długoletniej kariery lekarskiej przynosząc mu uznanie i prawo do tytułu „Ojca Współczesnej Patologii”. Jego monografia zawiera też opis śmiertelnego krwotoku z tętniaka: służący biegł za powozem swojego pana, nagle upadł i zmarł. Badanie sekcyjne wykazało krwotok podpajęczynówkowy oraz „dziurę” w tętnicy szyjnej wewnętrznej z nagromadzeniem krwi na podstawie i wokół mózgu (6, 12, 24).

Na podstawie ubytkowych objawów neurologicznych, chirurdzy przełomu XIX i XX wieku wykonywali kraniotomię, podejrzewając zwykle obecność guza. W jednym z takich przypadków guzem okazał się krwakiak śródmózgowy. Pierwszą operację krwakiaka śródmózgowego samoistnego przeprowadził Macewen w 1883 r., co należało do jednych z najwcześniejszych operacji neurochirurgicznych. Pacjent z niedowładem kończyny górnej całkowicie odzyskał sprawność. Cushing opisał dwa przypadki pourazowych krwakiaków śródmózgowych w 1903 r. (27).

W 1927 r. Moniz wykonał pierwszą angiografię mózgową (13). Badanie to stało się bardzo pomocne

w wykrywaniu pierwotnych i wtórnych krwiałków śródmózgowych (23).

Jednak prawdziwym przełomem diagnostycznym stało się wprowadzenie badania KT głowy ułatwiające rozpoznawanie krwiałków śródmózgowych, za co Godfrey Newbold Hounsfield i Allan MacLeod Cormack otrzymali nagrodę Nobla w 1979 r. Badaniem o wyższej dokładności jest obecnie rezonans magnetyczny mózgu, którego twórcy Paul Lauterbur i Peter Mansfield zostali uhonorowani nagrodą Nobla w 2003 r. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/

Piśmiennictwo

1. Bates D.G.: Harvey's account of this "discovery". *Medical History*, 1992, 36, 361-378
2. Bloch H.: Hermann Boerhaave (1668-1738): Life, teacher, practitioner, and activator of hippocratic clinical teaching. *J. Acute Crit. Care* 1995, 24, 2, 91-93
3. Chang A., Lad E.M., Lad S.P.: Hippocrates' influence on the origins of neurosurgery. *Neurosurg. Focus* 2007, 23, 1, E9
4. Chapman P.H.: The Alexandrian Library: Crucible of a Renaissance. *Neurosurgery* 2001, 49, 1-14
5. Fabre J.: Modern medicine and the Hippocratic doctors of ancient Greece. *J. R. Soc. Med.* 1998, 91, 161-163
6. Fein J.M.: Historical Introduction. W: *Cerebrovascular Surgery*. Red.: J.M. Fein, E.S. Flamm, Springer - Verlag, New York, Tokyo, 1985, 1-10
7. Feindel W.: Thomas Willis (1621-1675) – the founder of neurology. *Canad. Med. Ass. J.* 1962, 87, 289-296
8. Graham M.: Was Hippocrates a beginner at trepanning and where did he learn? *J. Clin. Neurosci.* 2000, 7, 6, 500-502
9. Grand W.: The Anatomy of the Brain, by Thomas Willis. *Neurosurgery* 1999, 45, 1234-1237
10. Hoessly G.F.: Intracranial Hemorrhage in the Seventeenth Century A Reappraisal of Johann Jacob Wepfer's Contribution Regarding Subdural Hematoma. *J. Neurosurg.* 1966, 24, 2, 493-496
11. Karenberg A.: Johann Jakob Wepfer (1620-1695). *J. Neurol.* (2004) 251: 501-502
12. Klotz O.: Giovanni Battista Morgagni. *Can. Med. Assoc. J.* 1932, 298-303
13. Ligon B. L.: The Mystery of Angiography and the "Unawarded" Nobel Prize: Egas Moniz and Hans Christian Jacobaeus. *Neurosurgery* 1998, 43, 602-611
14. Lindeboom G.A.: Boerhaave: Author and Editor. *Bull. Med. Libr. Assoc.* 1974, 62, 2, 137-148
15. Loukas M., Tubbs R.S., Louis Jr. R.G., Pinyard J., Vaid S., Curry B.: The cardiovascular system in the pre-Hippocratic era. *Int. J. Cardiol.* 2007, 120, 145-149
16. Luzzatti C., Whitaker H.: Johannes Schenck and Johannes Jakob Wepfer: Clinical and anatomical observations in the prehistory of neurolinguistic and neuropsychology. *J. Neurolinguistic* 1996, 9, 157-164
17. Moore F.D.: The Growth of Surgical Biology. *Ann. Surg.* 1953, November, 807-822
18. Majewski T., Nowak S., Żukiel R.: Zarys historii diagnostyki i leczenia naczyniaków tętniczo-żylnych mózgu. *Neuroskop* 2003, 5, 98-103
19. Mylonas A., Tzerbos F.H.: Cranio-maxillofacial surgery in Corpus Hippocraticum. *J. R. Soc. Med.* 1998, 91, 161-163
20. O'Rourke Boyle M.: William Harvey's Anatomy Book and Literary Culture. *Med. Hist.* 2008, 52, 73-91
21. Safavi-Abbasi, Reis C.; Talley M.C., Theodore N., Nakaji P., Spetzler R.F., Preul M.C.: Rudolf Ludwig Karl Virchow: pathologist, physician, anthropologist, and politician. Implication of his work for the understanding of cerebrovascular pathology and stroke. *Neurosurg. Focus* 2006, 20, 6, 1-6
22. Sternbach G.L., Varon J., Fromm R.E., Sicuro M., Baskett P.J.F.: The Resuscitation Greats Galen and the origins of artificial ventilation, the arteries and the pulse. *Resuscitation* 2001, 49, 119-122
23. Tondreau R.L.: The retrospectroscope. Egas Moniz 1874-1955. *Radiographics* 1985, 5, 6, 994-997
24. Trincia A.G.: Padua: the renaissance of human anatomy and medicine. *Neurosurgery* 2004, 55, 746-755
25. Tubbs R.S., Loukas M., Shojia M.M., Cohen-Gadol A.A., Wellons J.C., Oakes W.J.: Roots of neuroanatomy, neurology, and neurosurgery as found in the Bible and Talmud. *Neurosurgery* 2008, 63, 1, 152-163
26. Tubbs S. R., Salter G.: Charles Estienne (Carolus Stephanus) (ca.1504-1564: Physician and Anatomist. *Clin. Anat.* 2006, 19, 4-7
27. VanderArk G.D., Kahna E.A.: Spontaneous Intracerebral Hematoma. *J. Neurosurg.* 1968, 28, 3, 252-256
28. Wepfer J.J.: Observations anatomicae ex cadaveribus eorum, quos sustulit apoplexia cum exercitationes de eius loco affect. Schaffhausen, O.A. Waldkirch, 1675 według Hoessly G.F.: Intracranial Hemorrhage in the Seventeenth Century A Reappraisal of Johann Jacob Wepfer's Contribution Regarding Subdural Hematoma. *J. Neurosurg.* 1966, 24, 2, 493-496
29. Youmans J.R., Albrand O.W.: Cerebral Blood Flow in Clinical Problems. W: *Neurological Surgery*. Red.: J.R. Youmans, 1973, vol. 2, 651-697

Adres do korespondencji:

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

Postęp w chirurgicznym leczeniu glejowych guzów mózgu - doświadczenia własne i przegląd literatury

The advancement of glial tumors surgical treatment - the own experience and literature review

Zygmunt Siedlecki¹, Piotr Winkler¹, Wojciech Beuth¹, Alina Borkowska²,
Krystyna Nowacka³, Grzegorz Józwiak¹

¹ z Katedry i Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii CM UMK
im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
kierownik: dr hab. med. Wojciech Beuta, prof. UMK

² z Katedry i Zakładu Neuropsychologii Klinicznej CM UMK
im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
kierownik: prof. dr hab. Alina Borkowska

³ z Katedry i Kliniki Rehabilitacji CM UMK
im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
kierownik: dr hab. prof. UMK Wojciech Hagner

Streszczenie

Guzy glejowe mózgu są najczęściej występującymi pierwotnymi nowotworami ośrodkowego układu nerwowego. Mimo ogromnego postępu w dziedzinie diagnostyki oraz metod leczenia, wyniki leczenia wciąż często są niezadowolające a rokowanie złe. Leczenie nowotworów glejowych mózgu jest leczeniem kompleksowym obejmującym resekcję neurochirurgiczną, a następnie radioterapię, chemioterapię, radiochirurgię, leczenie biologiczne, genetyczne a w kolejnych etapach także opiekę paliatywną. Spośród wszystkich metod pierwszym etapem leczenia glejaków jest postępowanie neurochirurgiczne i od jego przeprowadzenia zależy często dalszy przebieg choroby i związane z nim rokowanie. Przeprowadzono analizę wczesnych wyników leczenia operacyjnego chorych z guzami glejowymi mózgu operowanych w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii CM UMK w Bydgoszczy w okresie od października 2008 do lutego 2010. Ponadto dokonano przeglądu literatury na temat postępu w leczeniu operacyjnym glejaków. Dane oparte na doniesieniach światowych pozwalają wnioskować, że śródoperacyjne zastosowanie fluoroskopii 5-ALA, rezonansu magnetycznego oraz wybudzenia śródoperacyjnego pozwala zmniejszyć ryzyko pogłębienia deficytu neurologicznego po leczeniu oraz zwiększyć zakres resekcji guza, co może mieć wpływ na poprawę rokowania.

Summary

Glial tumours of the brain are most common primary neoplasms of the central nervous system. In spite of the huge progress in the field of the diagnosis and treatment methods with gliomas the results, outcome and prognosis are still very poor. The oncotherapy of gliomas is a complex treatment including the neurosurgical resection and then the radiotherapy chemotherapy, radiosurgery, biological and genetic methods. They are usually followed by palliative treatment and care. From among all methods a first step of the gliomas treatment is often neurosurgical resection and on its execution depends further course of a disease and related prognosis. The analysis of early results of the surgical treatment of gliomas operated in Department of the Neurosurgery and Neurotraumatology in Collegium Medicum of Nicolaus Copernicus University in Bydgoszcz from October 2008 to February 2010 was performed. Above this the literature review about gliomas treatment was prepared. Data from the literature permit to prove that the intraoperative use of the fluoroscopy 5-ALA, MRI and awake craniotomies may reduce the risk of the neurological deterioration and increase size of tumor resection. That may have influence on the improvement of the prognosis.

Słowa kluczowe: glejak mózgu, leczenie operacyjne, postęp

Key words: cerebral glioma, surgery, progress

Wprowadzenie

Nowotwory śródczaszkowe pochodzenia glejowego są najczęściej występującymi pierwotnymi nowotworami mózgowia. Najczęściej występują u chorych w 5 i w 6 dekadzie życia. Zgodnie z rodzajem komórek glejowych, z których wywodzą się glejaki, wyróżnić można gwiaździki, skąpodrzewiaki i wyściółczaki, przy czym najliczniej występują nowotwory wywodzące się z gleju gwiaździstego (11). Z praktycznego punktu widzenia istotny jest podział tych guzów na dwie grupy: glejaki niskiego stopnia złośliwości (ang. low grade glioma, LGG) do których zaliczamy nowotwory I i II stopnia wg WHO oraz glejaki wysokiego stopnia złośliwości (ang. high grade glioma, HGG) zawierające guzy III i IV stopnia wg WHO (11). Najczęściej występującym pierwotnym nowotworem mózgowia wywodzącym się z gleju jest glejak niedojrzały wielopostaciowy (Glioblastoma multiforme, GM), który jest jednocześnie najbardziej złośliwą odmianą gwiaździka. GM występuje zwykle w obrębie kresomózgowia, charakteryzuje się naciekającym charakterem wzrostu, a rokowanie w przypadku GM jest bardzo złe. Średni okres przeżycia szacuje się na 10-18 miesięcy (5). Leczenie nowotworów śródczaszkowych jest najczęściej postępowaniem kompleksowym, na które składa się leczenie operacyjne, onkologiczne, rehabilitacja oraz nierzadko w kolejnym etapie choroby opieka paliatywna. Towarzyszy temu na każdym etapie choroby odpowiednie postępowanie farmakologiczne, na które składa się leczenie przeciwozrzętkowe, przeciwbólowe i często przeciwpadaczkowe. Niezależnie od stosowania leczenia onkologicznego, bardzo często najważniejszym czynnikiem warunkującym powodzenie terapeutyczne jest optymalnie przeprowadzone leczenie operacyjne. Strategia leczenia operacyjnego różni się zależnie od stanu ogólnego chorego, wieku oraz histologicznego typu nowotworu, jego lokalizacji, wielkości i charakteru wzrostu w mózgowiu. Odpowiedni rodzaj zabiegu wybiera się po ocenie parametrów klinicznych chorego i typie nowotworu. Zasadniczy problem nowotworów glejowych, zwłaszcza dużego stopnia złośliwości, polega na ich naciekającym wzroście w mózgowiu. Uniemożliwia to bardzo często w dosłownym znaczeniu radykalność onkologiczną. Co więcej, jeżeli nowotwory glejowe naciekają ważne funkcjonalnie obszary mózgowia, to ich leczenie operacyjne obarczone jest zawsze ryzykiem pogłębienia lub powstania nowych neurologicznych objawów ubytkowych. Dlatego podczas leczenia operacyjnego glejaków bardzo często istnieje dylemat czy wykonać radykalny lub względnie radykalny zabieg zwiększając ryzyko pogłębienia pooperacyjnych zaburzeń neurologicznych, czy poprzestać na biopsji lub pomniejszeniu masy guza, co jednak nie da po operacji żadnych korzyści onkologicznych poza pobra-

niem materiału do badania histopatologicznego. Wyciągnąć można wniosek, że hipotetycznie idealna operacja guza glejowego polegałaby na całkowitym wycięciu guza z doszczętnością „co do ostatniej komórki” przy zachowaniu nieuszkodzonych struktur mózgowia. Z uwagi na biologię glejaków zabiegi takie na obecnym etapie wiedzy nie są możliwe. W przypadku dość dobrze ograniczonych guzów zlokalizowanych poza istotnymi funkcjonalnie ośrodkami celowe wydaje się radykalne usunięcie masy nowotworu. W przypadku guzów rosnących naciekająco np. glejaków, bez granicy z mózgowiem, a także położonych w sąsiedztwie istotnych obszarów mózgu, próba radykalnego usunięcia guza może doprowadzić do uszkodzeń struktur mózgowia i pogłębienia neurologicznych objawów ubytkowych. W tych przypadkach, planując leczenie, należy rozważyć przede wszystkim cytoredukcję lub biopsję. Niemniej jednak liczne obserwacje kliniczne wskazują, że czas przeżycia pacjentów po resekcji glejaków jest dodatnio skorelowany z doszczętnością operacji (5). Częściowe pozostawienie nowotworu w przypadku glejaków wysokiego stopnia złośliwości stwarza ryzyko bardzo szybkiego odrostu masy guza w skutek bardzo dynamicznej proliferacji komórek. Zwiększone jest także ryzyko krwotoków śródmózgowych do łoża po usuniętym guzie, w wyniku pozostawienia bogatej patologicznej sieci naczyniowej glejaka, często jeszcze uszkodzonej na skutek działań chirurgicznych (11). Poza tym uszkodzone komórki nowotworowe pozostawionej masy guza wydzielając metabolity sprzyjają powstaniu po operacji obrzęku mózgu i innych niekorzystnych zjawisk neurotoksycznych (11). W przypadku glejaków niskiego stopnia złośliwości, pozostawienie tkanki nowotworu może stwarzać ryzyko jej późniejszej transformacji do glejaka niedojrzałego. Aby operacyjne leczenie guzów glejowych stało się optymalne wprowadzono metody pomagające zarówno radykalnie usunąć guza, jak i zaoszczędzić znajdujące się w jego pobliżu istotne ośrodki korowe i drogi nerwowe, zwłaszcza związane z mową i ruchem. Metody takie polegają na śródoperacyjnym wybudzeniu chorego, zastosowaniu fluorescencji kwasu 5-aminolewulenowego (5-ALA) oraz śródoperacyjnym badaniu rezonansu magnetycznego (MR).

Materiał i metodyka

Przeprowadzono analizę chorych operowanych w Katedrze i Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii Collegi Medici im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. W okresie od października 2008 do lutego 2010 leczono operacyjnie 41 chorych z nowotworami glejowymi mózgu. Stanowiło to 37,61% ze 109 wszystkich operowanych w tym okresie guzów śródczaszkowych. Wiek chorych wynosił średnio 57,32 lat (22-77). Średni wiek dla operowanych mężczyzn to 55,27 lat (22-77), dla kobiet natomiast 59,68 lat (22-75). U wszystkich chorych guzy zostały rozpoznane na podstawie wywiadu,

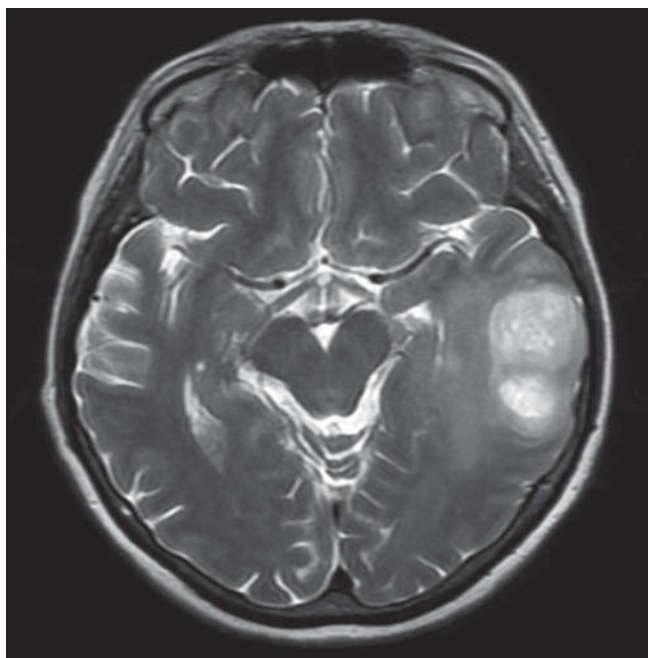
badania przedmiotowego oraz badania neuroobrazowego. U 21 (51,22%) chorych wykonane było zarówno badanie tomografii komputerowej (KT) głowy, a następnie badanie metodą magnetycznego rezonansu jądrowego, natomiast u 20 (48,78%) chorych z uwagi na jednoznaczny i wystarczający przy kwalifikacji do operacji obraz KT oraz konieczność dość szybkiego terminu zabiegu poprzestano na badaniu KT. U 22 (53,66%) chorych rozpoznano w wyniku badania histopatologicznego glejaka niedojrzałego wielopostaciowego IV stopnia wg WHO, u 3 chorych gwiaździka anaplastycznego, u 6 skąpodrzewiaka anaplastycznego, co łącznie stanowi 9 (21,95%) chorych z nowotworami glejowym III stopnia WHO. Także u 9 (21,95%) stwierdzono nowotwór glejowy II stopnia złośliwości. U jednego chorego rozpoznano gwiaździka włosowatokomórkowego I stopnia wg WHO, który w sposób typowy zlokalizowany był w okolicy skrzyżowania wzrokowego. U każdego chorego oceniano ogólny stan neurologiczny i funkcjonalny w chwili przyjęcia oraz przy wypisie posługując się skalą Karnofsky'ego. Średni czas hospitalizacji na oddziale neurochirurgicznym wynosił 13,81 dni. Spośród 41 chorych 36 z nich (19 mężczyzn i 17 kobiet) operowanych było w znieczuleniu ogólnym, natomiast 5 chorych (3 mężczyzn i 2 kobiety) operowano z zastosowaniem wybudzenia śródoperacyjnego - metody wprowadzonej w Klinice Neurochirurgii i Neurotraumatologii CM UMK w Bydgoszczy od grudnia 2009 roku. Kryterium kwalifikacji do operacji w wybudzeniu były stwierdzone zaburzenia mowy o typie afazji, naciekający charakter wzrostu guza w okolicy mogącej odpowiadać obszarom elokwentnym mózgowia w MRI oraz bardzo dobry stan ogólny i psychiczny pacjenta wyrażony m.in. motywacją do walki z chorobą. W grupie chorych operowanych w wybudzeniu wszyscy pacjenci prezentowali przed operacją zaburzenia mowy, troje z nich niedowład połowiczny, a dwoje napady padaczkowe. W 4 przypadkach guzy zlokalizowane były w obrębie płata skroniowego i okolicy czołowo-skroniowej lewej półkuli mózgu, w jednym przypadku natomiast w obrębie okolicy czołowo-skroniowej prawej. W tym przypadku stwierdzono zaburzenia mowy o typie afazji i potwierdzono badaniem psychologicznym możliwość lokalizacji ośrodków mowy w prawej półkuli mózgu. Po wstępnej kwalifikacji do zabiegu z wybudzeniem chorzy przechodzili badanie w Katedrze i Zakładzie Neuropsychologii Klinicznej, gdzie oceniano ich zaburzenia mowy, funkcji poznawczych oraz ogólny stan psychiczny. Bardzo istotne w tej grupie chorych było wykluczenie istotnych zaburzeń depresyjnych obniżających nastrój i napęd. Wybudzenie i rozmowa podczas zabiegu wymaga od chorego silnej motywacji do walki z chorobą nowotworową, zaś w przypadku chorych ze współistniejącą depresją grozi to niepowodzeniem. W jednym przypadku wykazano niewielkiego stopnia zespół subdepresyjny, nie wpływający jednak na motywację do

poddania się zabiegowi z wybudzeniem śródoperacyjnym. U wszystkich 41 chorych oceniono radykalność zabiegu orientacyjnie używając 3-stopniowej skali. Jako radykalność 1. stopnia uznano biopsję guza, lub jego częściowe usunięcie nie przekraczające wg oceny operatora 50% rozmiaru, za 2. stopień uznano częściowe usunięcie masy guza nie przekraczające 70%. Za 3. stopień uznano usunięcie guza do granic „prawidłowej” tkanki mózgowia widocznej w mikroskopie operacyjnym, lub z pozostawieniem minimalnej resztkowej masy nowotworu. W tej orientacyjnej śródoperacyjnej ocenie pomagały kontrolne badania neuroobrazowe. Z powodu ograniczeń logistycznych nie udało się wykonać u większości chorych kontrolnego MRI w pierwszych dobach po zabiegu, wykonano natomiast każdorazowo badanie KT w 1-4 dobie po operacji. W ocenie radykalności brano pod uwagę rozmiar łoża po usuniętym guzie w porównaniu z badaniem wyjściowym. Ryc. 1 i 2 przedstawia obraz MR chorej operowanej w wybudzeniu śródoperacyjnym oraz kontrolne badanie KT głowy w pierwszej dobie po operacji.

Z uwagi na małą liczebność analizowanej grupy chorych oraz istotną dysproporcję pomiędzy ilością pacjentów operowanych w znieczuleniu ogólnym (ZO), a tych operowanych w wybudzeniu (WŚ), nie można było zastosować testów statystycznych. Wykonano jedynie wstępną ocenę statystyczną badanych chorych przy użyciu programu MS Excel. Poza tym dokonano przeglądu literatury światowej na temat współczesnych strategii leczenia chirurgicznego guzów glejowych. Zebrano doniesienia dotyczące stosowania zabiegów z wybudzeniem i odniesiono te dane do własnych doświadczeń. Przyjrano się również innym metodom takim jak: stosowanie śródoperacyjnego MR i fluoroskopii kwasem aminolewulenowym.

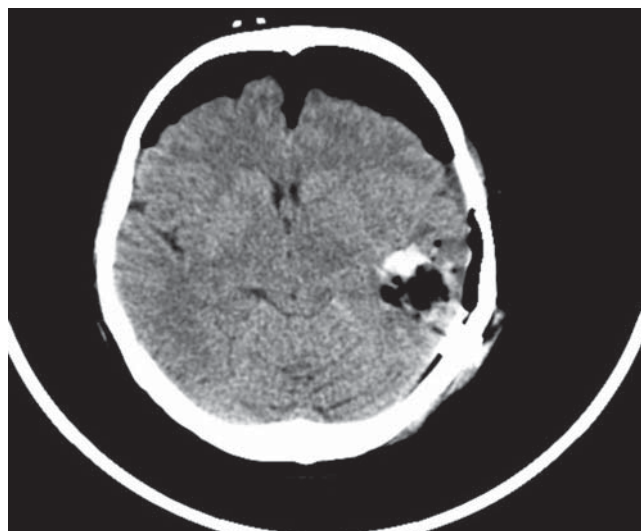
Wyniki

Resekcję guza w stopniu odpowiadającym 3 stopniowi radykalności osiągnięto łącznie w 18 przypadkach wszystkich glejaków, subtotalne usunięcie guza z pozostawieniem jego części osiągnięto u 17 chorych, natomiast biopsję lub poszerzoną biopsję wykonano u 6 pacjentów. Radykalną resekcję guza wykonano we wszystkich 5 przypadkach z wybudzeniem śródoperacyjnym. Średnia ocena stanu w skali Karnofsky'ego w grupie chorych poddanych radykalnemu zabiegowi wynosiła 85 zarówno przed zabiegiem jak i w chwili wypisu. W grupie chorych poddanych pomniejszeniu masy guza natomiast 81,76 przed operacją i 71,18 po. Pacjenci poddani biopsji byli przed zabiegiem w stanie odpowiadającym 80 pkt. natomiast w chwili wypisu 76,67. Należy zwrócić uwagę na fakt, że chorzy poddani radykalnej resekcji guza znajdowali się w najlepszym stanie klinicznym w porównaniu z innymi. Ich stan pozostał także niezmienny przy wypisie w przeciwieństwie do chorych u których wykonano biopsję lub pomniejszenie



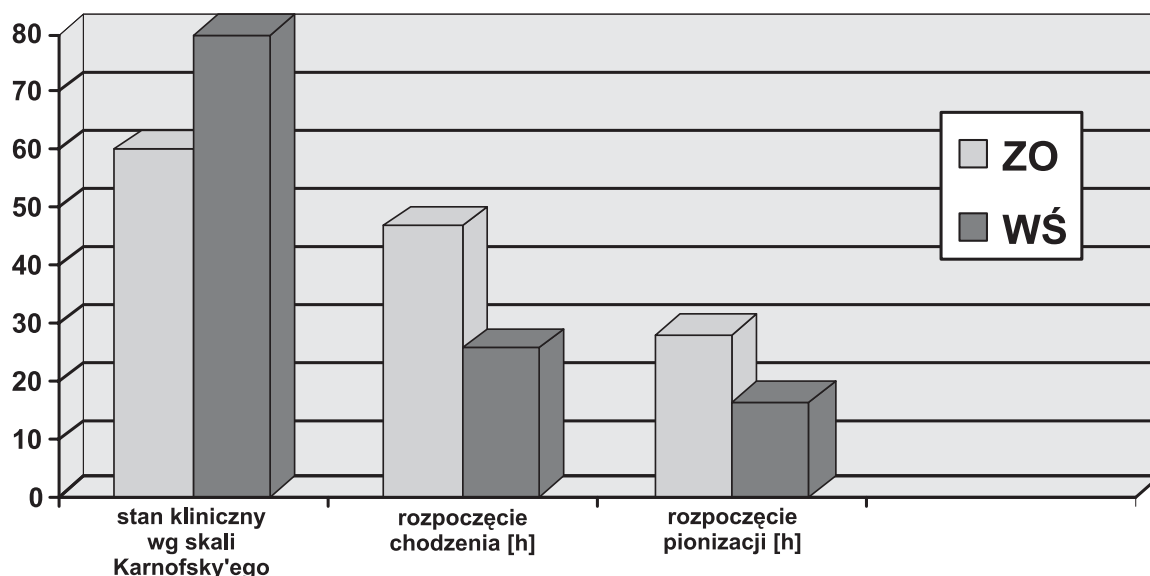
Rycina 1. Obraz MR guza glejowego III stopnia wg WHO lewego płata skroniowego.

masy guza. Najbardziej niekorzystny przebieg hospitalizacji zaobserwowano u pacjentów poddanych pomniejszeniu masy guza. Na podstawie analizy wyników operowanych chorych i obserwacji klinicznej stwierdzono obiecujące efekty operacji z wybudzeniem śródoperacyjnym. Dotyczą one jedynie wczesnego okresu pooperacyjnego oraz, z uwagi na zaledwie pięćosobową grupę, nie mają żadnej



Rycina 2. Kontrolne badanie KT głowy w pierwszej dobie po operacji.

wartości statystycznej. Niemniej zaobserwowano znacznie szybszy powrót tak operowanych chorych do pełnej sprawności fizycznej, psychicznej i społecznej w porównaniu z chorymi operowanymi w znieczuleniu ogólnym. Średnia wartość punktacji w skali Karnofsky'ego ocenianej w 3. dobie po zabiegu stanowiła dla chorych WŚ 82,92, natomiast dla ZO zaledwie 61,54. Wcześniej wprowadzano także pionizację chorego, chodzenie i ćwiczenia czynne. Okres hospitalizacji tych chorych wynosił średnio 7,4 dni, podczas gdy w przypadku ZO 14,42. Wyniki porównujące oceniane parametry przedstawione są na ryc. 3.



Rycina 3. Porównanie parametrów stanu klinicznego pomiędzy chorymi operowanymi w znieczuleniu ogólnym (ZO) a operowanymi z zastosowaniem wybudzenia śródoperacyjnego (WŚ). Wykres uwzględnia punktację w skali Karnofsky'ego, czas wprowadzenia chodzenia w godzinach (h) od momentu powrotu z sali operacyjnej oraz czas rozpoczęcia pionizacji w godzinach (h) od momentu powrotu z sali operacyjnej.

Omówienie

Zgodnie z klasycznym podejściem do leczenia operacyjnego nowotworów glejowych wyróżnić można 3 zasadnicze metody postępowania takie jak radykalna resekcja guza czasem z biegunem płata, w którym usadowiony jest guz, pomniejszenie masy guza (cytoredukcja) oraz biopsja. Są one zaproponowane jako możliwości leczenia glejaków w podręczniku pt. Zarys Neurochirurgii w rozdziale autorstwa prof. I. Kojdera (11). Oprócz tych 3 sposobów właściwego postępowania z glejakami istnieją także operacje paliatywne mające na celu zaopatrzenie wodogłowia obturacyjnego wywołanego guzem lub zmniejszenie ciasnoty śródczaszkowej. Dokonuje się tego poprzez implantację układów zastawkowych najczęściej komorowo-otrzewnowych. Możliwe jest także drenowanie treści torbieli guzów do rezerwuarów Ommaya lub Rickhama (11). W tej ostatniej metodzie autorzy niniejszej pracy nie mają wystarczających doświadczeń własnych umożliwiających odniesienie danych z literatury do wyników leczenia w Klinice Neurochirurgii CM UMK. Dokonując przeglądu literatury podzielono wszystkie współczesne metody wspomagające operacje guzów glejowych na dwie grupy: metody pomagające zwiększyć radykalność zabiegu oraz metody zapobiegające uszkodzeniu ważnych funkcjonalnie obszarów mózgowia i ich funkcji. Do metod pomagających zwiększyć zakres resekcji należy zastosowanie fluorescencji kwasem 5-aminolewulinowym (5-ALA). Metoda ta polega na podaniu choremu doustnie 3 godziny przed planowanym początkiem zabiegu preparatu kwasu 5-aminolewulinowego w dawce 2 mg/kg masy ciała w 30 ml wody. Komórki nowotworów glejowych wykazują swoistą zdolność do jego wychwytywania i gromadzenia. Dzięki temu przy użyciu niebieskiego światła w mikroskopie operacyjnym możliwa jest dokładna identyfikacja, która tkanka jest nacieczona nowotworowo, ponieważ wykazuje ona fluorescencję. Strummer i współautorzy podają na podstawie badania prospektywnego, że przy użyciu fluoroskopii 5-ALA udało się osiągnąć radykalną resekcję glejaka w zakresie wzmocnienia kontrastowego w MRI u 60% chorych (9). W innym doniesieniu Strummer podaje statystycznie znamienne różnicę pomiędzy chorymi operowanymi z zastosowaniem 5-ALA, gdzie osiągnięto radykalną resekcję u 65% chorych, u chorych operowanych bez tej metody osiągnięto radykalność w 35% przypadków (10). H. Kostron z kolei wykazał radykalne usunięcie guza z zastosowaniem fluorescencji u 75% chorych i u 52% chorych operowanych bez jej zastosowania (4) Eljamel donosi, że przy zastosowaniu 5-ALA osiągnął radykalną resekcję u 77% chorych i ich średni czas przeżycia bez odrostu guza wyniósł 3,8 miesiąca (1). Jednakże mimo istotnych różnic w radykalności resekcji glejaka oraz w długości okresu przeżycia bez odrostu guza, nie wykazano jednak

wydłużenia całkowitego czasu przeżycia u chorych z GM leczonych z zastosowaniem 5-ALA (2, 10). Mimo to metoda fluorescencji wydaje się mieć niewątpliwie korzyści zarówno dla chorego jak i neurochirurga. W przypadku operatora zwiększa ona niewątpliwie orientację co do tkanek zmienionych nowotworowo i poprawia komfort operowania, natomiast w przypadku chorego radykalne usunięcie zmiany i dłuższy okres przeżycia bez odrostu guza daje możliwość zastosowania skuteczniejszych dawek radioterapii oraz wprowadzenia chemioterapii temozolomidem. Inną bardzo ważną metodą wspomagającą leczenie operacyjne guzów glejowych jest zastosowanie śródoperacyjnego MRI. Umożliwia ona sprawdzenie jeszcze w warunkach sali operacyjnej - czy nowotwór glejowy został radykalnie usunięty w zakresie wzmocnienia kontrastowego. Metoda wprowadzona została do praktyki klinicznej w 1990 roku w Brigham and Women's Hospital w Bostonie, początkowo wykorzystując 0,5-T MRI. Podczas pierwszego roku jej stosowania wykazano dużą użyteczność MRI w zakresie planowania kraniotomii, nacięcia opony, wykonania kortykotomii i toru dotarcia do guza; następnie w zakresie potwierdzenia radykalności a po zakończeniu zabiegu w celu kontroli, czy w łożu po guzie nie wytworzył się krwiak. Dzięki takiemu zastosowaniu śródoperacyjny MRI poprawia komfort operowania na każdym jego etapie: otwarcia czaszki, resekcji guza i zamykania, zmniejsza ryzyko powikłań oraz umożliwia znacznie szybsze ich wykrywanie (6). Jedną z metod ułatwiających radykalne usunięcie nowotworów glejowych i zaoszczędzeniu otaczających ważnych struktur mózgowia jest zastosowanie śródoperacyjnego wybudzenia chorych. Metoda ta jest szeroko opisywana w literaturze. Kenneth M. Little opisuje w swojej publikacji 168 chorych z glejakami wysokiego stopnia złośliwości III i IV stopnia WHO operowanych w warunkach wybudzenia w latach 1995-2001. W 89,6% przypadków udało mu się uzyskać radykalną resekcję guza bez istotnego pogorszenia stanu neurologicznego tych chorych (7). Dane dostępne w literaturze na ten temat są rozbieżne. Wg niektórych autorów doszczętne usunięcie guza glejowego wydłuża okres przeżycia (5), natomiast wg innych nie ma związku między radykalnością resekcji, a długością życia u chorych (10). W badaniach opracowanych przez Deepaka Kumara Gupta porównano wczesne wyniki leczenia operacyjnego guzów pomiędzy chorymi operowanymi w znieczuleniu ogólnym a chorymi wybudzonymi podczas operacji. Wykazano istotnie rzadsze występowanie pogłębienia się neurologicznych objawów ogniskowych u chorych po operacji z wybudzeniem w porównaniu do operowanych w znieczuleniu ogólnym (3). Pomimo bardzo małego doświadczenia i niewielkiej grupy chorych operowanych w wybudzeniu w naszym ośrodku wyniki te wydają się wyglądać podobnie obiecująco.

Wnioski

1. Nie udowodniono jednoznacznie, że samo radykalne usunięcie guza wydłuża całkowity okres przeżycia chorych z glejakami wysokiego stopnia złośliwości.

2. Radykalne usunięcie guza wydłuża czas przeżycia, w którym nie dochodzi do odrostu guza. Okres ten jest bardzo istotny z punktu widzenia metod leczenia onkologicznego, umożliwia bowiem wprowadzenie cytostatyków. Dlatego można przyjąć, że radykalne usunięcie guza oznacza dla chorego jednoznacznie korzyść onkologiczną. Z tego względu zastosowanie metod ułatwiających zwiększenie zakresu usunięcia guza wydaje się zasadne.

3. Zastosowanie metod wspomagających zaoszczędzenie ważnych funkcjonalnie ośrodków mózgu i mogących zapobiec pogorszeniu się stanu neurologicznego pacjenta po operacji wydaje się być jednoznacznie korzystne. Dlatego zastosowanie wybudzenia śródoperacyjnego jako metody pozwalającej na szerokie usunięcie guza przy kontroli funkcji mowy i ruchu pacjenta wydaje się być uzasadnione u określonych chorych.

Piśmiennictwo

1. Eljamel M.S.: Photodynamic assisted surgical resection and treatment of malignant brain tumours; technique, technology and clinical applications. Photodiagn. Photodyn. Ther. 2004, 1, 93-98
2. Eljamel M.S., Goodman C., Moseley H.: ALA and Photofrin fluorescence-guided resection and repetitive PDT in glioblastoma multiforme: a single centre Phase III randomised controlled trial. Lasers Med. Sci. 2008, 23, 561-567
3. Gupta D.K., Chandra P.S., Ojha B.K., Shama B.S., Mahapatra A.K., Mehta V.S.: Awake craniotomy versus surgery under general anesthesia for resection of intrinsic lesions of eloquent cortex-a prospective randomized study. Clin. Neurol. Neurosurg. 2007, 109, 335-343

4. Kostron H., Fritsch E., Grunert V.: Photodynamic therapy of malignant brain tumours: a phase I/II trial. Br. J. Neurosurg. 1988, 2, 241-248
5. Laws E.R., Parney I.F., Huang W., Anderson F., Morris A.M., Asher A., Lillehei K.O., Bernstein M., Brem H., Sloan A., Berger M.S., Chang S.: Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. J. Neurosurg. 2003, 99, 467-473
6. Lipson A.C., Gargollo P.C., Black P.: Intraoperative magnetic resonance imaging: considerations for the operating room of the future. J. Clin. Neurosci. 2001, 8(4), 305-310
7. Little K.M., Friedman A.H.: Awake craniotomy for malignant glioma resection. International Congress Series 2004, 1259, 409-414
8. Low D, Ng I, Ng W.H.: Awake craniotomy under local anesthesia and monitored conscious sedation for resection of brain tumours in eloquent cortex-outcomes in 20 patients. Ann. Acad. Med. Singapore 2007, 36, 326-336
9. Stummer W., Novotny A., Stepp H., Goetz C., Bise K., Reulen H.J.: Fluorescence guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid induced porphyrins; a prospective study in 52 consecutive patients. J. Neurosurg. 2000, 93, 1003-1013
10. Stummer W., Oitcheimer U., Meinel T., Wiestler O.D., Zanella F., Reulen H.: Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol. 2008, 7, 392-401
11. Ząbek M.: Guzy glejowe mózgu. W: Zarys Neurochirurgii. Red. M. Ząbek, PZWL Warszawa 1999, 51-52

Adres do korespondencji:

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

Postępy w leczeniu bólów lędźwiowo-krzyżowych i rwy kulszowej na przestrzeni wieków

Progress in treatment of lumbosacral pains and sciatica in centuries perspective

Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Roman Jankowski, Bartosz Sokół

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

Streszczenie

Występująca obecnie znaczna ilość przypadków bólów lędźwiowo-krzyżowych i/lub rwy kulszowej usprawiedliwia pogląd, że przypadłości te towarzyszą człowiekowi od czasów najdawniejszych. Dlatego też ludzie szukali sposobów zapobiegania im lub leczenia (szczególnie stosowano zioła). Śledząc medycynę starożytnych Greków i Rzymian autorzy wskazują na sposoby leczenia bólów lędźwiowo-krzyżowych. W okresie Średniowiecza europejska medycyna była zdominowana przez teorię humoralną. Zatem główną metodą postępowania było „upuszczanie krwi”, jako główny sposób przywracania prawidłowej równowagi humoralnej. Jednak w wielu przypadkach leczeniem zajmowali się ludzie mający renomę osób obeznanych z czarami. Różne, niewłaściwe rozpoznania i zalecenia lecznicze hamowały rozumienie bólów lędźwiowo-krzyżowych przez wiele następnych wieków. Dopiero w 1764 r. Domenico Cotugno opisał neurogeny charakter rwy kulszowej. Jednak musiały upłynąć dwa wieki do czasu pojawienia się kluczowej publikacji Mixter’a i Barr’a o „wypadniętym dysku” lędźwiowym jako głównej przyczynie bólów lędźwiowo-krzyżowych i rwy kulszowej (1934 r.). Praca przedstawia historyczną ewolucję rozumienia bólów lędźwiowo-krzyżowych i naturalny, powolny postęp naszej wiedzy w rozumieniu złożonych zjawisk bólowych odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa.

Summary

Taking into account the contemporary frequent occurrence of lumbalgia and/or sciatica, it is not unreasonable to believe that in earlier centuries this suffering also claimed its share of victims. Since the dawn of history, humans have searched for remedies to prevent sickness, and they used every possible way and every available material to protect health (especially use of a herbs).

Tracing back medical customs through Greek and Roman epochs the authors demonstrate the methods that were necessary to treat this disease. In the medieval Europe the study of medicine was dominated by the humoral theory. One of the main “cures” would be “to bleed” the patient in an attempt to approve the humoral disproportion. Unfortunately, in the most primitive circumstances healing intervention was seldom directed by anyone more competent than the local witch doctor. Uneven diagnostic and therapeutic insight hampered an understanding of the disorder for a lot of centuries. It was until 1764 when Domenico Cotugno described a neurogenic nature of sciatica. But almost two centuries later it appeared the milestone publication of Mixter and Barr that the herniated lumbar disc was shown to be a major cause of lumbalgia and sciatica (1934). A short outline of the historical evolution of the concept of lumbo-sacral pains demonstrates the inherently slow progression of human knowledge toward understanding complex lumbo-sacral pains.

Słowa kluczowe: historia, bóle lędźwiowo-krzyżowe, rwa kulszowa

Key words: history, lumbalgia, sciatica

Nazewnictwo bólów lędźwiowo-krzyżowych: lumbalgia, ischialgia (rwa kulszowa)

Ischialgia wywodzi się od słów ischion gr. biodro, staw biodrowy, algos gr. ból, a określenie greckie ischiadikos oznacza ból umiejscowiony w okolicy biodra. Natomiast sciaticus łac. - zepsuty, jest źródłem angielskiego słowa sciatica opisującego ból dolnego odcinka kręgosłupa promieniujący do nogi, rwa kulszowa.

Ischialgia była terminem używanym w średniowieczu a do medycyny wprowadzona została przez Cotugno w 1770 r., stąd rwa kulszowa określana była jako choroba Cotugno (1). Termin ten implikuje, że ból odczuwany jest

wzdłuż całego pnia nerwu kulszowego, chociaż w wielu przypadkach, gdy dotknięte są korzenie lędźwiowo-krzyżowe ból obejmuje część pnia nerwu kulszowego i może być odczuwany tylko w określonej części kończyny dolnej. Zatem określenie to nie jest pojęciem ścisłym i ma raczej charakter opisowy. Definicja ta używana jest do chwili obecnej będąc skrótowym określeniem bólu w tylnej części uda, ograniczonym do uda lub rozciągającego się do łydki, kostki lub stopy a zaczynającego się zwykle w dolnym odcinku kręgosłupa.

Wystąpienie nagłego, ostrego bólu promieniującego do nogi, wśród ludów rolniczych, przypisywano demonom i określano w Niemczech mianem Hexenschuß, czyli strzał czarownicy, w Anglii - elf's arrow (strzała elfa) a w Egipcie szeroko była rozpowszechniona wiara w junin (złe demony) powodujące rwę kulszową (27).

Lumbalgia (lumbus łac. lędźwie), lumbago (lumbus fr. lędźwie, biodra) - oznacza ból w dolnej części pleców.

Historia leczenia bólów lędźwiowo-krzyżowych

Bóle lędźwiowo-krzyżowe nie są charakterystyczne tylko dla człowieka ale występują również u zwierząt kręgowych zwykle na podłożu zwyrodnieniowym lub urazowym, co zostało wykazane na podstawie badań weterynaryjnych np. u koni, psów i kotów (17, 42).

Natomiast u człowieka związane są z jego najdawniejszą historią i musiały mu dokuczać od czasu przyjęcia postawy wyprostnej i/lub pojawiania się zmian zwyrodnieniowych, czyli od około 18 roku ontogenezy aż do śmierci.

Najwcześniejszy opis rwy kulszowej zawarty jest w Biblii, w Pierwszej Księdze Mojżeszowej, wersy 24-32. W trakcie zapasów „Walka Jakuba z Aniołem” czytamy: „A gdy widział, że go nie przemoże, uderzył w staw biodrowy i zwichnął staw biodrowy Jakuba, gdy się z nim mocował. ...A gdy przechodził przez Peniel wschodziło nad nim słońce, on zaś utykał z powodu biodra swego” (25).

Również w Biblii znajdujemy wzmiankę na temat Bdelium - wonnej żywicy wydzielanej przez drzewo palmowe, wykorzystywanej w leczeniu lumbalii na Bliskim Wschodzie i w Indiach, nawet współcześnie. Pozyskuje się ją z drzewa *Commiphora africana* rosnącego w północnozachodniej Afryce a także z pokrewnego gatunku występującego w północnozachodnich Indiach. Według relacji Józefa Flawiusza, historyka żydowskiego z I w.n.e. do Bdelium podobny był kształtu cudowny pokarm, który Bóg zesłał na pustyni by nakarmił nim głodny lud Izraelitów, podczas ich ucieczki z Egiptu. Bóg, słysząc narzekania Izraelitów na dręczący ich głód, w drugiej połowie drugiego miesiąca po wyjściu Izraelitów z Egiptu zesłał im pokarm: pojawiające się w cudowny sposób o zmierzchu przepiórki, a rano - mannę. Według biblijne-

go opisu była ona biała jak ziarno kolendry i miała smak placka z miodem, było to coś drobnego, ziarnistego, niby szron na ziemi zsyłana Izraelitom aż doszli do Kanaan (Druga Księga Mojżeszowa 16, 14-31).

Według Biblii słowo manna pochodzi od pytania w języku hebrajskim man hu (co to jest?), które mieli zadawać Izraelici, gdy po raz pierwszy zobaczyli mannę. Bdelium, to wonna żywica wydzielana przez drzewo palmowe, *Commiphora africana* Bdelium, które było stosowane w bólach lędźwiowo-krzyżowych i rwie kulszowej.

Określenie shigrona, które znajdujemy w Talmudzie, odnosi się do rwy kulszowej, gdzie znajdujemy również zalecenie odnośnie leczenia, które polegało na wielokrotnym (60-krotnym) wcieraniu świeżej słonej wody w bolące miejsca (56).

Pozostałości rośliny leczniczej *Capparis spinosa*, stosowanej w lumbalii, zostały odkryte w wielu stanowiskach archeologicznych w okresie mezolitycznym (7500-7000 lat p.n.e.) co świadczy o ich wykorzystywaniu przez człowieka (26). Na Sardynii od 4 tysięcy lat używano korzenie i owoce ruty zwyczajnej (*Ruta graveolens*) w celu leczenia nerwobólów lędźwiowych, ischialgii i bólów stawów (29).

W 1991 r. w wysokich Alpach w regionie Finailspitze (3516 m) w Otztal Alps odkryto z mumifikowane ciało mężczyzny, nazwanego Otzi, pochodzące sprzed 5200 lat co udowodniono metodą ¹⁴C (10, 14, 16). Wykazano, że człowiek ten był leczony z powodu bólów okolicy lędźwiowo-krzyżowej metodą akupunktury (46). Zgodnie z teorią akupunktury (61) podrażnienie skóry w specyficznych miejscach określanych jako punkty akupunktury, prowadzi do złagodzenia bólów i procesów zapalnych, niekoniecznie sąsiadujących narządów (ryc. 1). Badanie KT kręgosłupa dowiodło, że Otzi cierpiał na bóle spowodowane zwyrodnieniem stawów kręgosłupa w odcinku lędźwiowym (23). Odkryte na jego skórze tatuaże wskazują na miejsca ich wykorzystywania w leczeniu bólów lędźwiowych. Odkrycie to uprawdopodobnia stosowanie akupunktury w Europie Środkowej zanim znalazła się w tradycyjnej medycynie chińskiej (około 1000 lat p.n.e.) (59).

Podobne tatuaże, wskazujące na bardzo wczesne stosowanie akupunktury w przypadkach lumbalii, odkryto na skórze mumii znalezionych w Chiribaya Alta (południowe Peru), europejskiego scytyjskiego jeźdźcy, czy w zamrożonych starożytnych grobach Syberii lub na skórze mumii egipskich (14, 23, 59).

Na skórze pleców dobrze zachowanej scytyjskiej mumii, pochodzącej ok. 500 lat p.n.e., obserwujemy trzy rodzaje tatuaży: dwa o charakterze ozdobnym umiejscowione są na ramionach i górnej części pleców, natomiast tatuaże terapeutyczne ciągną się wzdłuż kręgosłupa (15, 45).



Rycina 1. Podłużne linie tatuaży, wskazujących miejsca akupunktury, ledwo widoczne na skórze pleców Otzi sprzed 5200 lat, cyt. wg 15.

Zatem akupunktura w leczeniu bólów lędźwiowo-krzyżowych była stosowana od czasów starożytnych i nadal jest obecna we współczesnym leczeniu bólów lędźwiowo-krzyżowych.

W Babilonie w latach 2500-500 p.n.e. zalecano roślinę *Capparis spinosa* w bólach ischialgicznych. Niedawno odkryto w grobach Yanghai, (Dystrykt Turpan), w Chinach bryły zbitych w jedną masę ziaren *Capparis spinosa* stosowanych w leczeniu choroby reumatycznej, ale też rwy kulszowej (26).

Około 2500 lat p. n. e. powstają literackie opisy dotyczące medycyny hinduskiej - Ayurveda (w sanskrycie - wiedza o życiu), gdzie pojawia się opracowana przez hinduskich lekarzy Caraka i Susruta teoria „chorób wiatru” („wind diseases”). Obejmują one liczne postaci bólów wewnętrznych, sztywności, trudności w poruszaniu się ale także bólów stawowych, kostnych, mięśniowych, niedowłady i inne rodzaje bólów.

Określenie „wiatr w stawach” spotykane w Ayurwedzie jest metaforą reumatyzmu lub zapalenia stawów („arthritis”). Caraka opisuje ból pleców oraz stopy co odpowiada rwie kulszowej. Można jej przeciwdziałać przez odpowiednią terapię ruchową (43, 51).

W starożytnej Grecji większość lekarzy oraz ludzie wykształconych uważała chorobę za występujące z przyczyn

naturalnych zaburzenie równowagi fizycznej mogące być określone dzięki dokładnej obserwacji i poddające się racjonalnemu leczeniu. Wyróżniano cztery podstawowe płyny i cztery przymioty (krew, optymista, czarna żółć, melancholik; flegma, spokój; żółta żółć, choleryk). Każda choroba, nie tylko umysłowa, była zaburzeniem tych czterech płynów i czterech przymiotów (7).

Hipokrates (460-377 p.n.e.), Euryphon (V w. p.n.e.), Pedanius Dioscorides (40-90 n.e.) Galen (130-200 n.e.) używali kwiatów byliny dziurawca (*Hypericum perforatum*) do leczenia różnych chorób jak lumbalgia, ischialgia, rany, oparzenia (33).

Hipokrates 460 p.n.e. - 377 p.n.e. rozpoznawał ischialgię, uważając za nią jakiekolwiek bóle w okolicy biodra. Twierdził, że występuje ona zwykle latem i jesienią, co było prawdopodobnie związane z większą aktywnością ruchową, tak rolniczą, jak i sportową. Hipokrates uważał, że większe nasłonecznienie może wysuszać płyny stawowe co powoduje okresowość nasilenia objawów. Zauważył, że symptomy ischialgii często występowały u ludzi z wyższych klas społecznych, którą to dolegliwość nasilał rodzaj krzesła, na którym siadali, tzw. clismos, wymuszający hyperkyfozę lędźwiową. Hipokrates nie przywiązywał do clismos znaczenia natomiast uważał, że lumbalgia i ischialgia pojawiają się szczególnie u osób jeżdżących konno, co powoduje obrzmienie stawów i dolegliwości bólowe (24).

W przypadkach bólów lędźwiowo-krzyżowych Hipokrates zalecał leczenie kifotycznego ustawienia kręgosłupa lędźwiowego poprzez stosowanie wyciągu grawitacyjnego, wywieranie ucisku w kierunku tylnego - przedniego kręgosłupa, czyli zgodnie z prawami natury przeciwdziałania zniekształceniu. Długotrwałe bóle ischialgiczne przypisywano zmianom dokonującym się w kręgosłupie i w biodrze. Natomiast zaniki mięśniowe ograniczające chodzenie skłaniały Hipokratesa do stosowania kauteryzacji (przyżeganie rozgrzanym metalem) w miejscach największego bólu (11, 20, 28, 50, 52, 62).

W świątyni Asklepiosa w Epidauros IV-III w. p.n.e) leczono przede wszystkim choroby psychiczne ale też inne dolegliwości przy pomocy snu. Wierzano, że podczas snu do chorego przychodzi Asklepios i go uzdrawia (20, 28). U chorych z bólami lędźwiowymi, u których napięcie mięśniowe ulega zwiększeniu, dodatkowo zaostrzając bóle, mogła występować poprawa po takim leczeniu. Podczas fazy snu REM w pniu mózgu (most) dochodzi do zablokowania impulsów w drogach korowo-rdzeniowych idących do mięśni. Zatem można przyjąć, że efekt snu był podobny do obecnie stosowanych farmaceutyków obniżających napięcie mięśniowe.

W Imperium Rzymskim prezentowane były poglądy, wzorem lekarzy greckich, na bóle lędźwiowe, rwe

kulszową z zaleceniem leczenia ziołami, wyciągiem i kauteryzacją. W pracach Pliniusza Starszego, Marcusa Cato znajdujemy odniesienia do lumbalgii i rwy kulszowej (34).

Pliniusz Starszy, rzymski historyk i podróżnik, w swojej *Historii Naturalnej* opisuje w I w. n.e., że owoce i korzenie *Capparis spinosa* gotowane w winie lub podawane z miodem powodowały zmniejszenie bólów lędźwiowych i rwy kulszowej. Dioscorides, grecki lekarz w I w. n.e. stosuje *Capparis spinosa* lecząc drgawki oraz bóle menstruacyjne i rwę kulszową (26, 48).

Lekarze rzymscy stosowali roślinę - rutę zwyczajną, jako środek przeciwbólowy. Znana z tego, że łącząc właściwości przeciwzapalne i przeciwbólowe, gotowana była w oliwie lub w rosole wołowym. Zastosowanie znalazła w lumbalgii i ischialgii, jak to podaje *Corpus Hippocraticum*. Olejowy wywar używano do nacierania i masowania miejsc bolących w lumbalgii, ischialgii, reumatyzmie.

Świeże liście ruty zwyczajnej macerowano przez 40 godzin w alkoholu i używano do okładów bolących miejsc. *Ruta* nadal wykorzystywana jest w lumbalgii w krajach śródziemnomorskich (49).

W starożytnym Egipcie na bóle lędźwiowo-krzyżowe, często na podłożu reumatycznym, cierpiało wielu ludzi w starszym wieku na co wskazuje obecność chondrocalcinosis w krążkach międzykręgowych u wielu mumii (53).

Pochodzące z Ameryki prekolumbijskiej mumie wykazują zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego wraz ze znacznym zwyrodnieniem stawów krzyżowo biodrowych. Były one szczególnie widoczne w zwyrodnieniach kręgów lędźwiowych szkieletów pochodzących z rolniczych obszarów doliny Arica w południowym Peru (3).

Kauteryzacja była szeroko rozpowszechniona w krajach gdzie sięgały kultury grecka i rzymska (22). W Maroku, Jordanii, Arabii Saudyjskiej, Omanie w przypadku lumbalgii stosowane było, i jest nadal, barwienie skóry henną w miejscach odczuwanego bólu (45).

Olejki eteryczne pochodzące z jałowca (*Juniperus oxycedrus*), jak również jego gałązki i owoce są używane w leczeniu reumatyzmu, ischialgii i lumbago w tradycyjnej medycynie Libanu (32).

Po upadku Cesarstwa Rzymskiego przez blisko 1000 lat medycyna europejska uległa stagnacji. W okresie Średniowiecza w Europie dominowała teoria humoralna, powstała w starożytnej Grecji a rozpowszechniona przez lekarzy arabskich i żydowskich, stąd często w lumbalgii stosowano upusty krwi, ale też zioła oraz zmianę diety (28). Jednym z głównych sposobów leczenia były upusty krwi stosowane też w bólach dolnego odcinka kręgosłupa po to, aby skorygować brak równowagi humoralnej. Uważano, że dobry lekarz powinien posiadać

wyczerpującą wiedzę na temat astrologii, gdyż każdy z 12 znaków zodiaku wywierał wpływ na poszczególne części ciała. Gdy bóle nie ustępowały jedyny ratunek widziano w modlitwie i w pielgrzymce do znanych miejsc kultu (2).

Najczęściej jednak dolegliwości bólowe kręgosłupa leczyły osoby znające się na magii oraz ziołolecznictwie. I tak, korzenie rośliny przestępu dwupiennego (*Bryonia dioica*) w ludowej tradycji włoskiej, a także angielskiej, służyły do leczenia ischialgii, a jej suszone kwiaty i owoce, noszone przez człowieka, stanowiły dobrą ochronę przed wystąpieniem bólów lędźwiowych i/lub rwy kulszowej wywołanych „złym spojrzaniem”.

Jednak niektórzy lekarze odbiegali od tego schematu, jak Robert z Salerno, który ok. 1170 r. stosował w leczeniu bólów kulszowych wyciąg kręgosłupowy (21).

W XII wieku Kościół zakazał badań człowieka i praktykowania chirurgii, dając temu wyraz na Soborze Trydenckim (1169 r.) edyktem „*Ecclesia abhorret a sanguine*”. Edykt nie tylko zabraniał wykonywania zabiegów chirurgicznych, ale też ograniczał badania człowieka. Zmieniło się to częściowo dopiero w XIII w. gdy w Salerno otwarto szkołę medyczną. Szkoła medyczna w Salerno szybko stała się ośrodkiem nauczania medycyny, gdzie w oparciu o wzory greckie, rzymskie, arabskie, żydowskie, azjatyckie uczono anatomii, fizjologii, sposobów leczenia różnych chorób.

Roger z Salerno, Rogerius Ruggierio Frugardi (ok. 1140-1195), zwany też Salernitanus, włoski lekarz, chirurg, anatom, napisał pracę pt. *Practica Chirurgiae* nowoczesną na Średniowiecze. W przypadku bólów stosował miksturę o właściwościach uspokajających i uśmierzających ból składającą się z kory mandragory zawierającej alkaloidy tropanowe (atropina, skopolamina) działające antycholinergicznie oraz ziarna lubczyka ogrodowego (*levisticum officinale*) łagodzące bóle przewodu pokarmowego, ale też neuropatyczne. Mieszanina tych odpowiednio spreparowanych roślin w roztworze wodnym podawana była w postaci naparu do oddychania cierpiącemu pacjentowi. W bólach kręgosłupa, szczególnie przebiegających ze zniekształceniem jego osi, Salerno zalecał wykorzystanie wyciągu. XII wieczny manuskrypt Rogera z Salerno, ilustrujący m.in. wyciąg kręgosłupowy (ryc. 2), znajdował się, przez pewien czas w zbiorach Harvey'a Cushinga (35).

W XIII w. powstaje też Uniwersytet w Bolonii, gdzie wiedza na temat anatomii człowieka ulega poszerzeniu, dzięki możliwości wykonywania badań sekcyjnych skaźców. Teodoryk z Bolonii 1205-1298, (zwany biskupem Teodorykiem z Bitonto) w *Chiurgica de Theodoric*, opisuje jak należy przeprowadzać badanie kręgosłupa ze szczególnym zwróceniem uwagi na zniekształcenie jego osi o charakterze kifozy lub lordozy (12).



Rycina 2. Wyciąg w bólach dolnego odcinka kręgosłupa wg Rogera z Salerno, ok. 1170 r., cyt. wg 21.

Opis anatomiczny nerwu kulszowego przedstawił w 1363 r., francuski lekarz Guy de Chauliac (ok. 1300-1368), w *Chirurgia Magna*. Był to obszerny traktat medyczny napisany przez Guy de Chauliaca, gdy był on lekarzem papieża w Avignon. Zawarł w nim opisy dużych naczyń krwionośnych nogi oraz opis przebiegu nerwu kulszowego od okolicy lędźwiowej aż do stopy (2).

W XII-XIII wieku pojawia się w Hiszpanii praca Dioscoridesa *De Materia Medica*, tłumaczone na wiele języków, w tym arabski. W średniowiecznym Egipcie lumbalgie leczono jadem pszczelim (*Apis mellifica*) stosowanym zarówno zewnętrznie jak i wewnętrznie, okładami z roztworem NaCl, ziołami jak prawoślaz lekarski (*Althaea officinalis*) czy kaniańka polna (*Cuscuta*, Dodder) (30).

W średniowiecznej Persji uważano, że zapalenie stawów oraz takie zaburzenia neurologiczne jak udar mózgu, czy też rwa kulszowa powodują uszkodzenie w mózgu „substancji” koniecznej dla jego prawidłowego funkcjonowania (22).

Abū Bakr Muhammad ibn Zakariyā al Rāzī, 865-925, perski filozof i jeden z najsławniejszych lekarzy Islamu stawiany na równi z Hipokratesem, stosujący jego meto-

dy leczenia, jak wyciąg kręgosłupowy czy kauteryzację w lumbalii i ischialgii, opisał 34 przypadki różnych chorób, gdzie przypadki oznaczone numerami od 30 do 32 przedstawiały ischialgię i lumbalgie (31).

Również Ibn-e-Sina, Avicenna (980-1037), znakomity przedstawiciel Islamskiego Złotego Wieku kierował się zaleceniami Hipokratesa w leczeniu lumbalii i rwy kulszowej (40, 41).

W średniowiecznym Imperium Osmańskim, gdzie nauki dawnych lekarzy greckich były znane, wykorzystywano doświadczenie greckie i rzymskie w bólach lędźwiowo-krzyżowych (39, 44, 45). Zarówno w przypadkach rwy kulszowej jak i lumbalii stosowano kauteryzację (57).

Serefeddin Sabuncuoglu (1385-1468), znany turecki lekarz, w swoim traktacie *Chirurgia Imperialna* (*Cerrahiyetül Haniye*) przedstawia trzy rozdziały dotyczące chorób kręgosłupa (przemieszczenie kręgów, rwa kulszowa i lumbalgia) (5, 39).

Zaleca stosowanie opisanych przez Hipokratesa takich sposobów leczenia jak kauteryzacja i wyciąg osiowy. W jego *Chirurgii Imperialnej* (ryc. 3) czytamy:

Rozdział 41: ischialgia

Rwa kulszowa jest bólem, którego głównymi przyczynami są zimno i wilgoć. Gdy ból nie ustępuje należy wykonać miejscową kauteryzację.

W celu kauteryzacji używane jest okrągłe urządzenie (z miedzi lub żelaza). Pacjent zostaje ułożony na boku a okrągłe urządzenie do kauteryzacji jest przykładane w miejscach najbardziej odczuwanego bólu.

Po co najmniej jednej godzinie miejsce to jest przemycane świeżą wodą, trzeba powtarzać ten oczyszczający proces przez 3 dni. Stosowane są też specjalne maści.

Rozdział 42: Lumbalgia

Lumbalgia spowodowana jest zwykle przez upadek lub też bezpośredni uraz. Jeżeli ból nie ustępuje po środkach przeciwbólowych wtedy należy wykonać kauteryzację. Najbardziej bolące miejsca należy oznaczyć atramentem i przeprowadzić kauteryzację (4).

Wyjaśnienie korzystnego działania kauteryzacji, która nadal jest stosowana w rwie kulszowej w Iranie (38) przyniosły współczesne badania Baliki i wsp. (6). Wykonywali MR czynnościowy mózgu, zwracając szczególną uwagę na dwie okolice: ciemieniową sensoryczną, gdzie powstaje odczucie bólu oraz *nucleus accumbens*, ośrodek nagrody.

Doświadczenie polegało na przyłożeniu gorącego pręta (powodującego ból) do okolicy lędźwiowo-krzyżowej u ludzi z chronicznymi bólami lędźwiowymi i ochotników bez bólów. W okolicy ciemieniowej obraz MR mózgu w obu grupach był podobny po przyłożeniu rozgrzanego pręta w okolicy lędźwiowo-krzyżowej. Jednak po usunięciu rozgrzanego pręta aktywność przepływu mózgowego



Rycina 3. Serefeddin Sabuncuoglu (1385–1468) wykonuje kauteryzację w lumbalii, cyt. wg 40.

krwi w *nucleus accumbens* wzrastała u zdrowych ochotników sygnalizując, związane z nagrodą, ustąpienie bólu. Natomiast obserwowano obniżenie aktywności u osób z przewlekłym bólem pleców, co było wyrazem ich rozczarowania. Pacjenci z bólem przewlekłym doznawali zmniejszenia jego natężenia po wywołaniu ostrego bólu.

Na zależność między bólami lędźwiowo-krzyżowymi a wykonywanym zajęciem zwrócił uwagę Ramazzini. Bernardino Ramazzini (1633-1714), włoski lekarz, systematycznie badał związki między pracą a chorobą. Zauważył, że bóle dolnego odcinka kręgosłupa często rozwijają się z powodu długotrwałej, nieruchomej postawy lub w następstwie nieprawidłowej pozycji jaką przyjmują piekarze, tkacze, pisarze itp. Względnie też z powodu pracy wymagającej znacznej aktywności fizycznej, jak tragarze. Tragarze „mają ciągle obciążone barki, stąd kręgosłup jest zawsze przygięty do przodu i taka postawa zostaje utrwalona” (18).

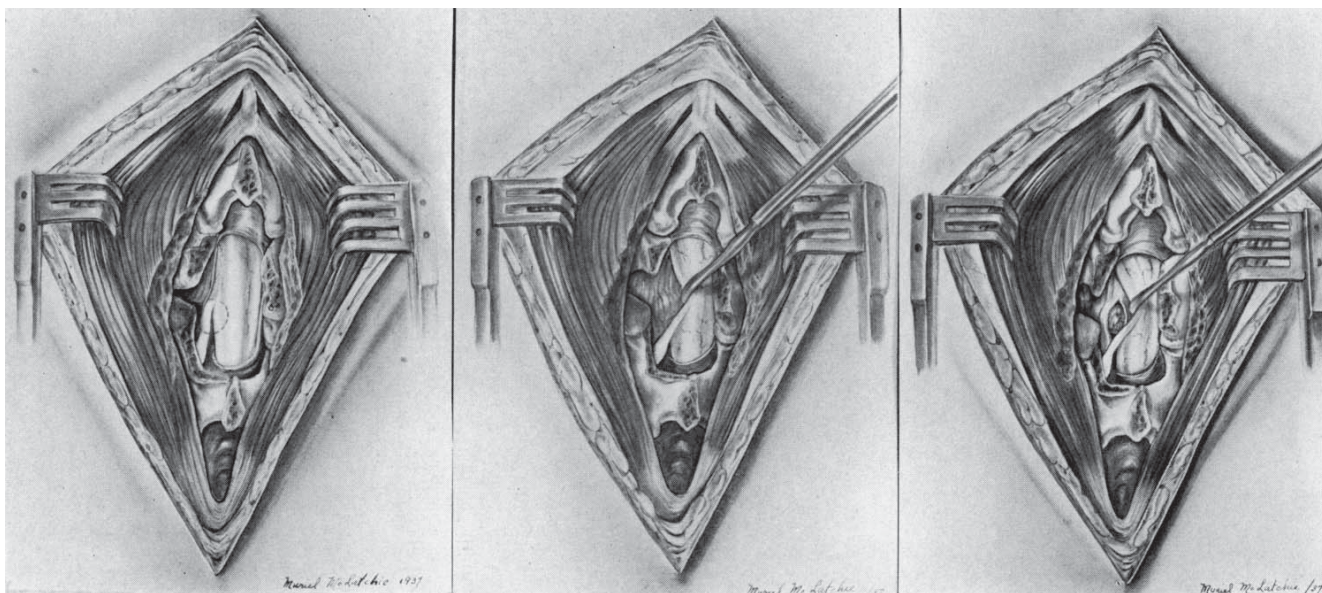
Pionierem elektroterapii w bólach lędźwiowych był John Wesley (1703-1791), „elektryczny” kaznodzieja, wyświęcony ksiądz, ale nie lekarz (54). Elektroterapia zaczęła być praktykowana w drugiej połowie XVIII wieku w Anglii. W dzbanie Leydena wykorzystywano

nagromadzoną statyczną elektryczność, która dawała dość silny impuls elektryczny. Pacjenta z lumbalią sadzano na „elektrycznym taborecie”, gdzie przez godzinę stosowano impulsy elektryczne. Metoda ta cieszyła się niezwykłą popularnością wśród biednych ludzi, których nie było stać na zakup lekarstwa lub wizytę u lekarza.

Neurogenną naturę rwy kulszowej opisał Domenico Felice Antonio Cotugno (1736-1822), profesor anatomii w Neapolu, w pracy *De Ischiade Nervosa Commentarius*, która ukazała się w 1764 r. Włoszech. Na podstawie licznych przypadków uznał, że przyczynę rwy kulszowej stanowi uszkodzenie nerwu kulszowego. Odtąd w Europie Zachodniej rwa kulszowa była nazywana chorobą Cotugno (13, 58).

Prace niemieckich patologów Schmorl i Andrea w latach (1927-1929) zwróciły uwagę na znaczenie wypadniętego dyska do kanału kręgowego, jak również zmian degeneracyjnych w patogenezie bólów lędźwiowych (60).

Publikacja Mixtera i Barra w 1934 r. na temat rozpoznania i leczenia operacyjnego dyskopatii lędźwiowo-krzyżowej, po której ustąpiła ischialgia zyskała uznanie jako nowa metoda leczenia bólów ischialgicznych.



Rycina 4. Kolejne etapy operacji discektomii lędźwiowej wykonywanej przez Mixter'a od 1937 r., cyt. wg 36.

Operacja dotyczyła 25-letniego pacjenta, u którego w 1930 r., po upadku na nartach wystąpiła prawostronna rwa kulszowa. Operację usunięcia dysku lędźwiowego wykonano przez laminectomię i nacięcie worka oponowego w Massachusetts General Hospital, w 1932 r. (36, 37). Jednak w następnych latach Mixter, po wykonaniu laminectomii, odsuwał napięty korzeń, bez uszkodzania worka oponowego (ryc. 4).

W tym też czasie neurochirurdzy zaakceptowali jako przyczynę bólów zwężenie kanału kręgowego w odcinku lędźwiowym, gdzie mielografia wykazuje „płytki” („shallow”) kanał kręgowy. Uważano, że jest to „niedyskowy” mechanizm ucisku elementów nerwowych, gdzie laminectomia uwalnia chorego od bólów (47).

Po 40 latach operowania wypadniętych dysków lędźwiowych wprowadzono mikrochirurgię, co było spowodowane dużą ilością powikłań takich, jak niedowłady i/lub zaniki mięśniowe kończyn. Pionierami mikrochirurgii byli Caspar i Yasargil, a mikrochirurgię w operacjach kręgosłupa stosuje się od 1977 r. (11, 55).

Piśmiennictwo

1. Alpers B.J.: The Sciatica Problem. *Canad.M.A.J.* 1952, 67, 131-142
2. Anderson T.: The treatment of the feet in medieval Britain. *Foot* 2004, 14, 61-67
3. Appelboom T., Struyven J.: Medical imaging of the Peruvian mummy Rascar Capac. *Lancet* 1999; 354: 2153-55
4. Aygen G., Karasu A., Ofluoglu A.E., Pait G., Toplamaoglu H.: The first Anatolian contribution to treatment of sciatica by Serefeddin Sabuncuoglu in the 15th century. *Surg. Neurol.* 2009, 71, 130-133
5. Bademci G., Batay F., Sabuncuoglu H.: First detailed description of axial traction techniques by Serefeddin Sabuncuoglu in the 15th century. *Eur Spine J.* 2005, 14, 810-812
6. Baliki M. N., Geha P. Y., Fields H.L., Apkarian A.V.: Predicting Value of Pain and Analgesia: Nucleus Accumbens Response to Noxious Stimuli Changes in the Presence of Chronic Pain. *Neuron* 2010, 66, 149-160
7. Berchtold C., Corman C.W.: Evolution in the Conceptualization of Dementia and Alzheimer's Disease: Greco-Roman Period to the 1960s. *Neurobiol. Aging* 1998, 19, 3, 173-189
8. Bourke J.B.: The palaeopathology of the vertebral column in ancient Egypt and Nubia. *Med. Hist.* 1971, 15, 363-375
9. Braunstein E.M., White S.J., Russel W., Harris J.E.: Paleoradiologic evaluation of the Egyptian royal mummies. *Skeletal Radiol.* 1998, 17, 348-352
10. Capasso L.: 5300 years ago, the Ice Man used natural laxatives and antibiotics. *The Lancet* 1998, 352, 1864
11. Chedid K.J., Chedid M.K.: The "tract" of history in the treatment of lumbar degenerative disc disease. *Neurosurg. Focus* 2003, 16 (1), Article 7, 1-4
12. Deshaies E.M., Dirisio D., Popp J.: Medieval management of spinal injuries: parallels between Theodoric of Bologna and contemporary spine surgeons. *Neurosurg. Focus* 2004, 16 (1), Article 3
13. Di Ieva A., Yasargil M.G.: Liquor cotunnii: the history of cerebrospinal fluid in Domenico Cotugno's work. *Neurosurgery* 2008, 63, 352-358
14. Dorfer L.: 5200-Year-Old Acupuncture in Central Europe? *Science* 1998, 5387, 239
15. Dorfer L., Moser M., Bahr F., Spindler K., Egarter-Vigl E., Giullén S., Dohr G., Kenner T.: A medical report from the stone age? *Lancet* 1999, 354, 1023-25
16. Edwards H.G.M., Gniadecka M., Petersen S., Hansen J.P.H., Nielsen O.F., Christensen D.H., Wulf H.C.: NIR-FT Raman spectroscopy as a diagnostic probe for mummified skin and nails. *Vibr. Spectrosc.* 2002, 28, 3-15
17. Fonseca B., Alves A., Nicoletti J., Thomassian A., Hussni C., Mikail S.: Thermography and ultrasonography in back pain diagnosis of equine athletes. *J. Equine Vet. Sci.* 2009, 26, 507-516
18. Franco G., Fusetti L.: Bernardino Ramazzini's early observations of the link between musculoskeletal disorders and ergonomic factors. *Applied Ergonomics* 2004, 35, 67-70

19. Gerszten P.C., Gerszten E., Allison M.J.: Diseases of the Spine in South American Mummies. *Neurosurgery* 2001, 48, 208-213
20. Giuseppe L. Viale G.L.: The spinal cord and its roots according to Galen. *Neurosurgery* 2004, 54, 1490-1496
21. Goodrich J.T.: History of spine surgery in the ancient and medieval worlds. *Neurosurg Focus* 2004, 16 (1), Article 2
22. Gorji A., Ghadiri M.K.: History of headache in medieval Persian medicine. *Lancet Neurology* 2002, 1, 510-515
23. Gostner P., Vigl E.E.: Report of Radiological-Forensic Findings on the Iceman. *J. Archaeol. Sci.* 2002, 29, 323-326
24. Hippocrates: On joints, Jones W.H.S.: Hippocrates: The Loeb Classical Library. London., Heinemann, 1927, 200-397, cyt.wg Theodore N., Sonntag V.: Spinal Surgery: The Past Century and the Next. *Neurosurgery* 2000, 4, 767-777
25. Hoenig L.J.: Jacob's Limp. *Semin Arthritis Rheum* 1997, 26, 684-688
26. Jiang H.E., Li X., Ferguson D.K., Wang Y., Liu C., Li C.: The discovery of *Capparis spinosa* L. (Capparidaceae) in the Yanghai Tombs (2800 years b.p.), NW China, and its medicinal implications. *J. Ethnopharmacol.* 2007, 113, 409-420
27. Karampelas I., Boev A.N., Fountas K.N., Robinson J.S.: Sciatica: a historical perspective on early views of a distinct medical syndrome. *Neurosurg. Focus* 2004, 16(1), E6, 1-3
28. Knoeller S.M., Seifried C.: History of Spinal Surgery. *Spine* 2000, 25, 21, 2838-2843
29. Leonti M., Casu L., Sanna F., Bonsignore L.: A comparison of medicinal plant use in Sardinia and Sicily - De Materia Medica revisited? *J. Ethnopharm.* 2009, 121, 255-267
30. Lev E.: Drugs held and sold by pharmacists of the Jewish community of medieval (11-14th centuries) Cairo according to lists of materia medica found at the Taylor-Schechter Genizah collection, Cambridge. *J. Ethnopharmacol.* 2007, 110, 275-293
31. Ligon B.L.: Rhazes: His Career and His Writings. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* 2001, 12, 3, 266-272
32. Marca B., Nelly A., Annick A.D., Frederic D.: Plants used as remedies antirheumatic and antineuralgic in the traditional medicine of Lebanon. *J. Ethnopharmacol.* 2008, 120, 315-334
33. Marketos S.G., Skiadas P.: Hippocrates. The Father of Spine Surgery. *Spine* 1999, 24, 1381
34. McClatchey W.C., Mahady G.B., Bennett B.C., Shiels L., Savo V.: Ethnobotany as a pharmacological research tool and recent developments in CNS-active natural products from ethnobotanical sources. *Pharmacol. Therap.* 2009, 123, 239-254
35. Meller S., Homey B., Ruzicka T.: Socioeconomic factors in lupus erythematosus. *Autoimmun. Rev.* 2005, 4, 242-246
36. Mixter W.J.: Rupture of the Lumbar Intervertebral Disk an Etiologic Factor for so-called "Sciatic" Pain. *Ann.Surg.* 1937, 10, 777-787
37. Mixter W.J., Barr J.S.: Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal cord. *N Engl J Med* 1934, 211, 210-215
38. Mohsen Nouri M., Rasouli, M.R., Rahimi-Movaghar V.: Deliberate burns in patients with sciatica. *Surg. Neurol.* 2008, 70, 223-224
39. Naderi S., Acarf F., Arda N.: History of spinal disorders and Cerrahiye-tül Haniye (Imperial Surgery). A review of a Turkish treatise written by Serefeddin Sabuncuoglu in the 15th century. *J. Neurosurg. (Spine)* 2002, 96, 352-356
40. Naderi S., Acar F., Mertol T., Arda M.N.: Functional Anatomy of the Spine by Avicenna in his eleventh Century Treatise *Al-Qanun Fi Al-Tibb* (The Canons of Medicine). *Neurosurgery* 2003, 52, 1449-1454
41. Naderi S., Erbeni A.: History of neurosurgery and neurosurgical applications in Turkey. *Surg. Neurol.* 2005, 64, S2:115 - S2:122
42. Ohlerth S., Scharf G.: Computed tomography in small animals - Basic principles and state of the art applications. *Veterinary J.* 2007, 173, 254-271
43. Ong L.: The kinesthetic Buddha, human form and function - Part 1: Breathing Torso. *J. Bodyw. Mov. Ther.* 2007, 11, 214-222
44. Oumeish O.Y.: Traditional Arabic Medicine in Dermatology. *Clin. Dermatol.* 1999, 17, 13-20
45. Oumeish O.Y.: The Cultural and Philosophical Concepts of Cosmetics in Beauty and Art Through The Medical History of Mankind. *Clinics in Dermatology* 2001, 19, 375-386
46. Papst M.A., Letofsky-Papst I., Bock E., Moser M., Dorfer L., Egarter-Vigl E., Hofer F.: The tattoos of the Tyrolean Iceman: a light microscopical, ultrastructural and element analytical study. *J. Archaeol. Sci.* 2009, 36, 2335-2341
47. Parisien R.C., Ball P.A.: Historical Perspective William Jason Mixter (1880-1958) ushering in the „Dynasty of the Disc“. *Spine* 1998, 23, 2363-2366
48. Pieroni A.: Medicinal plants and food medicines in the folk traditions of the upper Lucca Province, Italy. *J. Ethnopharmacol.* 2000, 70, 235-273
49. Pollio A., De Natale A., Appetiti E., Aliotta G., Touwaide A.: Continuity and change in the Mediterranean medical tradition: *Ruta* spp. (rutaceae) in Hippocratic medicine and present practices. *J. Ethnopharmacol.* 2008, 116, 469-482
50. Powell F.C., Hanigan W.C., Olivero W.C.: A Risk/Benefit Analysis of Spinal Manipulation Therapy for Relief of Lumbar or Cervical Pain. *Neurosurgery* 1993, 33, 73-79
51. Pugh J.F.: Ayurvedic and Unani perspectives. *Soc. Sci. Med.* 2003, 56, 415-424
52. Pynt J., Higgs J., Mackey M.: Milestones in the Evolution of Lumbar Spinal Postural Health in Seating. *Spine* 2002, 19, 2180-2189
53. Raunstein E.M., White S.J., Russell W., Harris J.E.: Paleoradiologic evaluation of the Egyptian royal mummies. *Skeletal Radiol.* 1998, 17, 348-352
54. Selcon, H.: The first century of mechanical electrotherapy. *Physiotherapy* 2001, 87, 4, 208-209
55. Shin D.A., Kim K., Shin H.C., Yoon D.H.: The efficacy of microendoscopic discectomy in reducing iatrogenic muscle injury. *J. Neurosurg.* Spine 2008, 8, 39-43
56. Tubbs R.S., Loukas M., Shoja M.M., Cohen-Gadol A.A., Welons J.C., Oakes W.J.: Roots of neuroanatomy, neurology, and neurosurgery as found in the Bible and Talmud. *Neurosurgery* 2008, 63, 156-163
57. Turgut M.: Pediatric neurosurgical techniques in the 15th century. *J. Clin. Neurosci.* 2008, 15, 1085-1090
58. Vandam L.D.: On the Origins of Intrathecal Anesthesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 1998, 23, 335-339
59. Vassileva S., Hristakieva M.: Medical applications of tattooing. *Clini. Dermatol.* 2007, 25, 367-374
60. Weir B.: Which operation for lumbosacral root compression? *C.M.A.J.* 1980, 122, 146-147
61. Zhao Z.Q.: Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Progress in Neurobiology* 2008, 85, 355-375
62. Żukiel R., Nowak S., Jankowski R., Pakulska D., Piesterziewicz R.: Stan wiedzy o kręgosłupie i rdzeniu kręgowym w Starożytności i Średniowieczu. Knowledge of spine and spinal cord in Antiquity and Middle Ages. *Neuroskop* 2004, 6, 111-118

Adres do korespondencji:

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

Poznański epizod w życiu Konrada Lorenza

Konrad Lorenz' time period spent in Poznań

Sławomir Michalak^{1,2}

¹ z Zakładu Neurochemii i Neuropatologii
Katedry Neurologii UM im. K. Marcinkowskiego
kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Sławomir Michalak
kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Wojciech Kozubski

² z Zespołu Badawczo - Leczniczego Chorób Neuroimmunologicznych IMDiK
kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Losy

Streszczenie

Konrad Lorenz, laureat Nagrody Nobla z dziedziny fizjologii i medycyny, znany jest przede wszystkim z badań nad zachowaniami zwierząt. W czasie II wojny światowej Lorenz spędził ponad 2 lata w Poznaniu. Nie wszystkie szczegóły jego działalności są dobrze poznane. Na podstawie publikacji z czasów okupacji wnioskować można, że był on zaangażowany w badania w ramach projektu związanego z nazistowską „psychologią rasową”. Jednakże jego pobyt w Poznaniu związany był również z zainteresowaniami kliniką zaburzeń układu nerwowego, które realizował przy łóżku chorego pod nadzorem dr. Herberta Weigla.

Summary

Konrad Lorenz, Nobel Prize laureate in the field of physiology and medicine remains well known as animal behaviour researcher. During World War II he spent 2 years in Poznań.

Not all details of his stay in Poznań are well recognized. Basing on publications from nazi period one may conclude his involvement in realisation of the project linked to “race psychology”. His stay in Poznań, however, was also associated with the interest in clinical problems of nervous system disorders. Lorenz was supervised in neurological department by Dr Herbert Weigel.

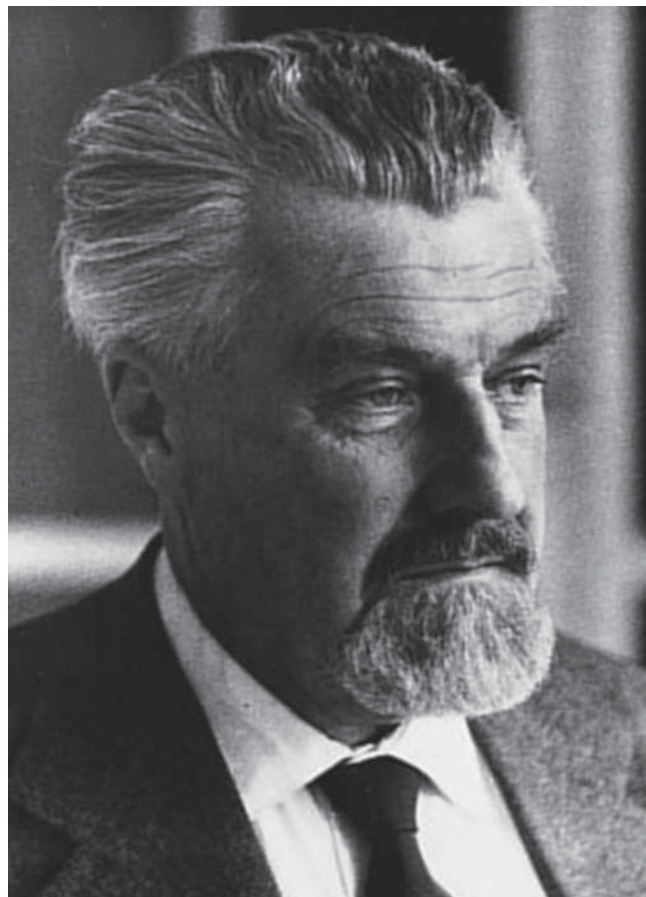
Słowa kluczowe: Konrad Lorenz, Poznań, II wojna światowa

Key words: Konrad Lorenz, Poznań, World War II

Powszechnie znany jest wkład Konrada Lorenza, laureata Nagrody Nobla z dziedziny fizjologii i medycyny z 1973 roku, w badania związane z zachowaniami zwierząt. Natomiast mniej uwagi poświęca się poznańskiemu

epizodowi z życia badacza i jego zainteresowaniom z kręgu chorób układu nerwowego i psychiatrii.

Konrad Lorenz urodził się w Wiedniu, 7 listopada 1903 roku, jako drugi syn znanego ortopedy Adolfa Lorenza i jego żony Emmy. Już jako dziecko lubił ob-



Rycina 1. Konrad Lorenz (1903-1989).

serwować zwierzęta, a jedną z książek jakie wywarły znaczny wpływ na młodego Konrada była „Cudowna podróż” Selmy Lagerlof. Ważnym etapem w jego edukacji było Gimnazjum Szkockie, w którym benedyktyn Philipp Heberdey zapoznał go z darwinowskimi ideami ewolucji. Już jako gimnazjalista wraz ze swoim przyjacielem Bernhardem Hellmannem badał zjawisko „Triebstau”.

W październiku 1941 roku Konrad Lorenz został powołany do służby wojskowej, gdzie początkowo, dzięki swoim umiejętnościom w brawurowym prowadzeniu motocykla z przyczepą, został instruktorem (1). Jednakże jego wykształcenie psychologiczne szybko zostało odkryte przez władze wojskowe i wykorzystane. W swoich wspomnieniach Lorenz opisuje, że początkowo, przez kilka tygodni, jego pobyt w Poznaniu związany był z prowadzeniem badań psychologicznych u młodych oficerów. Jednakże wkrótce kontynuacja tego komfortowego zajęcia została przerwana w wyniku rozporządzenia Hermana Göringa, który zlikwidował instytucje związane z psychologią wojskową. Powodem takiej decyzji Göringa było uznanie asa lotnictwa Wernera Möldersa za niezdolnego do służby na podstawie badań psychologicznych (1). Pozbawiony pola do swych działań jako psycholog, szczęśliwie zapoznał

dr. Herberta Weigla, ordynatora Oddziału Neurologii i Psychiatrii Szpitala Zapasowego Nr 1 w Poznaniu (Reservelazarett 1) (ryc. 2).

Według wspomnień Lorenza Weigl chciał go przyjąć do swojego Oddziału. Napotkało to jednak na trudności administracyjne, ponieważ Lorenza zmobilizowano w okręgu Królewieckim (numer I), a Poznań należał do okręgu numer XXI. Weigl musiał darzyć sporą sympatią Lorenza, gdyż użył fortelu aby ułatwić mu przeniesienie do swojego Oddziału. Wykorzystał bowiem nieznaną rozporządzenia Göringa o likwidacji jednostek zajmujących się psychologią i wystąpił o przeniesienie go z okręgu wojskowego numer I do nieistniejącego już Zakładu Psychologii w Poznaniu. W ten sposób, jak podaje Lorenz, znalazł się w okręgu poznańskim numer XXI, a dalej już formalnością było przyjęcie go do Oddziału kierowanego przez dr. Weigla (1).

Należy podkreślić, że opisywana przez Lorenza historia wydaje się być mało prawdopodobna i służy raczej ukryciu mało chwalebego epizodu w życiu późniejszego laureata Nagrody Nobla. Trudno wyobrazić sobie, aby w okresie znacznego zaangażowania sił niemieckich na froncie wschodnim dochodziło do nieznaności rozporządzeń i niegospodarności w za-

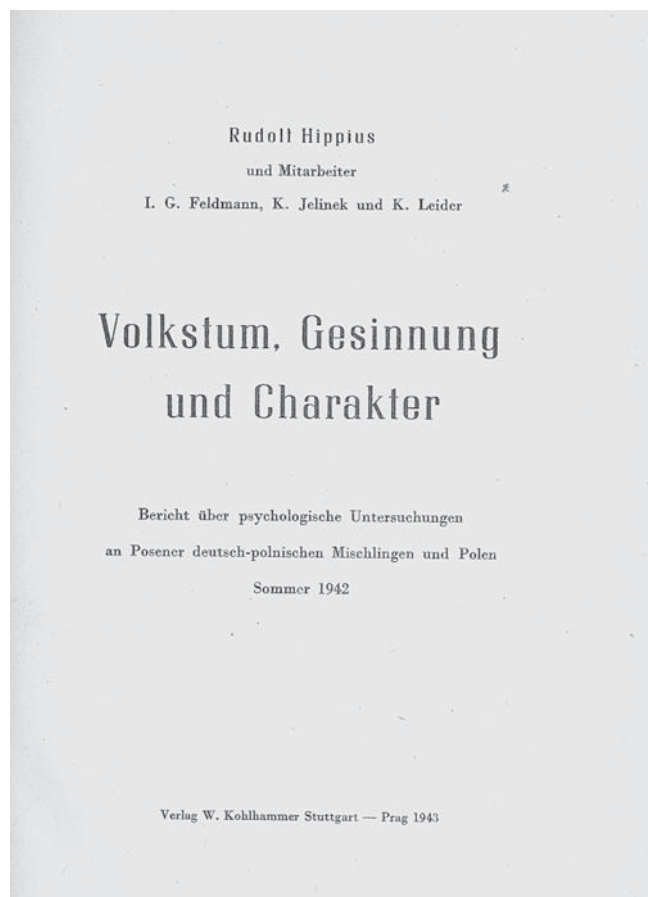


Rycina 2. Współczesny widok Szpitala Zapasowego nr 1 (DWLot, ul. Libelta).

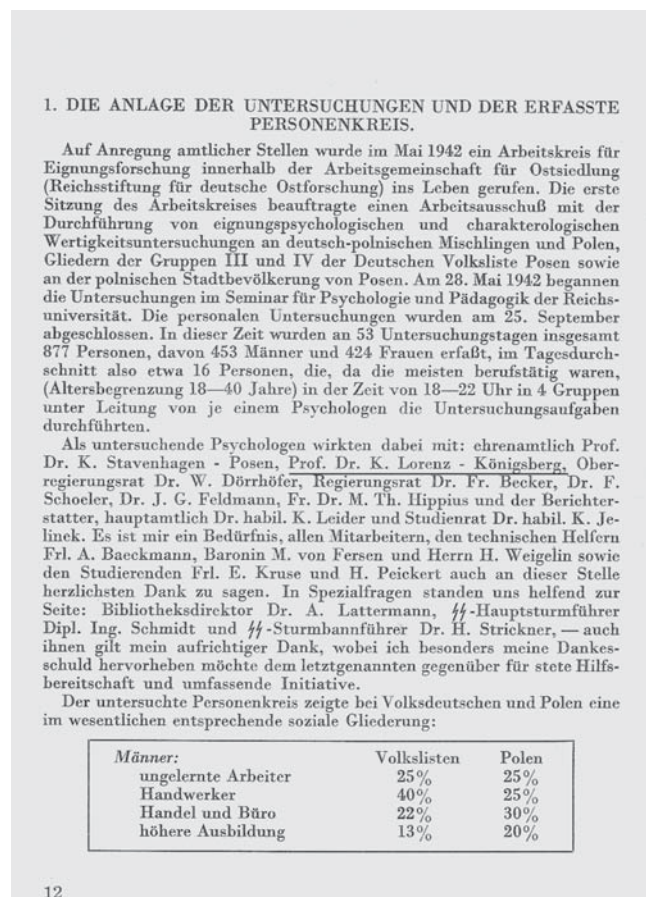
rzządzaniu kadrami. Przyczyną pozostania, a może nawet i samego sprowadzenia Konrada Lorenza do Poznania mogło być jego zaangażowanie w szczególny projekt, jaki był wówczas realizowany w stolicy „Warthegau”. Dotyczył on prowadzonych w Poznaniu przez jednego ze zwolenników „psychologii rasowej” Rudolfa Hippiusa „badań psychologicznych” nad potomstwem mieszanych, polsko-niemieckich małżeństw. W okresie od 28 maja do 25 września 1942 roku poddano analizie psychologicznej 877 osób w wieku od 18 do 40 roku życia. Efektem realizacji tego projektu była książka opublikowana przez Hippiusa (ryc. 3). Wśród psychologów uczestniczących w tym przedsięwzięciu, na drugim miejscu po K. Stavenhagenie, kierowniku Zakładu Psychologii ówczesnego Uniwersytetu III Rzeszy w Poznaniu, wymieniony był - Konrad Lorenz (ryc. 4). Zwraca uwagę afiliacja Konrada Lorenza, jako profesora z Królewca (4). Najważniejsze wnioski z tej ideologicznie spolaryzowanej publikacji wskazywały na różnice profilu psychologicznego związanego z pierwiastkiem niemieckim i polskim. Podstawowymi cechami niemieckimi była „wytrwałość, podległość, energiczność i nasilona dynamika działań”. Natomiast

charakter polski z „otwartością na pełnię życia, kompulsywnymi zachowaniami i ubóstwem sił witalnych” (4). W książce Hippiusa kilkakrotnie cytowane są publikacje Lorenza, między innymi jego zasada „nadawcy-odbiorcy” pochodząca z badań ornitologicznych (3). Jaki był stosunek Lorenza do projektu Hippiusa oraz jego publikacji pozostaje niewyjaśnionym, choć zastanawia fakt, że nie wspomina on o swoim udziale w „poznańskim studium”. Dlaczego w nocy autobiograficznej z okazji przyznania Nagrody Nobla pisze : „In spring 1942 I was sent to the front near Witebsk and two months later taken prisoner by the Russians”? (5). Podczas, gdy w autobiografii z 1985 roku podaje „In 1944 I was sent to the front to a hospital in Witebsk (...)”(1).

Konrad Lorenz, niezależnie od zaangażowania w projekt Hippiusa, interesował się aspektami klinicznymi chorób układu nerwowego. Znalazł w tym wsparcie dr. Herberta Weigla, którego uznawał za wybitnego dydaktyka i cenił jako psychiatrę poważnie zajmującego się psychoanalizą. Konrad Lorenz miał możliwość obserwowania chorych z objawami „nerwicowymi” i schizofrenią. Zetknął się też z przypadkiem zapalenia



Rycina 3. Książka opublikowana przez Rudolfa Hippiusa w 1943.



Rycina 4. Pierwsza strona tekstu Hippiusa. Podkreślenie nazwiska Lorenza - S.M.

wielonerwowego (4). Doświadczenie kliniczne zdobyte w Poznaniu, a zwłaszcza dotyczące zapalenia wielonerwowego Lorenz wykorzystał później na froncie wschodnim podczas pracy w szpitalu w Witebsku. Szpital ten wkrótce został zajęty przez Rosjan, a Lorenz trafił do niewoli, w której pełnił funkcję lekarza obozowego. W przeciwieństwie do rosyjskich lekarzy potrafił rozpoznawać zapalenie wielonerwowe, które, jak wspominał, było bardzo częste wśród żołnierzy (1). Z niewoli wrócił dopiero w 1948 roku.

Dalsza jego aktywność poprzez uzyskanie Nagrody Nobla w 1973 roku aż do śmierci 27 lutego 1989 roku w Wiedniu jest dość dobrze znane. Przybliżenie szczegółów związanych z poznańskim epizodem w życiu późniejszego laureata Nagrody Nobla ukazuje złożoność postawy naukowca w zetknięciu z totalitaryzmem.

Piśmiennictwo

1. *Dewsbury D.A.*: Studying Animal Behavior. Autobiographies of the Founders. The University Chicago Press. Chicago, 1985, 259-274
2. *Hippius R.*: Volkstum, Gesinnung und Charakter. Verlag W. Kohlhammer. Stuttgart - Prag, 1943
3. *Lorenz K.*: Der Kumpan In der Umwelt des Vogels. J für Ornithologie 1935, 83, 137-215
4. *Lorenz K.*: Autobiographie. Zsolnay, 2003, 115-133
5. *Lorenz K.*: Autobiography. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1973/lorenz-autobio.html
6. *Lötsch B.*: Konrad Lorenz. IWF Göttingen, 1991, 1-5

Adres do korespondencji:

Zakład Neurochemii i Neuropatologii Katedry Neurologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań



UNIMAX

Sp. z o.o.

Twój partner w neurochirurgii



UNIMAX Sp. z o.o.

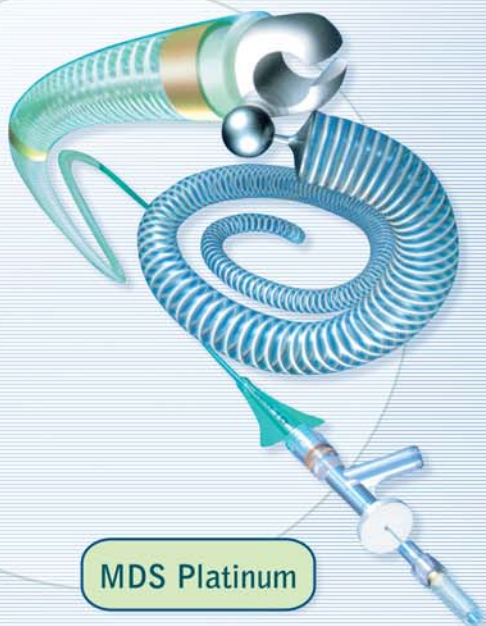
Opacz Kolonia, ul. Bodycha 39, 05-816 Michałowice

Tel./Fax: 22 843 18 16

BALT



Gold balon



MDS Platinum

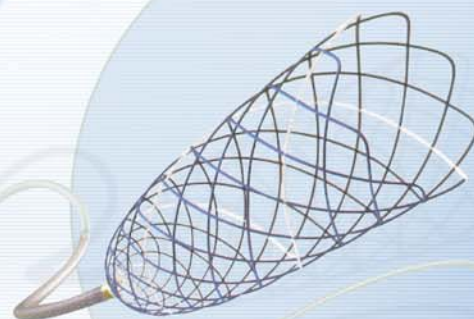


Vasco

14



Sorcerer-007"



Leo+

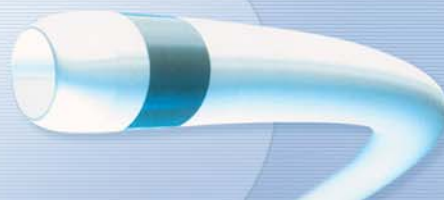
BALTON

PRODUCENT SPRZĘTU MEDYCZNEGO

ul. Modlińska 294, 03-152 Warszawa, Poland
tel. (22) 597 44 00 • faks (22) 597 44 44
e-mail balton@balton.pl • www.balton.pl

BALTON
na rynku od
1980

Baltacci



***Małoinwazyjne zabiegi produktami Biomet Spine -
Maksimum korzyści***



*Z myślą o operacjach małoinwazyjnych stworzyliśmy innowacyjny system
do przezskórnej stabilizacji kręgosłupa lędźwiowego*



SURGICEL®

FIBRILLAR™
HEMOSTATYK WCHŁANIALNY

**Skutecznie tamuje
krwawienia w neurochirurgii**

ETHICON™ | Biosurgery

Johnson & Johnson Poland Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24, 02-135 Warszawa
Tel. 022 237 8000
Fax 022 237 8001

