NEUROSKOP

Rok 2012 numer 14

NEUROSKOP

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

GŁÓWNY REDAKTOR WYDAWNICTW PTPN / DIRECTOR OF PUBLISHING HOUSE
Paweł Marszałek

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. n. biol. Jan Barciszewski • Prof. dr hab. med. Zbigniew Czernicki
Prof. dr hab. med. Igor Gościński • Prof. dr hab. med. dr h.c. Jan Haftek
Prof. UM dr hab. med. Roman Jankowski • Prof. dr hab. med. Robert Juszkat
Prof. dr hab. med. Włodzimierz Jarmundowicz • Prof. dr hab. med. Ireneusz Kojder
Prof. dr hab. med. Wojciech Kozubski • Prof. 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: Maja Moskal, Romuald Świątkowski • **Skład:** Agencja Reklamowa Graffa
Na okładce: Heliodor Święcicki 1854-1923. Pierwszy rektor Uniwersytetu Poznańskiego od 1918 r. i jednocześnie prezes Poznańskiego Towarzystwa Przyjaciół Nauk

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

Copyright © by PTPN

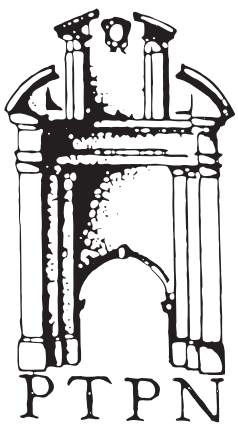
Printed in Poland

ISSN 1509-1600

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

POZNAŃSKIE TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ NAUK
WYDZIAŁ LEKARSKI

NEUROSKOP



POZNAŃ 2012

Spis treści

Od powstania życia na Ziemi do rozwoju centralnego układu nerwowego
i diachronicznej zmienności mózgu rodzaju Homo. Część I. 7
Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Roman Jankowski, Danuta Garczyk

Od powstania życia na Ziemi do rozwoju centralnego układu nerwowego i diachronicznej
zmienności mózgu rodzaju Homo. Część II. 19
Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Roman Jankowski, Danuta Garczyk

Różnice w profilaktyce udaru mózgu i zawału serca 36
Maria Łukasik, Wojciech Kozubski

Lepkość osocza jako czynnik reologiczny mający znaczenie w patogenezie chorób naczyniowych 43
Anna Marcinkowska-Gapińska, Piotr Kowal

Zależne od wieku zmiany hemoreologiczne w niedokrwiennym udarze mózgu 46
Piotr Kowal

Neurologiczne zespoły paranowotworowe i związana z nimi odpowiedź immunologiczna
u chorych z nowotworami płuc 49
*Sławomir Michalak, Mikołaj Zaborowski, Patrycja Stefens-Stawna, Tomasz Piorunek,
Halina Batura-Gabryel, Wojciech Kozubski*

Przydatność białka HMGB1 w diagnostyce proteomicznej powikłań krwawienia podpajęczynówkowego.
Przegląd piśmiennictwa. 55
Bartosz Sokół

Zwężenie w obrębie stentu LeoPlus. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa 59
*Robert Juszkat, Katarzyna Stanisławska, Włodzimierz Liebert,
Stanisław Nowak, Bogumia Stachowska-Tomczak*

Niedrożność tętnicy podstawnej leczona wewnątrznaczyniowo 63
*Robert Juszkat, Katarzyna Stanisławska, Iwona Trojanowska, M. Węgorek, Jakub Moskal,
Włodzimierz Liebert, Stanisław Nowak*

Zaburzenia w zakresie myślenia abstrakcyjnego jako objaw uszkodzenia mózgu.
Sposoby oceny funkcji abstrahowania. 67
Ewa Laskowska

Jakość i ocena opieki pielęgniarskiej 72
Danuta Garczyk

Stefan Borowiecki - z krakowskiej szkoły Piltza na Uniwersytet Poznański 79
Sławomir Michalak

THE POZNAŃ SOCIETY FOR THE ADVANCEMENT OF THE ARTS AND SCIENCES
SECTION OF MEDICAL SCIENCES

Contents

From appearance of life on Earth until development of central nervous system and diachronic brain variation in genus Homo. Part I. 7
Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Roman Jankowski, Danuta Garczyk

From appearance of life on Earth until development of central nervous system and diachronic brain variation in genus Homo. Part II. 19
Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Roman Jankowski, Danuta Garczyk

Differences in prevention of stroke and myocardial infarction 36
Maria Łukasik, Wojciech Kozubski

Blood plasma viscosity as a rheological factor meaningful in pathogenesis of vascular diseases 43
Anna Marcinkowska-Gapińska, Piotr Kowal

Age dependent hemorheological changes in ischemic stroke 46
Piotr Kowal

Paraneoplastic neurological syndromes and associated immunological response in lung cancer patients 49
Sławomir Michalak, Mikołaj Zaborowski, Patrycja Stefens-Stawna, Tomasz Piorunek, Halina Batura-Gabryel, Wojciech Kozubski

The usefulness of HMGB1 protein in the proteomic diagnosis of subarachnoid haemorrhage complications. Review of the literature. 55
Bartosz Sokół

In stent stenosis after implantatnion of LeoPlus stent. Case report and literature review. 59
Robert Juszkat, Katarzyna Stanisławska, Włodzimierz Liebert, Stanisław Nowak, Bogumia Stachowska-Tomczak

Endovascular treatment of occlusion of basilar artery 63
Robert Juszkat, Katarzyna Stanisławska, Iwona Trojanowska, M. Węgorek, Jakub Moskal, Włodzimierz Liebert, Stanisław Nowak

Disorders of abstract thinking as a sign of brain damage. Methods for assessment of function abstraction. 67
Ewa Laskowska

The quality and estimate of nursery care 72
Danuta Garczyk

Stefan Borowiecki - from the Cracow school of Professor Piltz to the University of Poznań 79
Sławomir Michalak

Od powstania życia na Ziemi do rozwoju centralnego układu nerwowego i diachronicznej zmienności mózgu rodzaju Homo. Część I.

From appearance of life on Earth until development of central nervous system and diachronic brain variation in genus Homo. Part I.

Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Roman Jankowski, Danuta Garczyk

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

Streszczenie

Życie pojawiło się na Ziemi przed ok. 3,6 miliarda lat. Najwcześniejsze jego formy powstały z mieszaniny białek i kwasów nukleinowych jak RNA, który pełnił rolę materiału genetycznego. Pierwsze pojedynczo komórkowe organizmy stanowiły arche bakterie i wirusy. Po pewnym czasie informacja genetyczna zaczęła być przechowywana w DNA.

Po 1,8 miliarda lat formy jednokomórkowe zaczęły łączyć się w organizmy wielokomórkowe. Bardzo istotnym w procesie ewolucji było powstanie komórki nerwowej przed ok. 600 milionami lat, żebropławów. U pierwszych kręgowców powstaje prymitywny mózg - pęcherzyk mózgowy. W tym prymitywnym mózgu w biegunie czołowym pojawiły się plamki oczne będące prekursorami oczu u kręgowców. Duplikacja genów i różnicowanie będące zasadniczymi mechanizmami ewolucji życia przyczyniają się do ewolucji mózgu. Rozwój mieliny wraz z późniejszym rozwojem mechanizmów termoregulacji doprowadziły do lepszego przekazywania informacji w układzie nerwowym. Wzrastające natężenie bodźców somatosensorycznych, wzrokowych, słuchowych przyczyniło się do rozwoju kory mózgu z powstaniem odpowiednich połączeń czuciowych i ruchowych. Przed 65 milionami lat asteroida uderzyła w Ziemię, w półwysep Yucatan. Olbrzymia siła tego uderzenia spowodowała zagładę prawie wszystkich zwierząt, w tym dinozaurów, z wyjątkiem ssaków.

Mózg ssaków ulega dalszemu rozwojowi. U małp powstają neurony lustrzane umożliwiające bardziej złożone zachowania.

Summary

Life appeared about 3,6 bilions years ago on earth and earliest life forms arose from a movable mix of proteins and nucleic acids that used RNA as their genetic material. The first single-cell organisms were archebacteriae and viruses. After some time all cellular life began storing genetic information in DNA. By 1,8 billions years ago a unicellular organisms began to coalesce into multicellular life. Fundamental step in evolution was origin of the neuron approximately 600 million years ago, in ctenophore. Primitive chordates developed cerebral vesicle. Within the vesicle, or primitive brain, is a frontal eyespot that shares a common plan with the eye of vertebrates. Gene duplication and diversification, essential mechanisms in the evolution of life, trigger further brain evolution. Myelination, and later thermoregulation, led to increasingly efficient neural processing. As somatosensory, visual, and auditory input increased, a neocortex developed containing both sensory and motor neural maps. 65 millions years ago asteroid struck the Yucatan Peninsula. The impact have killed most animals, including all dinosaurs, except of mammals. Brain continued to enlarge in mammals and in monkeys circuits of mirror neurons were appeared enabled more sophisticated forms of behavior.

Słowa kluczowe: powstanie życia, rozwój układu nerwowego, ewolucja mózgu

Key words: life origin, nervous system development, brain evolution

Planeta Ziemia powstała przed ok. 4,5 miliarda lat (41). Po ok. 50-30 milionach lat powstał Księżyc, wskutek kolizji protoplanety Thea z Ziemią, co ustalono na podstawie badań radioaktywności palladu i srebra (86). Dzięki tej kolizji na Ziemi mogło rozwijać się życie, chociaż sposób jego pochodzenia i powstania pozostaje nieznany (67).

Życie na naszej planecie narodziło się najprawdopodobniej w oceanie. Jedną z poszlak pozwalających na sformułowanie takiego przypuszczenia stanowi fakt, że płyny ustrojowe w organizmie człowieka mają wartości pH i ciśnienia osmotycznego podobne do wody morskiej. Zawierają one jony sodu, potasu i chlorkowe, obecne powszechnie w wodzie morskiej. Jednak pomiędzy stężeniem wymienionych jonów wewnątrz i na zewnątrz komórki istnieje znacząca różnica. Różnica ta jest życiodajna bo sprawia, że pomiędzy wnętrzem komórki a środowiskiem zewnętrznym powstaje gradient stężeń określonych jonów, który jest motorem napędowym szeregu procesów biologicznych, między innymi wytwarzania energii. Z drugiej strony organizm musi bronić się zarówno przed niekontrolowanym napływem wody do wnętrza komórek i zmianami wewnątrzkomórkowego ciśnienia, jak i przed utratą wewnątrzkomórkowej równowagi jonowej (74). W powstaniu życia prawdopodobnie istotną rolę odegrały odpowietrzniki hydrotermalne (hydrothermal vents) znajdujące się głęboko w oceanach a także nadmiar oliwinów należących do krzemianów $(Mg, Fe)_2 SiO_4$. Kominy hydrotermalne wytwarzają gorącą wodę i utrzymują aktywność pomp protonowych w powstających pierwotnych komórkach, w środowisku nieco kwasowym, bogatym w CO_2 i SO_2. Zapewniało to dostawę dużej ilości energii, niezbędnej dla formujących się komórek (36).

Oprócz wody wśród czynników faworyzujących rozwój skomplikowanego, złożonego życia są: atmosfera wystarczająca aby chronić życie przed radiacją kosmiczną, a także ląd niezbędny do rozwoju, zaadaptowanego do Ziemi, układu nerwowego. Istotny był też chaotyczny świat naturalny z licznymi niszami i stresami środowiskowymi stymulującymi ewolucję, ale nie hamującymi jej. Ewolucja mózgu oznacza zmiany w strukturze mózgu przebiegające w czasie (66). Proces ewolucyjny, który doprowadził do ukształtowania ludzkiego mózgu był długi (prawie 4 miliardy lat) i zależał od zasobów geologicznych planety umożliwiających jednokomórkowym organizmom ewoluować do istot świadomych (5). Gdy Ziemia formowała się przed 4,5 miliarda lat, wg obliczeń astrofizyków, słońce dostarczało 30% mniej ciepła niż obecnie. Poza tym Ziemia i jej oceany pozostawały zamarznięte (od bieguna do bieguna), chociaż są dowody na istnienie ciekłej wody oraz erozji sprzed 3,5 miliarda lat. Fotosynteza miała miejsce już przed 2,7 miliarda lat, co wskazuje na to, że oceany nie były ciągle zamarznięte. Około 2,2 miliarda lat temu totalne zlodowacenie ustąpiło (44).

Najwcześniejsze formy życia powstały z mieszaniny białek i kwasów nukleinowych, które użyły RNA jako swojego materiału genetycznego. Pierwsze twory komórkopodobne potrzebowały do życia dużej ilości energii, większej niż obecne komórki. W pewnym momencie większość form życiowych rozpoczęło przechowywanie informacji genetycznej w DNA. Każde obecnie znane życie komórkowe, a także większość współczesnych wirusów, są oparte na DNA. Geny RNA życia przedkomórkowego mogły łączyć się z DNA poprzez istnienie turbowirusów zwanych hybrydowymi (39, 54).

Niezwykłe wirusy hybrydowe odkryto obecnie w jednym z najtrudniejszych dla życia środowisk na naszej planecie jakim jest gorące, kwaśne jezioro w California's Lassen Volcanic National Park. Ten współczesny hybrydowy wirus pokazuje, że informacje RNA mogą przenieść się do DNA w komórce, podobnie jak w procesie niekomórkowym przed 3,6 miliarda lat wpływając na rozwój późniejszego materiału genetycznego (94).

Pierwsze jednokomórkowe organizmy na Ziemi pojawiły się przed 3,6 miliarda lat (23). Pierwsze przemiany azotu prawie całkowicie zależały od reakcji oksydo- redukcyjnych, które pojawiły się w pierwotnych komórkach przed 2,7 miliarda lat (12).

Jednokomórkowe organizmy prokariotyczne (członkowie królestwa Monera) - bakterie prokariotyczne, jak archeany oraz eubacteria (bakteria właściwa), w których skład jako niższy rodzaj wchodziły sinice. Te prokarioty zawierały cytoplazmę i materiał genetyczny otoczone zewnętrzną błoną. Nie posiadały jądra lub błoniastych organelli wewnątrzkomórkowych. Wczesne prokarioty, takie jak sinice, pierwsze rozwinęły fotosyntezę, chociaż tlen był już obecny w atmosferze z powodu fotolizy wody. Otrzymywały one energię z wody pobierając CO_2 i produkując tlen jako produkt uboczny (13, 79).

Stromatolity (osady alg), stworzone przez kolejne pokolenia sinic, datowane są na 3,5 miliarda lat. Escherichia coli przypomina wczesne bakterie z rzęskami żyjące przed 3,4 miliarda lat. Może być ona modelem do zrozumienia zachowania organizmów nie mających struktur nerwowych. E. coli ma kontakt ze swoim środowiskiem poprzez różne rodzaje receptorów znajdujących się w jej ścianie - są to przezbłonowe białka wykrywające substancje odżywcze (cukier i aminokwasy) oraz toksyny (jony metali ciężkich). Bakteria chemicznie analizuje informacje i na nie odpowiada. Sygnał wysyłany jest do motorów rzęskowych (flagellar motors) na drodze chemicznej i prowadzi do jednej z dwóch możliwych reakcji: rotacji ruchu rzęski w kierunku zgodnym lub niezgodnym z ruchem wskazówek zegara. Gdy środowisko jest przyjazne E. coli porusza się do przodu. Gdy stężenie

pokarmu jest niskie lub obecne są toksyny to ruch zostaje odwrócony i bakteria natychmiast zmienia kierunek. Reorientacja ruchu E. coli jest początkiem występowania nowych stosunków środowiskowych (24, 58).

Tlen, w większej ilości, po raz pierwszy pojawił się w atmosferze ok. 2 miliardy lat temu. Jednak obecnie uważa się, że aż do czasu 600 milionów lat temu oceany istniały w pośrednim stopniu utlenienia z dobrym nasyceniem tlenem wód na powierzchni oceanów (gdzie dochodziło do fotosyntezy) a anoksycznymi wodami podpowierzchniowymi bogatymi w siarczki. Z perspektywy genomu wynika, że archaeony oraz eubakteriae różniące się od archeonów odmienną budową ściany komórkowej i obecnością nienasyconych kwasów tłuszczowych, znacząco przyczyniły się do powstania eukariotycznego genomu (31). Endosymbioza jest główną siłą napędową ewolucji i dywersyfikacji roślin i alg (2, 25).

Endosymbioza sprawiła, że powstały mitochondria przed 1,2-0,6 miliarda lat. Prawdopodobnie również w tym czasie powstał nośnik pirogronianu (mitochondrial pyruvate carrier MPC) utworzony przez dwa białka błonowe znajdujące się w wewnętrznej błonie mitochondrium (37).

Pierwsze mitochondria posiadały ok. 3000 genów, obecnie zawierają ok. 40. Powstanie mitochondriów było istotnym procesem ewolucyjnym odbywającym się dzięki inkorporacji innych komórek poprzez proces endosymbiozy: fuzję dwóch prokariotów (64). Gdy wewnętrzne struktury komórek stały się bardziej złożone to również bardziej skomplikowane stało się ich zachowanie. Rozwinęły się nowe receptory czuciowe jak np. prymitywne oko, zwane plamką oczną (kambr 570 do 500 milionów lat temu). Takie eukarionty jak parzydełkowce (cnidaria), mięczaki (mollusca), pierścienice (annelida), pazurnice (ohnycophora), stawonogi (arthropoda) oraz strunowce (chordata) mogły odróżnić światło od ciemności (20, 26, 45).

Jednokomórkowe organizmy, które rozwinęły liczne efektory ruchowe (rzęski), potrzebowały w swoim działaniu jednoczesnego sygnału zmieniającego ruch wielu rzęsek. Przykładem jest pantofelek (paramecium) zawierający rzędy rzęsek - umieszczonych wzdłuż błony komórkowej. Bez koordynacji poruszania swoich rzęsek nie może wykonywać odpowiednich, adaptacyjnych ruchów. Dostosowanie ruchu rzęsek zostało rozwiązane na drodze depolaryzacji (42, 59).

Gdy pantofelek uderza w przeszkodę wówczas napięciowo-zależne kanały wapniowe zostają uczynnione i wapń napływa do komórki depolaryzując jej błonę. To odwraca kierunek zgodnego uderzania rzęsek i pantofelek oddala się od przeszkody. Zatem organizmy jednokomórkowe wykazują wzrastającą złożoność zachowań: receptory rozpoznają środowisko, gromadzą krótkie ślady pamięciowe a sygnały z receptorów są integrowane dla wywołania odpowiedzi adaptacyjnych (59).

W okresie od 1 miliarda do 500 milionów lat organizmy pojedynczo komórkowe jak wiciowce kołnierzykowe (Choanoflagellata) zaczęły się jednoczyć w organizmy wielokomórkowe a to umożliwiło powstanie układu nerwowego, chociaż mechanizmy odpowiadające za ten proces nie są znane (13, 15, 33).

Takim pierwotnym organizmem wielokomórkowym jest gąbka (porifera), należąca do zwierząt dwubocznie symetrycznych. Jej ciało zbudowane jest z dwóch warstw komórek, które nie tworzą typowych tkanek: zewnętrznej - ektodermy, wewnętrznej - endodermy. Między ekto- i endodermą występuje bezstrukturalna, galaretowata warstwa - mezoglej. Mezoglej posiada rozsiane amebocyty, mające zdolność fagocytozy i wytwarzania krzemianów oraz węglanów. Gąbka jest strukturą rurkową z rzęskami w endodermie będącej wykładziną środkowej jamy. Woda wciągana przez otwarty koniec ulega filtracji przez rzęski wychwytujące pożywienie. Te wielokomórkowe organizmy wykształciły układ reagujący na bodźce środowiskowe (16).

U gąbki występują sygnały elektryczne przenoszone przez ciągłą sieć delikatnych włókien cytoplazmatycznych ułożonych wokół kolców krzemionkowego szkieletu. Cytoplazma nie jest podzielona wewnętrznymi barierami mogącymi tworzyć przeszkody dla sygnału elektrycznego. Gdy sygnał elektryczny dochodzi do komórek wiciowych (flagellated cells) to powoduje zmianę w wewnętrznej koncentracji wolnych jonów wapniowych przyczyniając się do zatrzymania ruchów wici (50, 89).

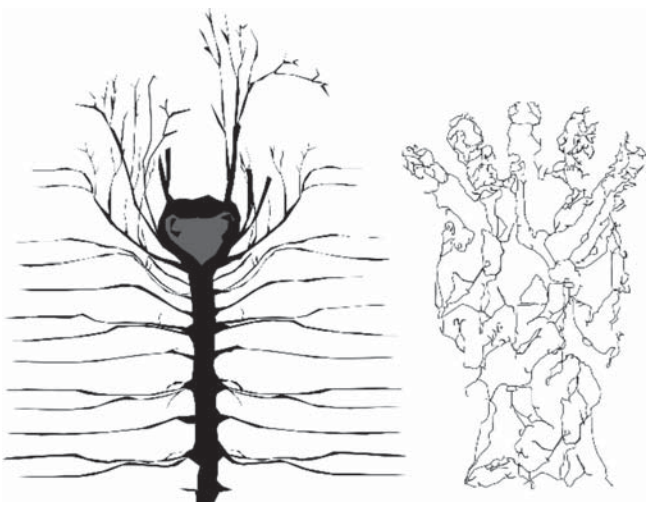
Stanowi to ich wewnętrzny system komunikacji. Kiedy gąbka zostaje uderzona przez jakiś obiekt to bodziec mechaniczny powoduje napływ wapnia depolaryzującego uderzone komórki. Powstaje bodziec elektryczny, który z tych komórek przechodzi przez galaretowaty mezoglej depolaryzując komórki endodermalne gąbki i hamując czasowo ruch rzęsek, co zatrzymuje napływ wody. Transmisja prądu poprzez mezoglej powoduje szybkie wysłanie wiadomości do wszystkich komórek rzęskowych we wnętrzu endodermy zmieniając ich zachowanie a zatem i zachowanie całego organizmu. Ta koordynująca reakcja jest wykonywana wobec braku nerwów. Następnym przełomowym punktem w ewolucji jest powstanie komórki nerwowej ok. 700-600 milionów lat temu. Pierwszy neuron pojawił się u meduzowatych, należących do gromady żebropławów (57, 88).

Parzydełkowce (cnidaria) reprezentują pierwszy rodzaj zwierząt ze zorganizowanym układem nerwowym i złożonym, aktywnym zachowaniem. Niescentralizowany układ nerwowy stułbiopława (hydra) jest wytworzony przez neurony czuciowo - ruchowe, zwoje nerwowe i nematocyty (komórki mechanoreceptorowe), które

różnicują się ze wspólnej komórki macierzystej. Sieć neuronów odpowiada za układ nerwowy, którego część tworzy bardziej złożone struktury, jak pierścień nerwowy u podstawy czułek. Powstanie tego układu poprzedziło Eksplozję Kambryjską (60, 70).

Pochodzenie układu nerwowego jest kontrowersyjne, gdyż jedne hipotezy zakładają istnienie pojedynczego prekursora neuronu a inne doszukują się powstania neuronów niezależnie, u różnych rodzajów zwierząt (60).

Szereg hipotez związany jest z ewolucją CUN (centralnego układu nerwowego) oraz neuronów, co zaprezentowano w dwóch klasycznych scenariuszach: monofiletyzm i polifiletyzm. Monofiletyzm oznacza pochodzenie danej grupy systematycznej od wspólnego przodka, czyli z jednej linii rodowej. Poglądowi temu, dominującemu we współczesnej systematyce, przeciwstawiony jest polifiletyzm lub poligeneza (38). Monofiletyzm oznacza pochodzenie neuronów od pojedynczej linii komórkowej. Podobnie, genealogia złożonego mózgu może być wyprowadzona od pradawnego CUN. Idea monofiletyzmu pochodzi od koncepcji Darwina „ostatniego wspólnego przodka". Na poziomie gatunku lub organizmów podejście to jest podstawą biologii i filogenezy (ewolucyjne zależności między organizmami lub gatunkami). Na poziomie komórki oznacza wspólną linię komórkową dla neuronów poprzez gromady królestwa zwierząt. Przeciwnie poligeneza - odnosi się do pochodzenia polifiletycznego (polifilia - brak jednego wspólnego przodka), lub niezależnego pochodzenia neuronów i złożonego mózgu wśród gatunków różnych linii. Jest to wynikiem powszechnego procesu równoległej ewolucji



A B

Rycina 1. *Różne rodzaje układu nerwowego zwierząt wielokomórkowych: (A) scentralizowany układ nerwowy skąposzczetów, np. pierścienice; (B) sieć nerwowa polipa parzydełkowca reprezentująca typowy niescentralizowany układ nerwowy; cyt wg 4.*

rodzajów komórek oraz złożoności neuronów w większości grup zwierzęcych. Wydaje się, że wielość źródeł lepiej wyjaśnia nadal istniejącą różnorodność układów nerwowych i niezwykłą plastyczność w powstawaniu złożonych fenotypów komórek, rozwój, różnicowanie i nadmiar komponentów molekularnych w drogach transdukcji sygnału. Oferuje to raczej możliwość osiągnięcia podobnych do neuronów fenotypów jako wynik połączeń ewolucyjnie zachowanych molekularnych modułów regulacyjnych (osiągających konwergencję w pewnych fenotypach komórek) niż wymaganie wspólnego przodka z pojedynczej linii komórkowej. Prakomórki wydzielnicze mogą być ewolucyjnymi prekursorami neuronów. Pojawienie się transmiterów jako chemicznych przekaźników zarówno w centralnym jak i w obwodowym układzie nerwowym sugeruje, że nawet „prymitywne" układy nerwowe jak w parzydełkowcach mogły używać podobnych posłańców międzykomórkowych jako molekuł sygnalizacyjnych. Prakomórki nerwowe mogły być komórkami sensorycznymi, które wyspecjalizowały się w tworzeniu recepcyjnych powierzchni oraz oddzielnych biegunów recepcyjnych. Te długotrwałe procesy kończyły się blisko naczyń krwionośnych lub na innych rodzajach komórek prowadzących do dyferencjacji komórek neurosekrecyjnych. Doprowadziły one do rozwoju neurotransmiterów pobudzających i hamujących w układzie nerwowym kręgowca (1).

Fundamentalnymi cechami wyróżniającymi działanie układu nerwowego są obwody neuronalne leżące u podstawy poruszania się oraz innych czynności. Obwody neuronalne są ewolucyjnie zachowanymi zbiorami komórek i połączeń. Obwody tych połączeń mają zdolność dostosowania się do nieprzewidzianych sytuacji, czyli posiadają plastyczność czynnościową oraz rozwojową. Po raz pierwszy pojawiają się u tkankowców trójwarstwowych, chociaż przypuszcza się o ich obecności przed 570 milionami lat u dwubocznie symetrycznych zwierząt. Odkryto również u mięczaków i robaków hormony podobne do hormonów kręgowców co wskazuje, że mogą być starsze niż pierwotnie przypuszczano (4, 8, 31).

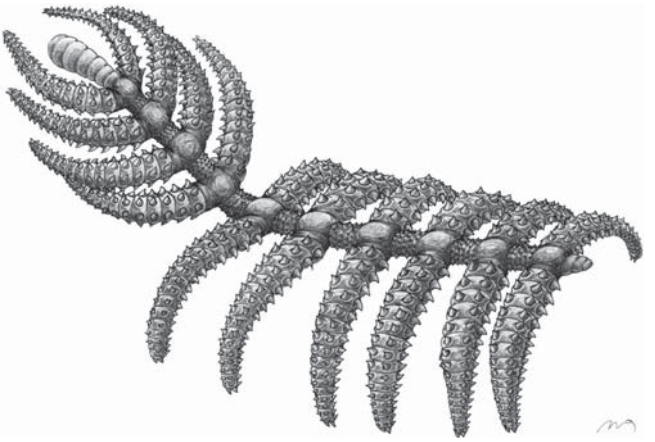
Scentralizowany układ nerwowy pojawia się w kambrze u zwierząt dwubocznie symetrycznych (ryc. 1). Śledząc ewolucyjne przejście od rozproszonego do scentralizowanego CUN w ewolucji układu nerwowego obserwujemy umiejscowienie neurogenezy w sposób spolaryzowany - wzdłuż osi ciała grzbietowo brzusznej. Fizjologicznie integruje i przesyła informacje sensoryczne pochodzące z obwodu rozpoczynając szeroko rozprzestrzenioną odpowiedź poprzez neurosekrecję do płynów ciała lub bezpośrednią stymulację efektorów. Anatomicznie CUN jest ograniczoną tkanką nerwową obejmującą odrębne zbiorowiska czynnościowo wyspecjalizowanych neuronów połączonych wzajemnie drogami aksonalnymi

(neuropil). CUN może dzielić się na oddzielne części połączone poprzez nerwy. CUN ma różne kształty i różne stopnie złożoności u różnych rodzajów zwierząt, w tym kręgowców oraz bezkręgowców (57).

Natomiast przeciwnie - rozproszony układ nerwowy otrzymuje sygnał zmysłowy wszczynając odpowiedź ruchową lub neurosekrecyjną bez centralnej integracji. Jest to możliwe poprzez bezpośrednie połączenia neuronów czuciowych i efektorowych. Np. rozproszony układ nerwowy jest obecny u dorosłych parzydełkowców wodnych, osiadłych lub pływających zwierząt tkankowych o promienistej symetrii ciała, np. meduza.

Meduza (postać parzydełkowca) - należy do zwierząt dwubocznie symetrycznych i posiada rzęskowe płytki zlokalizowane promieniście na swojej powierzchni. W biegunie oralnym umieszczone są pod prowadzącym biegunem organizmu i statocystą, narządem równowagi - w dalszym. Meduzy są aktywnymi drapieżnikami żywiącymi się planktonem, małymi skorupiakami, jajami ryb i larwami. Inaczej niż gąbka, która zawiera w mezogleju tylko amebocyty (obdarzone ruchem pełzakowatym, wytwarzają krzemiany i węglany wapnia), meduzowate posiadają nowy typ komórek - dwubiegunowy neuron. W ich mezogleju znajduje się sieć wrzecionowatych dwubiegunowych neuronów. Wyrostki tych prymitywnych neuronów nie są zróżnicowane w dendryty czy aksony, a same neurony połączone są między sobą dwukierunkowymi złączami podobnymi do synaps. Powstała sieć neuronalna łączy funkcje czuciowe, integracyjne i ruchowe bez centralnej (nadrzędnej) kontroli. Narząd czuciowy umieszczony w biegunie oralnym - statolit (prekursor narządu słuchu i równowagi), jest używany do kontroli pływania. Jeżeli ciśnienie fali wodnej powoduje przechylenie części meduzy to statolit zwiększa ciśnienie na równoważne rzęski po stronie przegięcia. Te utrzymujące w równowadze rzęski aktywują sieć neuronalną wysyłając sygnał do rzęsek na całej powierzchni meduzy co powoduje przyspieszenie ich ruchów korygując kierunek pływania. Aktywacja sieci neuralnej meduzy następuje poprzez nisko-progowy wapniowo zależny potencjał czynnościowy potrzebny do pływania oraz wysoko-progowy sodowo zależny potencjał czynnościowy konieczny do ucieczki. I tak w meduzach znajdujemy proste neurony, potencjały czynnościowe, kanały sodowe, ziarnistości neurosekrecyjne, proste synapsy, będące podwalinami późniejszego neuronu (69).

Sieć neuronów pozwala na selektywną komunikację z odległymi efektorami ruchowymi - rzęskami na powierzchni. Rozwój neuronów transmitujących potencjał czynnościowy tylko do określonych regionów organizmu, np. meduza, stworzył zdolność do specyficznej reakcji ruchowej doprowadzając do bardziej zaawansowanej kontroli zachowania i możliwości przeżycia. To także



Rycina 2. *Grzbietowo - boczny widok stawonoga (Diania cactiformis) ze stanowiska paleologicznego Chengjiang (okres kambryjski), Yunnan, południowo - zachodnie Chiny; cyt wg 51.*

pozwoliło rozwinąć się większym i bardziej złożonym organizmom (7, 40).

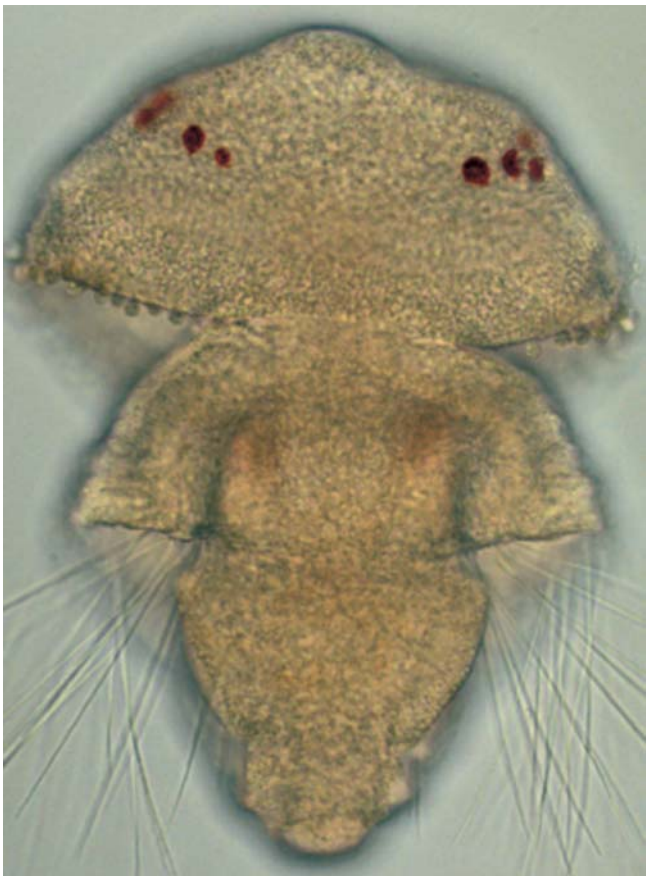
Okres kambryjski (543-490 milionów lat temu) a szczególnie pomiędzy 530 a 520 milionami lat temu stał się czasem w którym powstało 2/3 gatunków zwierząt, jak dowodzą skamieliny. Z tego powodu okres ten zwany jest „eksplozją kambryjską". Pojawiają się strunowce, przodkowie kręgowców, stawonogi i inne (ryc. 2). Strunowce posiadają wyróżniającą cechę jaką jest struna grzbietowa (notochord), chrzęstny szkielet służący do przyczepu pracujących mięśni. Równolegle do struny grzbietowej przebiega rdzeń nerwowy. Od rdzenia nerwowego odchodzą nerwy ruchowe unerwiające odcinkowo mięśnie (miomery).

Podłużnie zróżnicowane strunowce posiadają skrzela i jamę ustną umieszczone w ich biegunie prowadzącym. Te małe drapieżniki miały wysoce rozwinięty zmysł smaku. Pierwszy poznany członek gromady strunowców, czyli pikaia, został znaleziony w Burgess Shale w British Columbia (Park Narodowy w Kanadzie) (90).

Eksplozja kambryjska była stymulowana przez wzrastającą ilość tlenu w oceanach oraz przemieszczenie biegunów Ziemi (72).

Kambr trwał 54 miliony lat (od 542,0 ± 1,0 do 488,3 ± 1,7) (30, 84). Strunowce względnie podobne zwierzęta, dały początek wszystkim rybom, płazom, gadom, ptakom, ssakom (76, 82). Strunowce są zwierzętami dwubocznie symetrycznymi, wtóroustnymi, które w rozwoju osobniczym rozwinęły wewnętrzny tkankowy szkielet osiowy (struna grzbietowa), cewę nerwową umiejscowioną nad struną grzbietową, gardziel ze skrzelami, układ pokarmowy między sercem a układem nerwowym, ogon za odbytem służący do poruszania się.

W powstaniu strunowców uczestniczyły geny z rodziny T-box. Porównanie genomu wiciowców (choanoflagel-



Rycina 3. *Ramienionogi są zwierzętami morskimi podobnymi do mięczaków. Pojawiły się przed 400 milionami lat i nadal są obecne. Ramienionóg (Terebratalia larva) - długości 200 mikronów, posiada plamkę oczną zawierającą fotoreceptory pręcikowe z rodopsyną; cyt wg 66.*

lata) z genomami gąbki oraz parzydełkowców sugeruje, że rodzina genów T-box powstała w czasie ewolucji zwierząt wielokomórkowych, sterując czynnikami transkrypcyjnymi prowadzącymi w efekcie do rozbieżności gatunkowej (85).

Lancetnik (amphioxus) jest obecnie żyjącym krewnym prymitywnych strunowców. Jest on wolno-pływającym organizmem, który odżywia sie poprzez filtrowanie mikroorganizmów. W biegunie prowadzącym, sznur (rdzeń) nerwowy powiększa się do pęcherzyka mózgowego zawierającego kilkadziesiąt neuronów. Wewnątrz pęcherzyka, lub prymitywnego mózgu, znajduje się czołowa plamka oczna będąca prekursorem oka u kręgowców. Inne cechy pęcherzyka mózgowego lancetnika ewoluowały w struktury obecne we wszystkich mózgach kręgowców.

Grzbietowe blaszkowate ciałka regulujące codzienne cykle aktywności ewoluowały do oczu ciemieniowych prymitywnych kręgowców, a później do szyszynki.

Podstawna część pęcherzyka mózgowego zawierająca komórki neurosekrecyjne regulujące czynności fizjologiczne stała się podwzgórzem u kręgowców. Receptory węchowe kierowały rozwojem szlaków węchowych i kresomózgowia w celu zachowania pamięci węchowej. Podwojenie genów i zróżnicowanie, zasadnicze mechanizmy w ewolucji życia, leżą u podstaw ewolucji mózgu. Przykładem jest ewolucja układu widzenia. Więcej niż 500 milionów lat temu uległ podwojeniu gen dla białka fotoreceptora a kopie zróżnicowały się w czynności. Doprowadziło to do powstania fotoreceptora typu pręcikowego dla światła o słabym natężeniu i innego rodzaju receptora - czopkowego dla światła jasnego. Gen fotoreceptora czopkowy dał początek receptorom wrażliwym na różne zakresy światła kolorowego, pozwalając organizmom na odbiór większego spektrum bodźców (ryc. 3). W receptorach wzrokowych znajduje się wielonienasycony kwas dokozaheksaenowy (DHA) stanowiący obecnie 60% tłuszczowych kwasów nienasyconych mózgu ssaków (21, 91).

Kręgowce (vertebrates), potomkowie strunowców, pojawiły się na Ziemi przed około 470 milionami lat w postaci ryb bezszczękowych (anaspidy) (34).

W czasie rozwoju kręgowców mózg wyrasta z warstwy neuroektodermy przez kolejne udoskonalenia regionalnych ośrodków o podobnej morfogenezie i o złożonej strukturze tworząc wysoko wyspecjalizowane obszary. W przeciwieństwie do bezkręgowców strunowce mają stosunkowo prosty układ nerwowy, z brakiem jednoznacznych homologów w mózgu kręgowców. Te wyraźne różnice w złożoności systemu nerwowego wskazują, że kluczowe innowacje w mechanizmach wzorowania były udziałem w ewolucji mózgu kręgowców od prostszej formy do układu nerwowego (68).

Nazwane od swego kręgowego szkieletu stworzenia te wyewoluowały nową strukturę mózgu - kresomózgowie - umiejscowioną w przednim biegunie czaszkowym zwierzęcia, w pobliżu receptorów węchowych. U wczesnych kręgowców kresomózgowie przetwarzało informację węchową i przechowywało „pamięć" węchową. Ta zdolność do odczuwania, przechowywania i reagowania na sygnały węchowe była niezbędną dla przeżycia i znacznie ułatwiała tropienie zdobyczy oraz unikanie innych drapieżników. Bezszczękowe ryby polowały na wysokoenergetyczne źródła pożywienia (inne zwierzęta) aby zaspokoić wzrastające zapotrzebowanie energetyczne ich rozrastającego się mózgu (28).

Ryby bezszczękowe rozbudowały skrzela i mięśnie oddechowe celem doprowadzenia tlenu do mózgu przez pojedynczo - łańcuchową hemoglobinę (3).

Bardziej zręczny drapieżca, mający większe powodzenie w znajdowaniu pożywienia promował dalszy rozwój potrzebującego energii mózgu. W ten sposób była faworyzowana ewolucja szczęk jako instrumentu drapieżcy

i w ciągu 425 milionów lat pojawiły się ryby szczękowe. Ich mózgi uległy powiększeniu, aby kontrolować ruchy szczęk i płetw. Genetyczna duplikacja doprowadziła do powstania 4 - łańcuchowej hemoglobiny zwiększając dowóz hemoglobiny szczególnie do mózgu. Poza 4 - łańcuchową hemoglobiną szczękowa ryba zrobiła ogromny postęp ewolucyjny jakim był rozwój mieliny. Obecnie u wszystkich szczękowych kręgowców i ich potomstwa mielina tworzy osłonkę otaczającą akson (6, 49).

Mielina wytworzona, przez oligodendrocyty i komórki Schwanna, składa się z białek i tłuszczu. Małe odstępy, lub węzły Ranviera, istniejące w osłonkach nerwowych utworzone są wskutek uczestnictwa wielu oligodendrocytów w tworzeniu mieliny (61).

Potencjał aksonalny, zamiast ciągłego przebiegu wzdłuż włókien, jak to jest w aksonach nie zmielinizowanych, przeskakuje od węzła do węzła (22). Takie przewodzenie znacznie zwiększyło szybkość przenoszonego potencjału czynnościowego ograniczając wydatek energetyczny. Był to przełom o nadzwyczajnym znaczeniu. W tym czasie ewoluują synapsy szczególnie u kręgowców (27, 71).

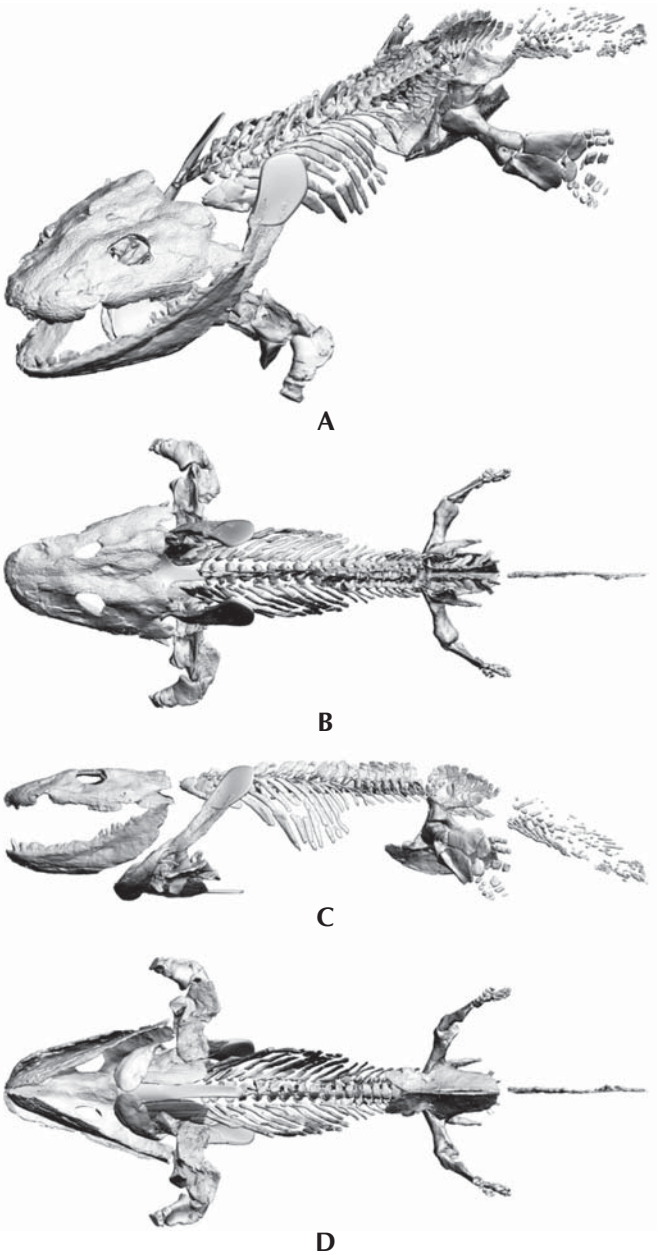
Przed 450 milionami lat na Ziemi istnieją dwie grupy zwierząt, które wysoko rozwinęły układy zmysłów i duże mózgi: kręgowce (vertebrata) i głowonogi (cephalopoda) (63).

Ryby szczękowe (afrykański mormyrid), dzięki ewolucji mózgu, mogły porozumiewać się i reagować na środowisko poprzez specyficzne sygnały, jak prąd elektryczny (14).

Zwierzęta oceniają i reagują na swoje środowisko społeczne decyzjami adaptacyjnymi, szczególnie kręgowce. Odkryto 10 genów w 12 okolicach mózgu ważnych dla podejmowania decyzji u 88 gatunków reprezentujących 5 rodzajów kręgowców. Stwierdzono, że odpowiednie obszary mózgu są wyjątkowo dobrze zachowane przez 450 milionów lat ewolucji a także, że odmienne obszary mózgu doświadczyły różnych ciśnień selekcyjnych (różne programy genetyczne i ewolucyjne), czego dowodzi przestrzenny rozkład ligandów neuroendokrynnych łatwo zmieniających się (w porównaniu do receptorów) u różnych gatunków kręgowców (19, 63).

Niektóre z mięczaków takie jak głowonogi (nautilus - łodzik, kałamarnica, ośmiornica czy też mątwa, o dziesięciu ramionach) nigdy nie rozwinęły mieliny. W dodatku, wykorzystują one hemocyjaninę (podobna w budowie chemicznej do hemoglobiny, ale zamiast żelaza zawiera miedź) mającą jedną czwartą zdolności hemoglobiny do przenoszenia tlenu. Te dwa czynniki, brak zmielinizowanych aksonów oraz hemoglobiny, powstrzymały ewolucję układu nerwowego głowonogów (77).

Przed 425 milionami lat rozpoczyna się terrestrializacja (ulądowienie). Dochodzi do dywersyfikacji stawonogów i kręgowców, która wydarzyła się w dwóch odrębnych



Rycina 4. *Ichtiostega, czworonóg pochodzący z Devonu; A-D 3 - wymiarowa rekonstrukcja otrzymana na podstawie skanowania mikro CT.*
Wygląd: A - przednio-boczny, B - grzbietowy, C - boczny, D - brzuszny. Kończyny przednie oraz tylne są przedstawione w pozycji spoczynku; cyt wg 73.

fazach: pierwsza w okresie Devonu (425-385 milionów lat temu), a druga w okresie karbońskim (ok. 345 milionów lat). Pojawiły się na Ziemi pierwsze rośliny (29, 43).

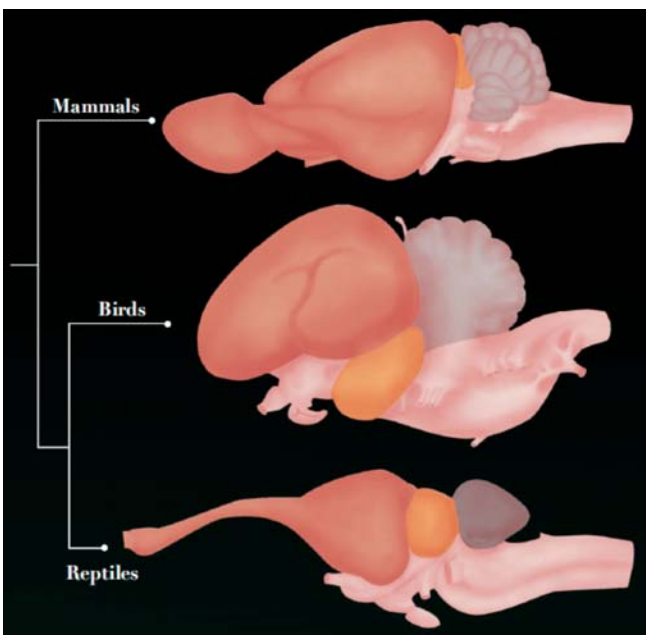
Przed około 345 milionami lat, kiedy płazy oraz gady wyszły z wody i zaczęły życie lądowe, znalazły dużo pożywienia roślinnego. Dlatego dobrze rozwijał się wzrok, gdyż w środowisku wodnym bardziej istotny był węch (52).

Rozwijając się od ryby szczękowej płazy, ale też gady, używały swoich płetw do przemieszczania się na lądzie od jednego zbiornika wodnego do innego, gdy uległ on wyschnięciu lub zabrakło pożywienia (ryc. 4).

Płetwy uległy przeobrażeniu w kończyny celem lepszego pokonywania ziemskiej powierzchni, a układy zaopatrzenia w tlen zaadoptowały się do powietrza i płazy oraz gady mogły dłużej przebywać poza środowiskiem wodnym. Ewolucja ich mózgu zaczęła koncentrować się na cechach faworyzujących adaptację do suchego lądu, który był nowym środowiskiem (56). Znaczne wahania temperaturowe w dzień i w nocy nie występowały we względnie stabilnym oceanie. Ponieważ wiele reakcji chemicznych jest zależnych od temperatury zaczęły być bardziej spowolniałe podczas zimniejszej nocy (73).

Przed 260 milionami lat pojawiają się roślinożerne Anomodonty znane jako „gady podobne ssakom" („mammal-like reptiles") (17). Przykładem anadomonta jest roślinożerny, szablo zęby Tiarajudens eccentricus, którego czaszka była długości 22 cm. Jego część przedoczodołowa była nieco krótsza niż pozaoczodołowa (45% długości czaszki). Anamodonty miały krótsze części nosowe, ale w proporcjach porównywalnych do osobników żyjących w południowej Afryce i w Chinach, natomiast nie występowały w Australii (17, 81).

W późnym Triasie uwieńczoną powodzeniem metodę termoregulacji ustanowił cynodont (230 miliardów lat temu) czworonóg, który dał początek ssakom. Ich wzrastające rozmiary mózgów oraz wymagania termoregulacyjne, tych ssako-podobnych gadów wymagały większej energii (9). Zróżnicowanie ich zębów poprawiło żucie i pozwoliło otrzymywać więcej energii z pożywienia. Rozwój kostnego podniebienia umożliwił im jednoczesne oddychanie i połykanie oraz spanie w pozycji „zwiniętej w kłębek" pomagającej w zachowaniu energii. Ich większe mózgi wymagały dłuższego czasu do rozwoju i większa część postępu neuronalnego następowała po urodzeniu, co wzmagało zależność od rodziców dostarczających pożywienia i ochrony przed niebezpieczeństwem. Faworyzowało to rozwój gruczołów mlekowych i sposobu wychowania, w którym rodzice przekazywali swoją wiedzę (55).



Rycina 5. *Względne wymiary i kształty opuszki węchowej, półkul mózgu, móżdżku, rdzenia przedłużonego ssaków, ptaków, gadów. Śródmózgowie zostało przemieszczone bocznie i brzusznie przez ekspansję półkul mózgu a zarówno u ptaków i ssaków - wynikiem tego było wyraźne fałdowanie móżdżku cyt wg 62.*

Do Wielkiego Wymierania doszło na przełomie permu i triasu, przed 252 milionami lat. Dokładna przyczyna wymierania nie jest całkowicie znana i mogła nastąpić w wyniku katastrofy, w postaci uderzenia komety. Do wymierania przyczyniła się też działalność wulkaniczna (wulkany Syberii) prowadząc do wytworzenia nadmiaru metanu i anoksji. Wyginęło wówczas 96% wszystkich zwierząt morskich i 70% lądowych. Wymarły rośliny, jak drzewiaste widłaki, skrzypy i paprocie (80).

Pojawiły się nowe gatunki zwierząt. Przy końcu permu (przed ok. 250 milionami lat) występowały trzy rodzaje kręgowców zaadoptowanych do lądu. Były to: gady, ptaki i ssaki. Zaczęła się era mezozoiczna, w której faworyzowane były gady. Ewoluowały one tworząc liczne gatunki, z których wiele osiągało niezwykłe rozmiary. Dominowały one na Ziemi przez 160 milionów lat (10, 92).

Podczas Mezozoiku 250 - 65 milionów lat, można wyróżnić dwie wyraźnie powiązane grupy gadów - cynodont (ssako-podobny) oraz ceratozaury i abelizaury (teropody - żywiły się mięsem i poruszały na dwóch nogach).Większość znanych abelizaurów osiągało długość od 5 do 9 metrów od czubka pyska do końca ogona (18). Dały one początek ssakom i ptakom. Zarówno ssaki jak i ptaki wyewoluowały większe mózgi, względem wagi ciała w porównaniu do swoich przodków. W obu grupach rozwinęła się zdolność do kontrolowania temperatury ciała (endotermia) i złożonych interakcji społecznych, jak opieka nad potomstwem, nauka użycia prostych narzędzi. Wielkość części mózgu wzrastała u ptaków i ssaków jednak półkule mózgu i móżdżek, z których oba rozwinęły integrację czuciową i ruchową ewoluowały najbardziej. Mózgi u ziemskich kręgowców ewoluowały dwukrotnie, niezależnie. Względne rozmiary mózgów ssaków i ptaków wzrosły 10 - krotnie w stosunku do gadów. Rycina 5 przedstawia względne wymiary opuszki węchowej, półkul mózgu, móżdżku, rdzenia przedłużonego. Śródmózgowie, zostało przemieszczone bocznie

Rycina 6. *Młode szympansy obserwują i naśladują dorosłych, jak wykopać termity. Zdolność do uczenia się poprzez obserwację i naśladowanie innych nie jest wyjątkowa dla ludzi, cyt wg 46.*

i brzusznie przez ekspansję półkul mózgu a zarówno u ptaków i ssaków - wynikiem tego było wyraźne fałdowanie móżdżku (62).

Rozwój ssaków i ich dywersyfikacja nastąpiły w późnej jurze 161,2 - 145,5 milionów lat temu (53). Ssaki kontynuowały powolną ewolucję, chociaż pozostawały niewielkie. Rozwój słuchu, powstanie łańcucha kosteczek słuchowych pozwalających wychwycić wyższe częstotliwości pozwolił im słyszeć owady i komunikować na częstotliwościach poza możliwościami słuchowymi innych, szczególnie drapieżców. Zwiększała się wielkość mózgu dzięki genowi mikrocefaliny oraz względna wielkość przodogłowia. Rozwinęła się nowa struktura - kora mózgu (neocortex), co było możliwe dzięki procesowi migracji neuronów. Miało to olbrzymi wpływ na późniejszą ewolucję mózgu (78, 83).

W korze mózgu ssaki przetwarzały i przechowywały informacje o budowie środowiska (np. umiejscowienie źródła pożywienia) tworząc mapowanie neuronalne. Wśród karmiących matek wzrastała odpowiedzialność za ich potomstwo. Po 85 milionach lat, pod koniec okresu kredy zaczęły ewoluować nowe ssaki: naczelne.

Kolejna katastrofa sprzed 65 milionów lat doprowadziła do wymierania kredowo-czwartorzędowego i dalszego rozwoju ssaków (87).

Asteroida wielkości około 10 km uderzyła w półwysep Yucatan tworząc niezwykły 180-km-średnicy krater, znany obecnie jako Chicxulub. Podejrzewa się, że uderzenie zabiło wszystkie zwierzęta większe niż 25 kg, wliczając w to wszystkie dinozaury (45).

Prawdopodobnie gigantycznej wielkości dymy z pożarów uniemożliwiły fotosyntezę co doprowadziło do braku pożywienia i wymierania różnych gatunków zwierząt. Przetrwały ssaki, małe zwierzęta o wewnętrznej termoregulacji, przyzwyczajone do życia w ciemnościach (93). Nie zagrożone przez dinozaury ssaki szybko ewoluowały tworząc różne gatunki będąc teraz największymi zwierzętami na Ziemi. Pojawiły się Adapida, które żyły między 55 a 34 milionami lat temu. Były przodkami małp (np. lemury) ważąc kilka kilogramów. Miały większy mózg i większe oczodoły, krótszy nos, chwytne kończyny przystosowane dla stworzeń żyjących głównie na drzewach. Węch stawał się mniej istotny dla wyżywienia i obrony, poprawie ulegała natomiast ostrość wzroku stymulowana potrzebą identyfikacji owoców i znajdowania insektów. Przemieszczenie oczu do bardziej czołowego położenia zwiększyło zakres pola widzenia oraz głębokość percepcji, ważną w określaniu odległości (32, 35).

U małp, ale też u innych kręgowców, powstały niedawno odkryte specyficzne mapy korowe (ryc. 6).

Współczesne badania wykazały, że w brzusznej przedruchowej korze u małp występują neurony wykazujące wyładowania elektryczne zarówno wówczas, gdy małpa przeprowadza szczególne zadanie ruchowe jak i wtedy, gdy obserwuje je u innego osobnika wykonującego podobne działanie - neurony zwierciadlane (mirror neurons). Było to wynikiem postępu ewolucyjnego mózgu niezbędnego do zachowania wzrastającej ilości szczegółowych informacji zmysłowych (65). Dowodzi to, że kora tworzy odwzorowanie reprezentacji zadania ruchowego. Również inne okolice mózgu tworzą swoje obwody neuronów lustrzanych, np. słuchowych. Układy neuronów lustrzanych istnieją też u innych gatunków, jak np. u ptaków (11, 46, 47, 48, 75, 81).

Piśmiennictwo

1. *Adrio F., Rodriguez M.A., Rodriguez-Moldes I.:* Distribution of galanin-like immunoreactivity in the brain of the Siberian sturgeon (Acipenser baeri).J.Comp.Neurol. 2005, 487, 54-74
2. *Alcock F., Clements A., Webb C., Lithgow T.:* Tinkering Inside the Organelle. Science 2010, 327, 649-650
3. *Allen J.W.A., Daltrop O., Stevens J.M., Ferguson S.J.:* C-type cytochromes: diverse structures and biogenesis systems pose evolutionary problems. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B 2003, 358, 255-266
4. *Arendt D., Denes A.S., Jekely G., Tessmar-Raible K.:* The evolution of nervous system centralization. Phil. Trans. R. Soc. B 2008, 363, 1523-1528
5. *Bailey D.,H., Geary D.C.:* Hominid Brain Evolution Testing Climatic, Ecological, and Social Competition Models. Hum. Nat. 2009, 20, 67-79
6. *Balice-Gordon R.J., Bone L.J., Scherer S.S.:* Functional Gap Junctions in the Schwann Cell Myelin Sheath. J. Cell Biol. 1998, 142, 4, 1095-1104
7. *Basar E.:* The theory of the whole-brain-work. Int. J. Psychophysiol. 2006, 60, 133-138
8. *Benito-Guttierrez E., Arendt D.:* CNS evolution: new insight from the mud. Curr. Biol. 2009, 19, 15, R640-R642
9. *Bonaparte J.F., Barberena M.C.:* On two advanced cynodonts from the late Triassic of southern Brasil. Bull.Mus.Comp. Zool. 2001, 156, 59-80
10. *Brusatte S.L., Norell M.A., Carr T.D., Erickson G.M., Hutchinson J.R., Balanoff A.M., Bever G.S., Choiniere J.N., Makovicky P.J., Xu X.:* Tyrannosaur Paleobiology: New Research on Ancient Exemplar Organisms. Science 2010, 329, 1481-1485
11. *Caggiano V., Fogassi L., Rizzolatti G., Their P., Casile A.:* Mirror Neurons Differentially Encode the Peripersonal and Extrapersonal Space of Monkeys. Science 2009, 324, 403-406
12. *Canfield D.E., Glazer A.N., Falkowski P.G.:* The Evolution and Future of Earth's Nitrogen Cycle. Science 2010, 330, 192-196
13. *Canfield D.E., Poulton S.W., Narbonne G.M.:* Late-Neoproterozoic Deep-Ocean Oxygenation and the Rise of Animal Life. Science 2007, 315, 92-95
14. *Carlson B.A., Hasan S.M., Hollmann M., Miller D.B., Harmon L.J., Arnegard M.E.:* Brain Evolution Triggers Increased Diversification of Electric Fishes. Science 2011, 332, 583-586
15. *Carpenter J.:* Multicellularity Driven by Bacteria. Science 2012, 337, 510
16. *Chen J.Y., Bottjer D.J., Oliveri P., Dornbos S.Q., Gao F., Ruffins S., Chi H., Li C.W., Davidson E.H.:* Small Bilaterian Fossils from 40 to 55 Million Years Before the Cambrian. Science 2004, 305, 218-322
17. *Cisneros J.C., Abdala F., Rubidge B.S., Dentzien-Dias P.C., de Oliveira Bueno A.:* Dental Occlusion in a 260-Million-Year-Old Therapsid with Saber Canines from the Permian of Brazil. Science 2011, 331, 1603-1605
18. *Clark J.:* Becoming T. rex. Science 2009, 326, 473-474
19. *Clément C., Ahlberg P.E.:* The endocranial anatomy of the early sarcopterygian Powichthys from Spitsbergen, based on CT scanning. W: Morphology, Phylogeny and Paleobiogeography of Fossil Fishes. Wyd.: D. K. Elliott, J. G. Maisey, X. Yu. D. Miao. Wydawnictwo dr Friedrich Pfeil, München, Germany, 2010, 363-377
20. *Cock J.M., Sterck L., Rouze P. i wsp.:* The Ectocarpus genome and the independent evolution of multicellularity in brown alga. Nature 2010, 465, 617-621
21. *Crawford M.A.:* The Role of Dietary Fatty Acids in Biology: Their Place in the Evolution of the Human Brain. Nutr. Rev. 1992, 50, 4, 3-11
22. *Dubois-Dalcq M., Williams A., Stadelmann C., Stankoff B., Zalc B., Lubetzki C.:* From fish to man: understanding endogenous remyelination in central nervous system demyelinating diseases. Brain 2008, 131, 1686-1700
23. *Edgar R.S., Green E.W., Zhao Y. i wsp.:* Peroxiredoxins are conserved markers of circadian rhythms. Nature 2012, 485, 459-465
24. *Embley T.M., Martin W.:* Eukaryotic evolution, changes and challenges. Nature 2006, 440, 623-630
25. *Emelyanov V.V.:* Mitochondrial connection to the origin of the eukaryotic cell. Eur. J. Biochem. 2003, 270, 1599-1618
26. *Fernald R.D.:* Casting a Genetic Light on the Evolution of Eyes. Science 2006, 313, 1914-1918
27. *Ffrench-Constant C., Colognato H., Franklin R.J.:* The Mysteries of Myelin Unwrapped. Science 2004, 304, 688-689
28. *Gans C.:* Stages in the origin of vertebrates: analysis by means of scenarios. Biol. Rev. 1989, 64, 221-268
29. *Garrouste R., Clement G., Nel P., Engel M.S., Grandcolas P., D'Haese1 C., Lagebro L., Denayer J., Gueriau P., Lafaite P., Olive S., Prestianni C., Nel A.:* A complete insect from the Late Devonian period. Nature 2012, 488, 82-85
30. *Gehring W.J.:* The animal body plan, the prototypic body segment, and eye evolution. Evol. Develop. 2012, 14, 1, 34-46
31. *Ghysen A.:* The origin and evolution of the nervous system. Int. J. Dev. Biol.2003, 47, 555-562
32. *Gingerich P.D.:* Phylogeny of Middle Eocene Adapidae (Mammalia, Primates) in North America:Smilodectes and Notharctus. J. Paleontol. 1979, 53, 153-163
33. *Girinet G., D,unn C.W., Edgecombe G.D., Rouse G.W.:* A modern look at the Animal Tree of Life. Zootaxa 2007, 1668, 61-79
34. *Gould S.J.:* Wonderful Life: The Burgess Shale and the Nature of History. W. W. Norton&Company. New York London, 1989
35. *Hamrick M.M.W.:* First Carpals of the Eocebe Primate Family Omomyidae. Contrib. Museum Paleont. University Michigan 1999, 30, 6, 191-198
36. *Herzberg C.:* Food for a volcanic diet. Science 2007, 316, 378-379
37. *Herzig S., Raemy E., Montessuit S., Veuthey J.L., Zamboni N., Westermann B., Kunji E.R.S., Martinou J.C.:* Identification and Functional Expression of the Mitochondrial Pyruvate Carrier. Science 2012, 337, 93-96
38. *Hirth F.:* On the Origin and Evolution of the Tripartite Brain. Brain Behav. Evol. 2010, 76, 3-10
39. *Holmes B.:* First glimpse at the birth of DNA. New Scientist 2012, 2861, 10-11

40. *Hou X.G., Siveter D.J., Aldridge R.J., Siveter D.J.:* Collective Behavior in an Early Cambrian Arthropod. Science 2008, 322, 244

41. *Jacobsen S.B.:* How Old Is Planet Earth? Science 2003, 300, 1513-1514

42. *Jaillon O., Bouhouche K., Gout J.F. i wsp.:* Translational control of intron splicing in eukaryotes. Nature 2008, 451, 359-463

43. *Kenrick P., Wellman C.H., Schneider H., Edgecombe G.D.:* A timeline for terrestrialization: consequences for the carbon cycle in the Palaeozoic. Phil. Trans. R. Soc. B 2012, 367, 519-536

44. *Kerr R.A.:* Early Life Thrived Despite Earthly Travails. Science 1999, 284, 2111-2113

45. *Kerr R.A.:* No 'Darkness at Noon' To Do In the Dinosaurs? Science 2002, 295, 1445-1447

46. *Keysers C.:* Primate cognition: copy that. Nature 2012, 482, 158-159

47. *Kocot K.M., Cannon J.T., Todt C., Citarella M.R., Kohn A.B., Meyer A., Santos S.R., Schander C., Moroz L.L., Lieb B., Halanych K.M.:* Phylogenomics reveals deep molluscan relationships. Nature 2011, 477, 452-457

48. *Kohler E., Keysers C., Umilta M.A., Fogassi L., Gallese V., Rizzolatt G.:* Hearing Sounds, Understanding Actions: Action Representation in Mirror Neurons. Science 2002, 297, 846-848

49. *Lee Y., Morrison B.M., Li Y., Lengacher S., Farah M.H., Hoffman P.N., Liu Y., Tsingalia A., Jin L., Zhang P.WE., Pellerin L., Magistretti P.J., Rothstein J.D.:* Oligodendroglia metabolically support axons and contribute to neurodegeneration. Nature 2012, 487, 443-448

50. *Leys S.P.:* Electrical recording from a glass sponge. Nature 1997, 387, 29-30

51. *Liu J., Steiner M., Dunlop J.A., Keupp H., Shu D., Ou Q., Han J., Zhang Z., Zhang X.:* An armoured Cambrian lobopodian from China with arthropod-like appendages. Nature 2011, 470, 526-530

52. *Long J.A., Young G.C., Holland T., Senden T.J., Fitzgerald E.M.G.:* An exceptional Devonian fish from Australia sheds light on tetrapod origins. Nature 2006, 444, 199-201

53. *Luo Z.Xi., Wible J.R.:* A Late Jurassic Digging Mammal and Early Mammalian Diversification. Science 2005, 308, 103-107

54. *Makeyev E.V., Bamford D.H.:* Evolutionary Potential of an RNA Virus. J. Virol. 2004, 78, 2114-2120

55. *Martinez R.N., Sereno P,C., Alcober O.A., Colombi C.E., Renne P.R., Montañez I.P., Currie B.S.:* A Basal Dinosaur from the Dawn of the Dinosaur Era in Southwestern Pangaea.Science 2011, 331, 206–210

56. *Mekel-Bobrov N., Gilbert S.L., Evans P.D., VallenderE.J., Anderson J.R., Hudson R.R., Tishkoff S.A. Lahn B.T.:* Ongoing Adaptive Evolution of ASPM, a Brain Size Determinant in Homo sapiens. Science 2005, 309, 1720-1722

57. *Miljkovic-Licina M., Gauchat D., Galliot B.:* Neuronal evolution: analysis of regulatory genes in a first-evolved nervous system, the hydra nervous system BioSystems 2004, 76, 75-87

58. *Mitchell A., Romano G.H., Groisman B., Yona A., Dekel E., Kupiec M., Dahan O., Pilpel Y.:* Adaptive prediction of environmental changes by microorganisms. Nature 2009, 460, 220-224

59. *Mitchison T.J., Mitchison H.M.:* How cilia beat. Nature 2010, 463, 308-309

60. *Moroz L.L.:* On the Independent Origins of Complex Brains and Neurons. Brain Behav. Evol. 2009,74,177-190

61. *Nave K.A.:* Myelination and support of axonal integrity by glia. Nature 2010, 468, 244-252

62. *Northcutt R.G.:* Evolving Large and Complex Brains. Science 2011, 332, 926-927

63. *O'Connell L.A., Hofmann H.A.:* Evolution of a Vertebrate Social Decision-Making Network. Science 2012, 336, 1154-1157

64. *Okamoto N., Inouye I.:* A Secondary Symbiosis in Progress? Science 2005, 310, 287

65. *Oro J.J.:* Evolution of the Brain: from Behavior to Consciousness in 3.4 Billion Years. Neurosurgery 2004, 54,1287-1297

66. *Osorid D.:* Evolutionary Biology: Light sense. Nature 2011, 472, 300-301

67. *Palme H.:* The Giant Impact Formation of the Moon. Science 2004, 304, 977-979

68. *Pani A.M., Mullarkey E.E., Aronowicz J., Assimacopoulos S., Grove E.A., Lowe C.J.:* Ancient deuterostome origins of vertebrate brain signalling centres. Nature 2012, 483, 289-924

69. *Payandeh J., Scheuer T., Zheng N., Catterall W.A.:* The crystal structure of a voltage-gated sodium channel. Nature 2011, 475, 353-359

70. *Pecoits E., Konhauser K.O., Aubet N.R., Heaman L.M., Veroslavsky G., Stern R.A., Gingras M.K.:* Bilaterian Burrows and Grazing Behavior at >585 Million Years Ago. Science 2012, 336, 1693-1696

71. *Pennisi E.:* Brain Evolution on the Far Side. Science 2006, 314, 244-245

72. *Peters S.E., Gaines R.G.:* Formation of the 'Great Unconformity' as a trigger for the Cambrian explosion. Science 2012, 484, 363-366

73. *Pierce S.E., Clack J.A., Hutchinson J.R.:* Three-dimensional limb joint mobility in the early tetrapod Ichthyostega. Nature 2012, 486, 523-526

74. *Poznański J.:* Poszukiwanie modelu wody opisującego hydratację biologicznych makromolekuł. Kosmos 2006, 55, 149-164

75. *Prather J.F., Peters S., Nowicki S., Mooney R.:* Precise auditory-vocal mirroring in neurons for learned vocal communication. Nature 2008, 451, 305-312

76. *Putnam N.H., Butts T., Ferrier D.E.K. i wsp.:* The amphioxus genome and the evolution of the chordate karyotype. Nature 2008, 453, 1064-1072

77. *Puzanowska-Tarasiewicz H.,Kuźmicka L., Tarasiewicz M.:* Funkcje biologiczne wybranych pierwiastków i ich związków. I. Tlen - pierwiastek życia i śmierci. Pol. Merk. Lek. 2009, 159, 245-248

78. *Rao Y., Wu J.Y.:* Neuronal migration and the evolution of the human brain. Nature Neurosci. 2001, 4, 860-862

79. *Raymond J., Segre D.:* The Effect of Oxygen on Biochemical Networks and the Evolution of Complex Life. Science 2006, 311, 1764-1767

80. *Renne P.R.:* Flood Basalts-Bigger and Badder. Science 2002, 296, 1812-1813

81. *Rizzolatti G., Craighero L.:* The Mirror- Neuron System. Rev. Neurosci. 2004, 27, 169-192

82. *Rowe T.B., Macrini T.E., Luo Z.X.:* Fossil Evidence on Origin of the Mammalian Brain. Science 2011, 332, 955-957

83. *Sanai N., Nguyen T., Ihrie R.A., Mirzadeh Z., Tsai H.H., Wong M., Gupta N., Berger M.S., Huang E., Garcia-Verdugo J.M., Rowitch D.H., Avarez-Buylla A.:* Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. Nature 2011, 478, 382-386

84. *Sansom R.S., Gabbott S.E., Purnell M.A.:* Non-random decay of chordate characters causes bias in fossil interpretation. Nature 2010, 463, 797-780

85. *Satoh N., Tagawa K., Takahashi H.:* How was the notochord born? Evol. Develop. 2012, 14,1, 56-75

86. *Schönbächler M., Carlson R.W., Horan.F., Mock T.D., Hauri E.H.:* Heterogeneous Accretion and the Moderately Volatile Element Budget of Earth. Science 2010, 328, 884-887

87. *Schulte P., Alegret L., Arenillas I., Arz J.A., Barton P.J., Bown P.R. i wsp.:* The Chicxulub Asteroid Impact and Mass Extinction at the Cretaceous-Paleogene Boundary. Science 2010, 327, 1214-1218

88. *Srivastava M., Simakov O., Chapman J. i wsp.:* The Amphimedon queenslandica genome and the evolution of animal complexity. Nature 2010, 466, 720-727

89. *Taylor M.W., Thacker R.W., Hentschel U.:* Evolutionary Insights from Sponges. Science 2007, 316, 1854-1855

90. *Thomas R.D.K., Shearman R.M., Stewart G.W.:* Evolutionary Exploitation of Design Options by the First Animals with Hard Skeletons. Science 2000, 288, 1239-1242

91. *Walczewska A., Stępień T., Bewicz-Binkowska D., Zgórzyńska E.:* Rola kwasu dokozaheksaenowego w czynności komórek nerwowych. Postępy Hig. Med. Dośw. 2011, 65, 314-327

92. *Ward P.D, Botha J., Buick R., De Kock M.O., Erwin D.H., Garrison G.H., Kirschvink J.L., Smith R.:* Abrupt and Gradual Extinction Among Late Permian Land Vertebrates in the Karoo Basin, South Africa. Science 2005, 307, 709-714

93. *Wilson G.P., Evans A.R., Corfe I.J., Smits P.D., Fortelius M., Jernvall J.:* Adaptive radiation of multituberculate mammals before the extinction of dinosaurs. Nature 2012, 483, 457-460

94. *Zhang J., Wang X., Podlaha O.:* Testing the Chromosomal Speciation Hypothesis for Humans and Chimpanzees. Genome Res. 2004, 14, 845-851

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

Od powstania życia na Ziemi do rozwoju centralnego układu nerwowego i diachronicznej zmienności mózgu rodzaju Homo. Część II.

From appearance of life on Earth until development of central nervous system and diachronic brain variation in genus Homo. Part II.

Ryszard Żukiel, Stanisław Nowak, Roman Jankowski, Danuta Garczyk

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

Streszczenie

Pierwszym wspólnym praprzodkiem hominidów i szympansów był Sahelanthropus żyjący ok. 8 do 6 milionów lat temu. Do dywersyfikacji wczesnych hominidów doszło we wschodniej Afryce. Pojawia się Ardipithecus będący paleobiologicznym podłożem dla Australopitecusa i następnych form rodzaju Homo. Jednak przyczyna procesu dywersyfikacji pozostaje nieznana, chociaż pojedyncza mutacja mogła być za to odpowiedzialna. Następnie pojawiają się H. habilis oraz H. erectus. Ten pierwszy miał mniejszy mózg od H. erectus i więcej cech charakterystycznych dla małp. Trzykrotny wzrost wielkości mózgu hominidów od H. habilis był spowodowany warunkami klimatycznymi, ekologicznymi, współzawodnictwem społecznym. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na wzrost mózgu była żywność zawierająca kwasy omega - 3, które w pożywieniu hominidów pojawiły się 2 miliony lat temu. H. erectus był hominidem, który podjął pierwszą wielką wędrówkę z Afryki do Azji Wschodniej 1,8 mln lat temu. Bez języka prawie niemożliwa jest wymiana poglądów lub wpływ na zachowania innych. Neandertalczycy, którzy żyli w Europie w czasie od 400000 - 30000 lat temu mieli połączenia nerwowe niezbędne do formułowania skomplikowanych dźwięków. Neandertalczycy, prawdopodobny podgatunek H. sapiens, posiadali wspólny z ludzkim wariant genu FOXP2, niezbędny do kształtowania mowy.

H. sapiens oddzielił się od Neandertalczyka około 230000 lat temu. Ewolucję mózgu człowieka charakteryzuje szybki wzrost złożoności i wielkości mózgu. Dekodowanie ludzkich i szympansich genomów było początkiem zrozumienia jak zmiany w DNA doprowadziły do ewolucji naszych zdolności poznawczych.

Summary

The very first hominid species as Sahelanthropus was the last common ancestor hominids and chimpanzees between 8 and 6 million years ago. Early hominid species indicates diversification into east African hominid. Ardipithecus reveals the first hominid with the paleobiological substrate for the emergence of the subsequent Australopithecus and Homo adaptive phases of human evolution. But what caused the process of this diversification remains obscure. Human evolution is characterized by a rapid increase in brain size and complexity. The single mutation may have cleared the way for rapid brain evolution. The brain of H. habilis was smaller than that of H. erectus, and the rest of its skeleton was more ape-like. Threefold increase in the size of the hominid brain since Homo habilis include conditions, ecological demands, and social competition.

Addition a food with omega - 3 fatty acid about 2 millions years ago was crucial for brain building. Homo erectus made the first great trek out of Africa and into east Asia 1.8 millions years ago. Without language we would struggle to exchange ideas or influence other people behavior. Neanderthals who evolved 400000 - 30000 years ago had the neural connections to articulate intricate sounds. Neanderthals, probably a subspecies of homo sapiens, shared the human variant of the FOXP2 gene, necessary for forming speech. Homo sapiens diverged from Neanderthal about 230000 years ago. The decoding of the human and chimpanzee genomes was heralded as an opportunity to truly understand how changes in DNA resulted in the evolution of our cognitive features.

Słowa kluczowe: hominidy, zmiany genetyczne, ewolucja mózgu

Key words: hominids, genetic changes, brain evolution

Przed 15-10 milionami lat doszło do mutacji w genie RNF 213, który jest najsilniejszym dowodem wykazującym przyspieszenie ewolucji gałęzi małp prowadzącej do hominidów (antropoidów). Gen RNF213 związany jest z mózgowym przepływem krwi (w chorobie Moyamoya jego mutacja prowadzi do zwężenia tętnic mózgowych). Biorąc pod uwagę konieczność dostarczania do mózgu znacznych ilości tlenu i glukozy, to gen RNF213 może odgrywać ważną rolę w ułatwieniu mechanizmów ewolucji odpowiedzialnych za rozwój i zwiększenie objętości mózgu (47, 106). Porównano 50 genów szympansów (Pan troglodytes - czas życia przed 7,5-6,5 milionami lat, średnia objętość endokranialna 380 ml, waga ciała 47 kg), orangutanów i człowieka stwierdzając, że do rozdzielenia linii człowieka od małpiej doszło w okresie przed 6,5 milionami do 4,5 milionów lat (22, 48).

Hominidy mioceńskie (7,5-5,3 milionów lat) oraz plioceńskie (5,3-1,6 milionów lat) były znane tylko ze wschodniej i południowej Afryki. Skłaniało to do twierdzenia, że wsch. Afryka jest miejscem pochodzenia hominidów (materiał genetyczny bardziej podobny do człowieka niż szympansa), co jest wątpliwe w świetle odkryć skamieniałych szkieletów hominidów w całej Afryce. Najstarsza czaszka hominida będącego wspólnym przodkiem rodzajów Homo i szympansa (datowanie molekularne wykazało pochodzenie sprzed 6 milionów lat) została odkryta na pustyni w okolicy brzegów dawnego jeziora Czad. Później odkryto Ardipithecus ramidus kadabba (5,8 do 4,6 milionów lat), Australopithecus anamensis (4,2-3,8 milionów lat),oraz zaliczanych do bezpośrednich przodków H. sapiens - Australopithecus afarensis („Lucy" czas życia przed 3,6 do 3,0 milionami lat, średnia objętość endokranialna 400 ml, waga ciała 24 kg), Australopithecus africanus (czas życia przed 3,2-2,2 milionami lat,średnia objętość endokranialna 442 ml, waga ciała 36 kg), Australopithecus sediba (czas życia przed 2-1,9 milionami lat, średnia objętość endokranialna 450 ml), H. habilis (czas życia przed 2,3 do 1,6 milionami lat, średnia objętość endokranialna 644 ml, waga ciała 42 kg), H. ergaster (żył przed 1,8-1,4 milionami lat), H. erectus (1,7-0,4 milionów lat temu) z wyróżnieniem następujących odmian: H. erectus javanicus (czas życia przed 1,8 do 0,6 milionami lat, średnia objętość endokranialna 926 ml, waga ciała 49 kg), H. erectus pekinensis (czas życia przed 0,7-0,5 miliona lat, objętość endokranialna 1043 ml, waga ciała 53 kg). Następnie pojawiły się H.heidelbergensis uważany za przodka Neandertalczyka (czas życia przed 0,8-0,5 miliona lat, średnia objętość endokranialna 1500 ml, waga ciała 60 kg,), H. sapiens neanderthalensis (czas życia przed 0,6-0,024 milionami lat, średnia objętość endokranialna 1487 ml, waga ciała 83 kg), H. sapiens pojawił się przed 200000 lat. Wzrostowi wagi ciała towarzyszyło zwiększenie objętości endokranialnej, w pewnym okresie czasu (114, 126, 127).

Z ewolucją człowieka związany jest gen DUF 1220. Bardzo znacznemu wzrostowi uległa ilość kopii genu DUF1220 u człowieka (270 kopii) a zmniejszona jest u małp (37 kopii). Gen DUF 1220 wykazuje u człowieka cechy pozytywnej selekcji i znajduje się głównie w obszarach mózgu odpowiadających za wyższe czynności poznawcze. Ewolucyjny wzrost ilości kopii DUF 1220 towarzyszy wzrostowi wielkości mózgu (96).

Na podstawie analizy DNA stwierdzono, że wesz ludzka i wesz szympansia wyodrębniły się 5,6 milionów lat temu, co uprawdopodobnia rozdział ludzi od szympansów w tym okresie czasu (89).

W ewolucji hominidów istotną rolę odegrały klimat i afrykańska sawanna (4, 111). Badając glebę w miejscach znalezienia kości hominidów w Awash oraz Omo-Turkana we wschodniej Afryce wykazano, że przed 7 milionami lat drzewa obejmowały tylko 40% powierzchni co wskazuje na przewagę otwartego środowiska w miejscach bytowania hominidów (7, 28, 77).

Hominidy cechowały się gniazdowaniem. Gniazdowanie jest archaicznym zachowaniem adaptacyjnym. Przetrwało u współczesnych małp (goryle, szympansy, orangutany). Było to zachowanie spotykane najczęściej u afrykańskich hominidów w Pliocenie (5,3 miliony do 2,5 milionów lat). Gniazdowanie łączyło członków grup społecznych, a jak proces hominizacji postępował spełniało aktywną funkcję społeczną, która doprowadziła do powstania wspólnych domostw (np. w jaskiniach) (101).

Chociaż ludzie i szympansy zgromadzili znaczną liczbę różnic w liczbie cech fenotypowych od czasu zróżnicowania się od wspólnego przodka 8-6 milionów lat temu ich genomy są identyczne w 98,5%. Delecje i tkankowo specyficzne amplifikacje w genomie towarzyszą gatunkowi Homo stanowiąc specyficzny rodzaj regulatorów i inaktywatorów odgrywających ważną rolę w ewolucyjnej rozbieżności ludzkiej linii.

Ponieważ niewielki stopień nukleotydowych rozbieżności nie wydaje się wystarczający do wyjaśnienia rozległości różnic fenotypowych między tymi dwoma gatunkami (szympans - człowiek) wykazano genetyczną bazę tych odmienności na poziomie regulacji genów. Związana jest z rozległymi różnicami w mutacjach o typie insercji i delecji (insertion and deletion INDEL) między tymi gatunkami. Porównawcze badania genetyczne poszczególnych regionów chromosomalnych wykazały znaczne różnice, np. między ludzkim chromosomem 21 a odpowiednim chromosomem szympansa stwierdzono obecność 68,000 INDEL (92). Sekwencjonowanie genomu pozwoliło skatalogować prawie 17,5 miliona zmian

w pojedynczych nukleotydach oraz 2,5 milionów insercji i delecji, które pojawiły się w czasie od naszego rozdziału od linii prowadzącej do szympansa przed ok. 6 milionami lat. Zwrócono uwagę na występowanie haploinsuficjencji, która jest często napotykaną zmianą, gdzie gen produkuje o połowę mniej szczególnego rodzaju białka uniemożliwiając prawidłowe działanie komórki (87).

Około 6 do 5 milionów lat temu, grupa Naczelnych zaczęła regularnie chodzić na kończynach dolnych tworząc nową rodzinę - Hominidae. Współczesne badanie doskonalą naszą znajomość linii hominidów odkrywając nowe skamienieliny. Wśród ostatnich znalezisk jest kandydat na najwcześniejszego hominida, żyjący w Etiopii Ardipithecus ramidus kadabba (sprzed 5,8–5,2 milionów lat) (20). Innym prawdopodobnym hominidem jest Orrorin tugenensis, sprzed 6 milionów lat żyjący w Kenii oraz Sahelanthropus tchadensis, sprzed co najmniej 6 milionów lat z Czadu (33, 114).

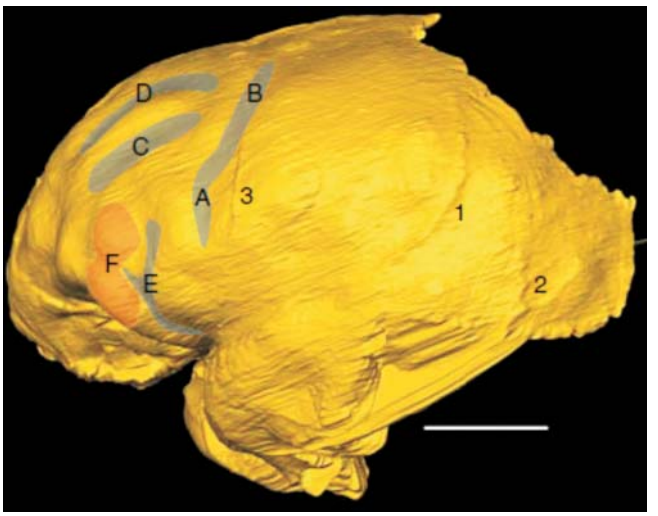
Zrekonstruowany szkielet i wygląd liczącej 4,4 miliona lat kobiety potwierdza, że ludzie nie ewoluowali od starożytnych szympansów. Niedawno odkryte skamieniałości Ardipithecus ramidus (ryc. 1) oferują nowe spojrzenie na biologię gatunku zbliżonego chronologicznie do czasów naszego wspólnego przodka - ludzi i małp. Ardi mógł chodzić wyprostowany ale nie mógł wykonywać współruchów ramionami podczas chodzenia (126, 127). Ardipithecus osiągał wielkość współczesnego szympansa a ustawienie wielkiego palucha stopy wskazuje, że Ardipithecus ramidus kadabba był dwunożny (8, 75, 126). Dwunożność stanowiła wielki postęp ewolucyjny. Uwolniła ręce dla noszenia, pozwoliła na celowe posługiwanie się rękami, robienie i używanie narzędzi a także umożliwiła powstanie artykulacji mowy poprzez zmianę dynamiki klatki piersiowej. Po 2 milionach lat pojawił się hominid Australopithecus afarensis (41, 56, 129). Australopithecus afarensis poprzedzał Australopihecus africanus chociaż żyły w bliskim przedziale czasowym (36, 90).

Rycina 1. *Rekonstrukcja Ardipithecus ramidus żyjącego 3,8-3,4 milionów lat temu, cyt wg 33.*

Uprzednio dokładniej opisano szkielet Australopithecus afarensis liczący 3,2 miliony lat znany jako Lucy, także z Etiopii. Lucy ma wiele wspólnych cech ze współczesnym człowiekiem (58).

Australopithecusy miały podobną wielkość mózgu 350 do 500 ml, bardziej morfologicznie zbliżonego do małpiego z niewielkimi płatami czołowymi (36, 45, 52, 104). A. afarensis był wegetarianinem i żył w grupach społecznych. Nie ma dowodów, że wytwarzał narzędzia (ryc. 2).

Współczesne matki H. sapiens rodzą proporcjonalnie większe dzieci (większy mózg) niż małpy, ok. 6% wagi masy ciała matki u H. sapiens do 3% u szympansów. Jednak nie jest jasne kiedy doszło do rodzenia większych



Rycina 2. *Badanie synchrotronem, z wykorzystaniem promieniowania X, wnętrza czaszki Australopithecus africanus wykazuje konwolucje płatów czołowych. Wymiary oczodołowo - czołowe są podobne do H. sapiens. A - rowek przedczołowy dolny, B - rowek przedczołowy górny, C - dolny rowek czołowy, D - górny rowek czołowy, E - rowek oczodołowo - czołowy, F - zakręt czołowy dolny. 1 - tętnica oponowa środkowa, 2 - tylna gałąź tętnicy oponowej środkowej, 3 - szew wieńcowy. Linia skali - 2 cm. Objętość wnętrza czaszki - 420 ml, cyt wg 26.*

Rycina 3. *Skamieniała czaszka 10-letniego dziecka Taung (Taung Child), mózg wielkości ok. 350 ml, cyt wg 78.*

dzieci w trakcie ewolucji człowieka. Związki pomiędzy mózgiem dorosłego a noworodka u hominida pozwalają na określenie wagi urodzeniowej antropoidów. Oszacowania te uczyniono w oparciu o skamieniałe części ciał żeńskich hominidów. Wykazano, że współczynnik wyrażający masę ciała dziecka/masy ciała matki dość znacznie się zmieniał (infant: mother mass ratios IMMR). U liczącego 4,4-miliona lat Ardipithecus ramidus wskaźnik IMMR był podobny do wskaźnika u małp afrykańskich, wykazując, że niski IMMR należy do prymitywnych cech u hominidów. Z kolei żeńskie postacie Australopithecusa miały znacznie cięższe dzieci w porównaniu z szympansami. Nowo narodzone dzieci Australopithecusa szacowane są na nie mniej niż 5% wagi ciała matki. Mając proporcjonalnie większe dzieci osobniki żeńskie Australopithecusa miały trudności w nadrzewnym trybie życia i prawdopodobnie pojawiła się forma opieki ze strony innych osobników (alloparenting), czyli wcześniej niż dotychczas przewidywano (35).

Gen SRGAP2, odpowiadający za szybszą migrację neuronów, jest jednym z 23 genów u człowieka, które zostały podwojone dwukrotnie najpierw przed 3,4 miliona lat oraz przed 2,4 miliona lat. Ostatnia duplikacja spowodowała szybszą migrację neuronów. W ludzkim genomie znajdują się cztery kopie tego genu (A - D), przy czym kopia SRGAP2D powstała 1 milion lat temu (46).

Wczesne hominidy nie były mięsożerne. Na podstawie badań izotopów węgla w fitolitach znajdujących się w kamieniu nazębnym wykazano, że Australopithecus sediba spożywał pokarmy roślinne, jak liścienie, liście, korę drzew, nasiona, orzechy, trawę, owoce podobnie jak Ardipithecus ramidus (około 4,4 miliona lat temu) i współczesne szympansy (59, 114).

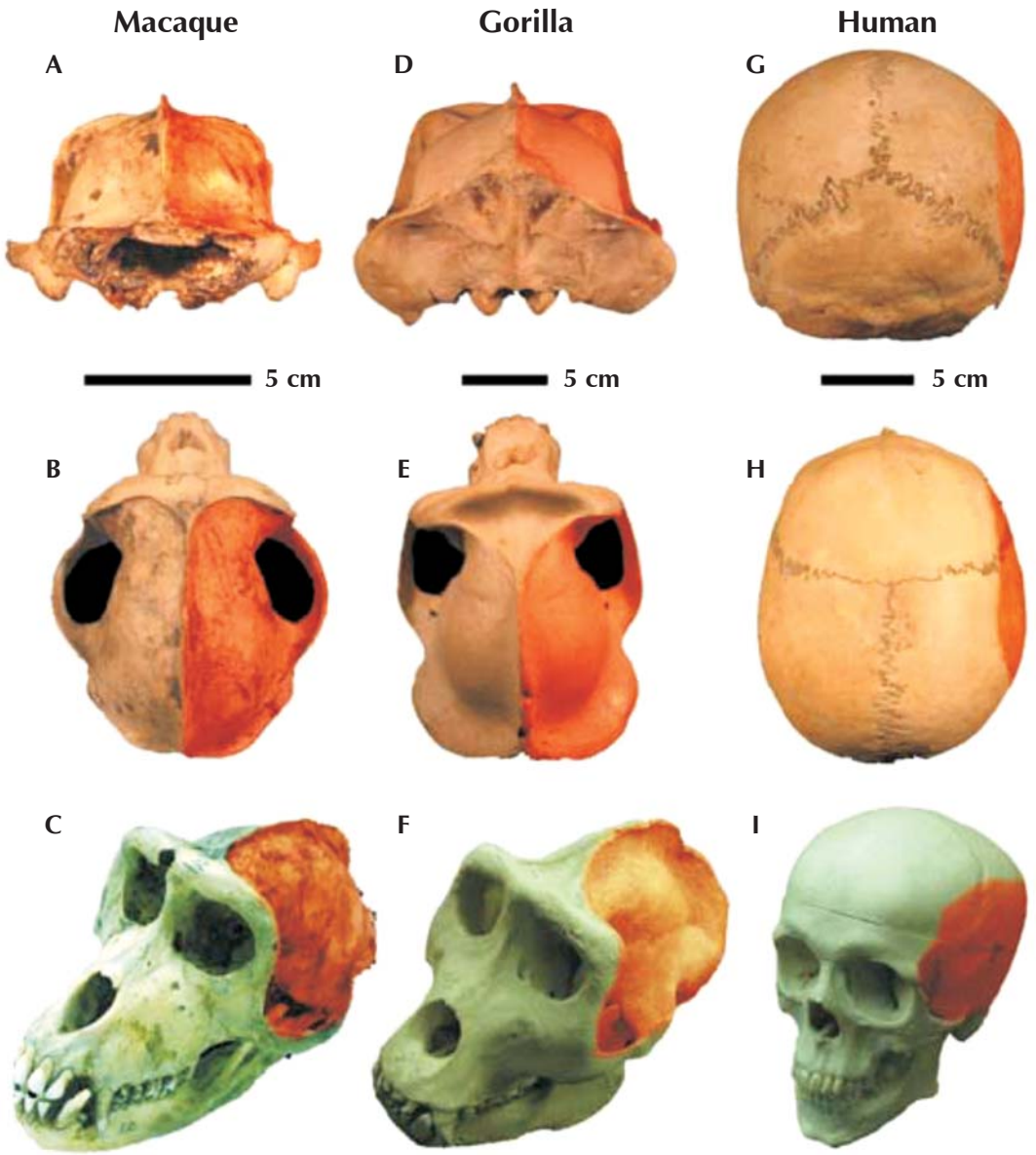
Po upływie od 3,5 do 2,3 miliona lat mózg Australopithecus africanus demonstruje większą objętość, bo prawie 420 ml. Australijski antropolog Raymond Dart (1893-1988) odkrył skamieniałe kości czaszki dziecka A. africanus, w kamieniołomie Taung w Afryce Południowej w 1924 r. Dziecko, odtąd zwane „dzieckiem Taung" (ryc. 3), zostało zabite przez drapieżne zwierzęta. Jego czaszka zawierała ślady obrażeń oczodołów spowodowanych przez duże ptaki (42,78).

To znaczące znalezisko zawiera całą twarz, żuchwę i część mózgoczaszki. Wewnątrzczaszkowe odciski płatów czołowych, skroniowych, ciemieniowych i potylicznych są dobrze widoczne (42). Zmieniający się kształt zębów i szczęk oraz bardziej płaska twarz w porównaniu do A. afarensis wykazują, że A. africanus rozwijał się o krok bliżej do formy ludzkiej. Otwór potyliczny A. africanus jest umiejscowiony na podstawie czaszki, tak jak u wszystkich hominidów. Przed 2,3 do 1,5 miliona lat mózg powiększył się do około 700 ml pozwalając H. habilis wytworzyć proste narzędzia. H. habilis jest uważany za przodka H. erectus oraz jego odmiany - H. ergaster, pochodzącej sprzed 1,8 miliona lat (41, 80).

H. habilis należy do linii praprzodków H. sapiens. Gatunek ten żył równolegle z Australopitekami przez milion lat (od 2,5 do 1,5 miliona lat temu). Pojemność mózgoczaszki dochodziła do 750 ml (lepiej rozwinięty system naczyń krwionośnych zasilających mózg), osiągał 45 kg wagi, 135 cm wzrostu. Posiadał twarzoczaszkę wysunięta do przodu, duże kostne wały nadoczodołowe, rozbudowaną żuchwę, niskie czoło, drobne uzębienie, które było zbliżone morfologicznie do uzębienia H. sapiens. Używał różnych narzędzi (50). Najwcześniejsze dowody wytwarzania narzędzi przez hominidów dotyczą etiopskiej doliny Rift sprzed 2,5 miliona lat. Na narzędzia składały się rozłupane, ostre kamienie, kamienne młoty i kowadła. Znaleziono też rozłupane kości powstałe przy pozyskiwaniu szpiku (85).

Analiza filogenetyczna ASPM (abnormal spindle-like microcephaly) wykazała silną pozytywną selekcję w linii Naczelnych prowadzącej do H. sapiens szczególnie w ostatnich 6 milionach lat ewolucji hominidów, w której ASPM nabywał jedną korzystną zmianę w sekwencji aminokwasów co każde 350000 lat. ASPM reguluje proliferację neuralnych komórek pnia i/lub różnicowanie podczas rozwoju mózgu przez wpływ na wrzeciono mitotyczne (81, 83).

Zmniejszenie wielkości mięśni żwaczy pozwoliło na wzrost objętości mózgu (31). Mutacja przed ok. 2,4 mln lat (ryc. 4) inaktywizująca gen miozyny MYH16 (myosin heavy chain) zmniejszyła masę mięśni żwaczy, ewolucyjny ogranicznik encefalizacji (110).

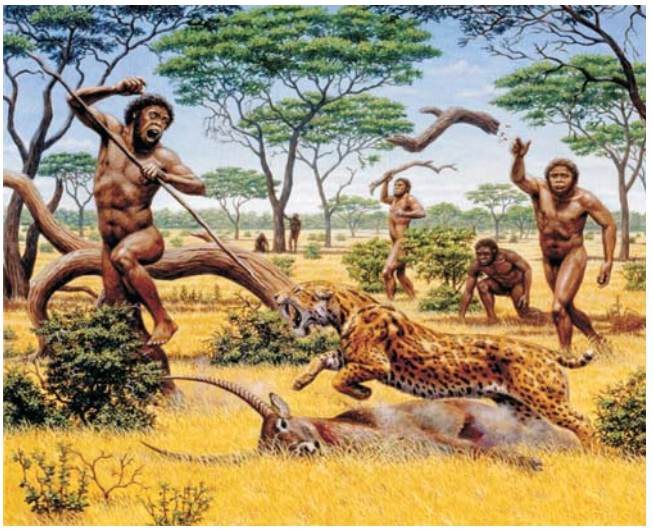


Rycina 4. *Mutacja sprzed ok. 2,4 miliona lat, inaktywizująca gen miozyny MYH16, zmniejszyła masę mięśni żwaczy: A - I widok skośny, górny od potylicy do przodu z uwzględnieniem dołu skroniowego i łuku jarzmowego (zabarwienie czerwone) na podstawie czaszek: A - C czaszka makaka (Macaca fascicularis), D - F goryl (gorilla gorilla), G - I H. sapiens, cyt wg 110.*

Przed 4-3 milionami lat część chromosomu X została skopiowana na chromosom Y i częściowo odwrócona poczynając zmiany typowe dla współczesnego człowieka. Geny PCDHX oraz PCDHY, w tych odcinkach chromosomów X i Y kodują protokadheryny odpowiedzialne za rozwój mózgu człowieka (9, 54, 63, 67).

Skamieniałe szczątki hominidów wykazują, że w okresie 1800000 do 600000 lat pojawiły się zdolności lingwistyczne, które opierały się na nowych połączeniach mózgu z językiem, przeponą, mięśniami klatki piersiowej niezbędnymi do artykułowania mowy. Do formowania złożonej mowy, której substraty anatomiczne są obecne ewolucyjnie u kręgowców (14) niezbędny jest gen FOXP2, którego wariant obecny u człowieka, pojawił się przed oddzieleniem linii H. sapiens od H. neanderthalensis (12, 119).

Rodzaj Homo, do którego należą współcześni ludzie wraz z kilkoma wymarłymi odgałęzieniami najprawdopodobniej wyewoluował przed 3 milionami lat. Odkryte przez Leakey i wsp. skamieniałości kostne pozwalają



Rycina 5. *Współpraca w czasie polowania. Kilku osobników efektywniej poluje niż jeden, czy dwóch. Ilustracja przedstawia polowanie H. ergaster na tygrysa szablastozębnego (Machairodontinae), cyt wg 115.*

na wyprowadzenie dwóch ewolucyjnych rodowodów pochodzących od wczesnych etapów rozwoju H. habilis i H. rudolfensis. Jednak, czy którykolwiek z tych dwóch rodów był przodkiem H. erectus, a nawet człowieka współczesnego, pozostaje niepewne (72).

H. erectus (H. ergaster) - stanowi szczebel ewolucyjny pośredni między Australopitekiem a H. sapiens. Wiążemy z nim początki myślenia świadomego i abstrakcyjnego (29). Żył około 1,8 miliona lat temu, we wsch. Afryce i wsch. Azji (17, 19). Chociaż mózg H. erectus osiągał średnio 1000 ml to są spotykane czaszki z pojemnością od 800 do 1200 ml. Jego wzrost i waga były mocno zbliżone do współczesnych ludzi (73). Miał silnie pochylone czoło, wydatne kostne wały nadoczodołowe, puszka mózgowa była bardzo niska i słabo wysklepiona, twarz silnie prognastyczna, zęby trzonowe i szczęki bardzo masywne, brak bródki, sporadycznie występowała diastema. Cechowała go mniejsza wzajemna agresywność i większa zdolność do współpracy, jednak w ograniczonym zakresie (ryc. 5). Również z H. erectus wiąże się pierwsze celowe używanie ognia (5, 62).

Duplikacja genu jest ważnym źródłem zmian fenotypowych i ewolucji adaptacyjnej. Wykazano, że gen powodujący rozwój kory mózgu (Slit-Robo Rho GTPase-activating protein 2 - SRGAP2) uległ trzykrotnej duplikacji wyłącznie u człowieka. Promotor i pierwsze 9 eksonów SRGAP2 uległo podwojeniu w chromosomie 1q32.1 (SRGAP2A) oraz 1q21.1 (SRGAP2B). Doszło do tego ok. 3,4 miliona lat temu. Dwie duplikacje wystąpiły w późniejszym czasie - SRGAP2B oraz SRGAP2C w chromosomie 1p12) - przed 2,4 miliona lat. Natomiast przed 1 milionem lat doszło do duplikacji w bliższej części chromosomu 1q21.1 (SRGAP2D). Analizy sekwencji i ekspresji wykazują, że SRGAP2C jest najbardziej prawdopodobnym genem do duplikacji i kodowania białek specyficznych dla rozwoju kory mózgu u ludzi. Początków tego należy dopatrywać się przed 3-2 milionami lat w mechanizmie niekompletnej duplikacji tworzącej nową funkcję genu SRGAP2, czyli w okresie odpowiadającym przejściu Australopiteka w rodzaj Homo i rozpoczęciu ekspansji neocortex (34, 54).

Ewolucja kory mózgu zwiększyła zdolność do wytwarzania i posługiwania się prostymi narzędziami. Jednocześnie wytwarzanie narzędzi stymulowało rozwój kory mózgu. Zwiększyły się możliwości poznawcze hominida, z czym wiązała się bogatsza dieta oraz zmniejszenie wielkości przewodu pokarmowego (84). Natomiast wzrost ilości dostępnej energii umożliwił dalszą ekspansję mózgu. W mózgu pojawiły się multimodalne pola kojarzeniowe, dzięki którym mechanizmy neuronalne umożliwiły zastosowanie różnych rozwiązań danego problemu, wzrost motywacji i wybór optymalnego rozwiązania (100, 105, 108). Powstały procesy termoregulacyjne pozwalające na zwiększenie możliwości wytrzymałościowych hominidów, takie jak utrata dużej części owłosienia oraz termoregulacja poprzez pocenie. Było to możliwe już u H. erectus, ale mało prawdopodobne u wcześniejszych hominidów (116).

Utrzymanie złożonych zależności społecznych stało się niezbędne dla polowań w dużych grupach ludzkich oraz dla praktyk oczyszczających od czasów co najmniej H. erectus, czyli 1,9 miliona lat temu. Skłonności do używania technik zmieniających stany świadomości były wykorzystywane przez H. erectus, który przy ognisku mógł śpiewać i wykonywać rytuały mimetyczne przy wtórze uderzeń. Prawdopodobnie był to początek powstania szamanizmu. W tym czasie w mózgu doszło do zwiększenia o 20% mózgowego przepływu krwi w płatach czołowych i potylicznych. Najwcześniejszym dowodem ludzkich zachowań są narzędzia i przybory wykonane z twardych materiałów jak kamienne narzędzia, a rzadziej znajdowane z poroża i kości. Rozwinęła się produkcja kamiennych narzędzi oraz broni, co wymagało odpowiedniego przekształcenia jednego materiału w zamierzony przedmiot (104). Egalitarne zasady panujące wśród pierwszych grup hominidów i prawie monogamiczne związki przyczyniły się do rozwoju inteligencji emocjonalnej, następnie analitycznej i werbalnej, faworyzując powstanie wielu cech ludzkich (16, 128).

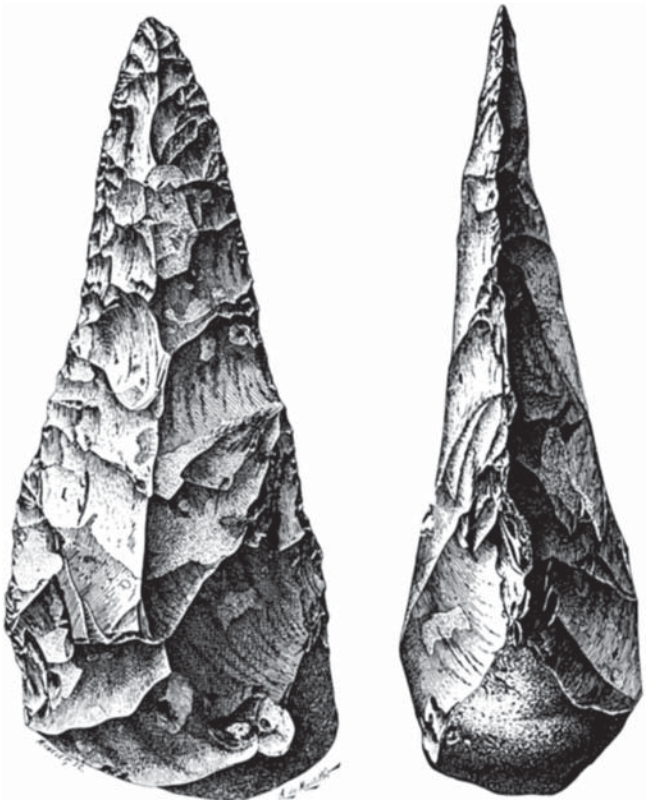
Paleoantropolodzy badający odlewy endokranialne Australopitecusa, H. habilis, H. erectus, Neandertalczyka oraz H. sapiens zauważyli, że prawie wszystkie wykazywały wyraźną asymetrię mózgu. W większości cechą wyróżniającą były dominacje prawego płata czołowego i lewego płata potylicznego. Wzrost złożoności mózgu,

jak to potwierdza użycie narzędzi oraz symbolicznego języka, związane są z asymetrią mózgu. Prawdopodobnie asymetria mózgu i ręczność rozpoczęły się bardzo wcześnie w ludzkiej ewolucji (6, 64, 88).

Powiększenie mózgu jest jednym z aspektów najbardziej charakterystycznych w historii ewolucji człowieka. Duży mózg zwiększa szanse przeżycia (większa inteligencja) ale podnosi też znacznie jego koszt metaboliczny. U H.sapiens 50% rozwoju mózgu dotyczy okresu przed- i około- urodzeniowego oraz 6 miesięcy po urodzeniu dziecka (53). Jednak poród dzieci H. sapiens z dużym mózgiem jest ryzykowny. Co więcej, energia zużywana przez mózg stanowi około 65% całkowitego zużycia przez dziecko a u dorosłego 20-25% chociaż mózg stanowi tylko 2% wagi ciała. Koszty energetyczne ewoluującego mózgu były znaczne umożliwiając ostatecznie 3-krotny wzrost objętości mózgu od Australopitecusa do H. sapiens (97). Navarrete i wsp. uważają, że powiększenie mózgu Homo może być „finansowane" przez redukcję wielkości przewodu pokarmowego. Zmniejszony przewód pokarmowy charakteryzuje Naczelne mające wysoce jakościową dietę. Ponieważ dostęp do znacznej ilości mięsa i innych zasobów nowych pokarmów zwiększył jakość diety przodków człowieka przed ponad 2,5 milionami lat (49). Bogatsza dieta, redukcja mięśni żwaczy (31) i wielkości przewodu pokarmowego hominida (84) oraz użycie ognia pozwoliły na przyspieszenie rozwoju mózgu przed 2-1,5 miliona lat (83). Kości czaszek hominidów wykazują wzrost wielkości mózgu, w czasie ostatnich 2 milionów lat, poza H. floresiensis, którego czaszka się nie powiększyła - nie znamy tego przyczyny. Pomijając H. floresiensis to pozostałe dane wykazują, że 50% wzrost objętości endokranialnej hominidów wystąpił między 800000 a 200000 lat temu (97).

Możemy użyć pojęcia „mózg społeczny", gdyż różne gatunki wykazują zachowania socjalne. Szeroko przyjętym tłumaczeniem tego jest hipoteza „makiawelicznej inteligencji" (machiavellian intelligence) (99, 120). Hipoteza „społecznego mózgu" została zaproponowana dla wyjaśnienia faktu, że Naczelne mają niezwykle duży mózg w porównaniu do wielkości ciała i mózgów innych kręgowców. „Makiaweliczna inteligencja", opisana początkowo u Naczelnych, wskazuje na fakt manipulowania innymi osobnikami w danej grupie socjalnej w taki sposób, że przynosi korzyść dla jednego osobnika a krzywdzi innych. Naczelne wyewoluowały duże mózgi żeby zarządzać niezwykle skomplikowanymi układami społecznymi. Chociaż ta propozycja została uogólniona na wszystkie kręgowce jako wyjaśnienie dla ewolucji mózgu ostatnie analizy sugerują, że hipoteza „społecznego mózgu" przyjmuje różną formę u innych ssaków, ale także u ptaków, odmienną od człekokształtnych małp. U Naczelnych istnieje ilościowy związek pomiędzy wielkością mózgu i wielkością grupy społecznej (wielkość grupy jest monotoniczną funkcją wielkości mózgu), prawdopodobnie z powodu wymagań poznawczych miejscowej społeczności z ograniczoną liczbą osobników przebywających w spójnej grupie (37). U innych ssaków i ptaków jest jedna jakościowa zależność: duże mózgi są związane ze spójnymi grupami, z gatunkami mającymi układ rozrodczy polegający na łączeniu się w pary. Wydaje się, że człekokształtne Naczelne mogły mieć uogólnione procesy wzajemnych powiązań charakterystyczne dla monogamii i innych nie reprodukcyjnych związków, jak np. przyjaźń, dając przez to wzrost ilościowych połączeń neuronalnych w mózgu w danym gatunku (23). Również altruizm wpływa pozytywnie na neurogenezę poprzez kooperację w obrębie grupy. Grupy z większą ilością altruistów bardziej przyczyniają się do ogólnej populacji genowej niż podgrupy z bardziej samolubnymi osobnikami (115).

Nadmiernie duży mózg nie tylko konsumuje więcej energii ale też wymaga jej dostarczenia. Ostatnie odkrycie hominida H. floresiensis o małym mózgu, na indonezyjskiej wyspie Flores podnosi kwestię wielkości mózgu. H. floresiensis ma mózg 2,5-4,6 razy większy niż jest to oczekiwane dla „przeciętnego" ssaka o równoważnej masie ciała podczas gdy wartość dla H. erectus wynosi 3,3-4,4 razy sugerując, że ich względna wielkość mózgu może być podobna. Jakakolwiek redukcja wielkości mózgu, która wystąpiła, mogła być spowodowana zmniejszeniem zapotrzebowania na procesy neuralne oraz coraz większą presją na wydatki energetyczne. Możliwość wystąpienia redukcji sugeruje, że H. floresiensis mógł nie być zdolny do złożonych zachowań obserwowanych u współczesnych ludzi. Jednakże dowody archeologiczne wskazują, że był zdolny używać narzędzia i rozniecać ogień. Odkrycie H. floresiensis podkreśla, że zależności pomiędzy wielkością mózgu a złożonością zachowań pozostają niewyjaśnione. Wielkość mózgu dotyczy ilości neuronów w mózgu oraz ilości i złożoności obwodów neuralnych. Większa liczba neuronów pozwala na lepsze działanie zmysłów i kontrolę ruchową, ale może być związana ze złożonością zachowań. Jednakże bezwzględna wielkość mózgu nie wydaje się być istotna tak, jak wielkość względna w określaniu złożoności zachowań. Względna wielkość mózgu jest związana z metabolizmem spoczynkowym. Dostęp i zużycie energii wyznaczają limity zarówno na całkowitą liczbę neuronów oraz zakres ich aktywności. Zarówno w mózgach szczura jak i człowieka tylko niewielka część neuronów jest aktywna w określonym czasie ze względu na wysoki koszt energetyczny transdukcji sygnałów. Zależność między ilością neuronów, ich aktywnością i zużyciem energii może być kluczowa dla zrozumienia połączeń między względną wagą mózgu a złożonością zachowań.



Rycina 6. *Kamienne „siekiery" z Saint-Acheul we Francji. Wysokość „siekiery" wynosi 20 cm. cyt wg 104.*

Jednak nadal zagadka niewielkiego mózgu H. floresiensis pozostaje niewyjaśniona (21, 82).

Pierwszym dowodem wytwarzania narzędzi są kamienne płytki sprzed 2,5 miliona lat oraz prawdopodobnie sprzed 2,3 miliona lat. Proste w formie, narzędzia okresu Oldowan („Oldowan industry") są kamieniami wielkości ręki, z których odłupano kawałki jednego z brzegów. Chociaż prymitywne to jednak pozwoliły H. habilis pracować bardziej efektywnie i zwiększyć wartość kaloryczną diety co promowało dalszą ekspansję mózgu. Gdy mózg uległ powiększeniu do 850 ml u H. erectus (1,8 do 0,5 miliona lat temu), ich zestawy narzędzi w kulturach Acheulian oraz Oldowan (powstałych około 1,8 miliona lat temu i współistniejące ze starszymi - Oldowan sprzed 2,4 miliona lat) - są dowodem powoli wzrastającej inteligencji (ryc. 6).

Ostre, liczne narzędzia kamienne różnych kształtów wykorzystywano jako siekierki, skrobaczki, toporki rzeźnickie, a także jako noże. Narzędzia wykazują, że H. erectus mógł wybrać właściwy materiał, wytworzyć uprzednio wymyślony kształt z odpowiednio utrzymanym kątem, kierować ruchami uderzającego ramienia i ręki wytwarzając ostre narzędzia. Umiejętność wytwarzania narzędzi dała H. erectus zdolność do zabijania innych dużych zwierząt. Ważne było wysokokaloryczne pożywienie, jak orzechy i korzenie bulwiaste, jednak H. erectus wzbogacił swoją dietę przez polowanie. Mając więcej mięsa w diecie był zdolny do podróżowania poza źródła żywności roślinnej i zaczęła się niezwykła diaspora (76).

H. erectus wytwarzając narzędzia powodował zwiększenie objętości mózgu (112). Mózg o średniej objętości 1000 ml (występują okazy z pojemnością czaszki od 800 do 1200 ml),osiągał wielkość zbliżoną do współczesnych ludzi. Miał silnie pochylone czoło, wydatne kostne wały nadczołowe jednak z bardzo niską puszką mózgową i silnie prognostyczną twarzą, zęby trzonowe i szczęki bardzo masywne, brak bródki, sporadyczne występowanie diastemy. Jako pierwszy hominid używał ogień w sposób zamierzony i świadomy. Pokarm H. erectus składał się z ryb i mięsa dzikich zwierząt lądowych. Zawierał zrównoważoną ilość kwasów omega-3 i omega-6, bardzo małą nasyconych kwasów tłuszczowych oraz zielone części roślin (z zielonymi liśćmi), w których była duża zawartość witamin E, C i innych antyoksydantów. Dostęp do nienasyconych kwasów tłuszczowych umożliwił ewolucję pojemności mózgu. W tamtym okresie ukształtował się prawie ostatecznie profil genetyczny człowieka oraz zawartość kwasów tłuszczowych, głównie nienasyconych, w mózgu. Należą do nich kwasy 20 oraz 22 węglowe: kwas arachidonowy (ARA, omega 6) i kwas dokozaheksaenowy (DHA – 30% lipidów omega 3) a DHA jest głównym składnikiem obecnie występujących receptorów w systemie transmisji nerwowej. Struktura pierwszorzędowa DHA (22:6 ω-3) jest następująca: C-C-C=C-C-C=C-C-C=C-C-C=C-C-C=C-C-C-COOH (30, 76).

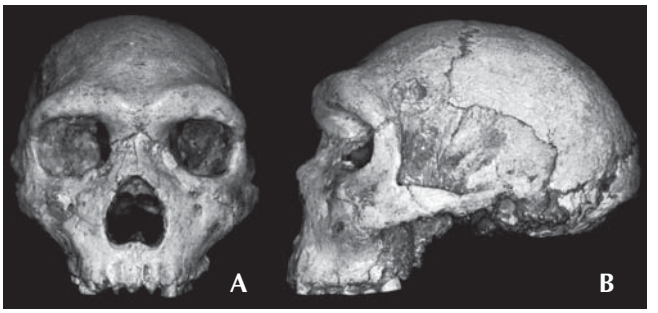
Poczynając od wschodniej Afryki, a następnie poprzez jej południe i północ, aby ostatecznie osiągnąć Azję (aż do Pekinu), Indonezję i Europę uważa się, że H. ergaster (przodek H. erectus) był hominidem, który opuścił Afrykę i później ewoluował do H. erectus. Jego mózg umożliwił przeżycie zmian klimatycznych oraz środowiskowych, do których dawniejszy hominid nie mógłby się zaadoptować. ślady H. antecessor w Europie dotyczą hiszpańskiej jaskini 3, del Elefante, Atapuerca, z wczesnego Plejstocenu około 1,2–1,1 miliona lat, co ustalono w oparciu o badania paleomagnetyczne, biostratygraficzne oraz izotopowe (3, 25).

W Hiszpanii, również w Atapuerca, w jaskini „La Sima de los Huesos" odkryto liczące od 1 miliona do 800000 lat skamieniałości podobne do przodków H. erectus, ale z wydatnymi łukami brwiowymi i nosami, bez podbródka, co wskazuje, że adoptowali się oni do chłodniejszego klimatu. Jaskinia La Sima może być też miejscem pochówku sugerując zainteresowanie dla śmierci a zatem istnienie samoświadomości i rozwoju kultury (57).

Późno przybyły do Europy H. erectus, został nazwany imieniem H. antecessor. Potrafił on wytwarzać siekierki,

noże, groty. Znajdujące się tam zwierzęce kości, wliczając nosorożce (o wadze 1,5 tony), hipopotamy, konie, wykazują nacięcia kostne w wyniku użycia kamiennych narzędzi, co jest wystarczającym dowodem zdolności polowania na duże zwierzęta i zastawiania pułapek. Przeżycie w tym chłodnym klimacie sugeruje, że ci hominidzi wytwarzali odzież ze zwierzęcych futer. Nazwany H. heidelbergensis, od czaszki znalezionej niedaleko Heidelbergu (ryc. 7), osobnicy ci ewoluowali przed około 800000 lat - 600000 lat, zamieszkując głównie Afrykę południową. Aby osiągnąć taki stan rozwoju potrzebna była komunikacja i współdziałanie społeczne. Biorąc to wszystko pod uwagę widzimy, że hominidzi zbliżają się do człowieka. Mózg H. heidelbergensis był większy niż mózg H. erectus (98). Długość życia H. heidelbergensis wynosiła 30 lat (49).

Pomiędzy 250000 a 200000 lat temu, nowy hominid ewoluował w Afryce do H. sapiens, który osiągnął Europę przed około 40000 lat, gdzie został odkryty jako człowiek z Cro-Magnon. Przybyły do Europy Kromaniończyk, podgatunek uważany za anatomicznie identycznego z człowiekiem współczesnym wyodrębnił się obok gatunku neandertalskiego w Afryce. Do Europy przybył około 43000 lat temu, w czasach ostatniego zlodowacenia zwanego bałtyckim. Odkryty został w grocie Abri de Cro-Magnon, Francja. Jego mózg cechowała znaczna wielkość a sylwetka bardziej przypominała człowieka współczesnego aniżeli Neandertalczyka. Wśród różnic morfologicznych w porównaniu z Kromaniończykiem, Neandertalczycy mieli szerszy tułów, krępą sylwetkę, szerokie biodra i krótsze nogi (27). Największa grupa szkieletów, w ilości 32, H. heidelbergensis została odkryta w hiszpańskiej jaskini Sima de los Huesos w Atapuerca. H. heidelbergensis prawdopodobnie był praprzodkiem Neandertalczyka (57), do którego ewoluował H. antecesor. Po około 10000 lat od jego przybycia do Europy, Neandertalczyk nagle zniknął. Mogło to być spowodowane rywalizacją o żywność lub walką z H. sapiens. Wg jednego z poglądów Neandertalczyk zniknął bo rozmnażał się z H. sapiens (39, 124). Zgodnie z tym poglądem H. sapiens zajął miejsce Neandertalczyka. Przed ok. 230000 laty rozdzieliły się linie Neandertalczyka i H. sapiens, co potwierdza obecność u obu tych gatunków tej samej mutacji w genie FOXP2. Doprowadziła ona do lepszej wokalizacji i umożliwiła powstanie gramatyki. Sugeruje to, że nasz wspólny przodek miał zaawansowany system komunikowania się (38). O rozdziale linii H. sapiens i Neandertalczyka świadczą mitochondrialne haplotypy DNA, które uległy zmianie właśnie w tym czasie. Po drugie, skamieniełiny klasyfikowane jako „anatomicznie współczesne" pojawiły się w Afryce przed 200000 lat. Po trzecie - są morfologicznie różne od wykopalisk je poprzedzających (55, 123).



Rycina 7. *Czaszka H. heidelbergensis, zwanego „archaicznym H. sapiens", sprzed 700000 lat odkryta w jaskini obok miasta Thessaloníki w Grecji, A - widok przednio-tylny, B - boczny; cyt wg 57.*

Neandertalczyk dzielił z H. sapiens 99,84% genów. Objętość mózgu Neandertalczyka wynosiła 1500 ml, polował na duże ssaki (mamuty). Analizując ich kamienne narzędzia można wykazać, że poruszali się na ograniczonym obszarze, ok. 1000 km^2. Uczyli się poprzez obserwację i naśladownictwo. Ich innowacyjność była niewielka i ograniczyła się do kamiennych grotów do włóczni. Dowodzi to ich ograniczonej pamięci roboczej. Neandertalczycy prowadzili życie w małych grupach, do 10 osób. W ich diecie przeważało mięso (13). Podczas polowania łączyli się w większe zespoły, ale na krótki okres. Wchodzili w związki małżeńskie w obrębie swojej grupy. Ciała swoich zmarłych chronili obkładając je kamieniami lub zakopując w płytkich rowach, co wskazuje na interakcje społeczne oraz prowadzenie życia rodzinnego. Cechowali się dużą urazowością (18). Najdłuższy okres przeżycia sięgał 40 lat. Nie posiadali zdolności poznawczych pozwalających im na komunikację z obcymi. Obecnie uważamy, że Neandertalczycy posługiwali się własnym językiem z pewnymi czynnikami syntaktycznymi (tworzenie zdań), gdyż niektóre sposoby postępowania podczas polowania czy tworzenia narzędzi byłyby, bez użycia języka, trudne do przeprowadzenia. Świadczy o tym dobrze rozwinięty ośrodek ruchowy mowy oraz obecność genu FOXP2, niezbędnego do wytwarzania mowy (38). Mieli różne rodzaje osobowości. Rozwinęli takie cechy jak empatia, sympatia, ale byli dogmatyczni i ksenofobiczni. Nie potrafili współpracować z członkami innych grup oraz obcymi, gdyż tylko w ograniczonym zakresie posługiwali się symbolami (10, 24, 119, 131). Istnieje możliwość krzyżowania się H. sapiens z Neandertalczykiem, jako że w genomie współczesnego człowieka jest od 1% do 4% jego genów (124).

Neandertalczykom nie były obce praktyki religijno - magiczne i wiara w życie pozagrobowe. Szczątki spoczywały w grobie nakrytym czerwoną ochrą. Wraz z ciałem chowano narzędzia, kwiaty, jajka i mięso. W Rosji siedziby Neandertalczyków odkryto niedaleko Uralu w Byzovaya

Rycina 8. *Malowana biżuteria wykonana z muszli przez Neandertalczyka przed 40000 lat, pochodząca z hiszpańskiej jaskini Antón, cyt wg 11.*

oraz w syberyjskiej jaskini Denisova (nazwano go H. denisovian). Badanie radiowęglowe kości i ziaren wskazują, że Neandertalczycy mieszkali tam 34000 do 31000 lat temu (109). Wytwarzali kamienne narzędzia poprzez odłupanie ich części (płatków kamiennych) (1).

Wytwarzane przez nich ozdoby, jak muszle malowane ochrą, pochodzące z Hiszpanii datowane są na 50000 do 45000 lat temu, czyli wcześniej niż człowiek współczesny pojawił się w Europie (13).

Neandertalczycy perforowali muszle, niektóre malowali, co sugeruje ekspresję artystyczną, ale też posługiwanie się symbolami (ryc. 8). Oznaczenia radiowęglowe z jaskini Aviones, płd. Hiszpania, wykazują, że Neandertalczycy zamieszkiwali w niej między 45000 a 50000 lat temu, czyli przed przybyciem współczesnego człowieka między 37000 a 43000 lat temu (11, 122).

Na podstawie badań mtDNA, wiemy że oddzielenie linii człowieka współczesnego od Neandertalczyka nastąpiło w czasie ok. 246000 lat temu (87).

Początki myślenia abstrakcyjnego sięgają czasów H. erectus, a więc świadomego posługiwania się ogniem i prawdopodobnego rozwoju szamanizmu (104).

Na pojawienie się myślenia abstrakcyjnego u człowieka wskazuje rozwój sztuki, a szczególnie malarstwa jaskiniowego (86, 117). Paleolityczna sztuka malarstwa jaskiniowego oraz rzeźbiarstwa stanowi wyjątkowe dowody wczesno - ludzkiego zachowania symbolicznego. Początki sięgają do okresu 40800 do 356000 lat temu w Europie (91).

Sztuka malarstwa jaskiniowego była znakiem wczesnej działalności współczesnego człowieka w Europie. Nie można wykluczyć współuczestnictwa Neandertalczyków.

Rycina 9. *Nosorożce - rysunek sprzed 30 000 lat w jaskini Chauvet, Vallon-Pont-d'Arc, Francja, cyt wg 118.*

Rycina 10. *Hiszpańska jaskinia El Castillo (Cave El Castillo), brzegi rzeki Pas, zawiera 100 rysunków wykonanych przed 22600 lat, cyt wg 91.*

Badania radiowęglowe potwierdzają, że malowidła należące do sztuki prehistorycznej w jaskini Chauvet, Jura Szwabska, mogą pochodzić sprzed 40 - 28000 lat (102). Przykładem malarstwa paleolitycznego odkrytego dotychczas tylko w Europie są rysunki z jaskiń na terenach Hiszpanii i Francji (ryc. 9 i 10).

Największa ilość malowideł znajduje się hiszpańskiej jaskini El Castillo (ryc. 10). We francuskiej jaskini Lascaux (15) obraz powstały przed 17000 lat pokazuje figurę człowieka ubierającego maskę ptaka obok upolowanego bizona. Malowidło sugeruje dobrze rozwiniętą zdolność opowiadania i abstrakcyjnego myślenia. Wiele wymalowanych bizonów na ścianie i powale jaskini Altamira w Hiszpanii sprzed 12000 lat pokazuje artystyczny kunszt z zastosowaniem kolorów. Mózgi tych artystów H. sapiens

były utworzone z przeszło 100 miliardów neuronów ale łączące je sieci neuronalne podlegały procesom tworzenia i przekształceń na podstawie doświadczeń osobistych i społecznych (70, 103, 108).

Znamy 200 czaszek hominidów pochodzących z okresu sprzed 6 milionów lat do końca plejstocenu (10000 lat). Przyjmuje się, że wzrost mózgu hominidów w ostatnich kilku milionach lat był prostym wynikiem wzrostu wielkości ciał, w Holocenie (szczególnie ostatnie 5000 lat) mózg ludzki zmniejszył się o ok. 10% (100 do 150 ml) kiedy złożone kultury się rozwijały. Postępował układ zależności neurohormonalnych regulujących emocje oraz zachowania, również seksualne. Bardzo ważnym było zmniejszenie zachowań agresywnych skierowanych przeciw członkom własnej grupy oraz tworzenie więzi między osobnikami żeńskimi i męskimi ułatwiających opiekę, a także wychowywanie dzieci. Więzi te ułatwiały edukację rodzinną potomstwa (104).

Działania umysłu takie jak myślenie i świadomość są produktami wysoko zorganizowanego ludzkiego mózgu, jego złożoności i plastyczności wraz z ośrodkami przetwarzania różnych rodzajów informacji zmysłowych, centrami koordynacji ruchów gałek ocznych, twarzy, ust, języka, kończyn, zorganizowanych w topograficzne mapy. Dobrze rozwinięte, wielomodalne pola kojarzeniowe mózgu wybierają i łączą wewnątrzmózgowe sygnały w pozornie spoiste postrzeganie, czego przykładem jest widzenie.

Sieci neuronalne generując rozwiązania behawioralne, które precyzyjnie dostosowują do specyficznych warunków środowiskowych, potrzeb bioenergetycznych, doświadczenia osobistego. Znamienna jest duża kora mózgu, jako cecha wyróżniająca H. sapiens od innych Naczelnych (62, 68, 73, 95, 108). Zmiany anatomiczne powstawały na bazie zmian genetycznych, z których niektóre zostały poznane (124). Należą do nich okolice przyspieszające rozwój człowieka HAR1 (human accelerated regions) obejmujące ekspresję nowych genów RNA (novel RNA gene) co jest szczególnie wyrażone w neuronach Cajal - Retzius rozwijających się się w neocortex ludzkiego mózgu w czasie od 7 do 19 tygodni życia płodowego. Są one niezbędne dla tworzenia i migracji neuronów (93).

Geny MCPH (microcephalin MCPH1) oraz ASPM zmieniające się w ewolucji antropoidów są zmutowanymi genami pierwotnej mikrocefalii, ludzkim zaburzeniu rozwoju układu nerwowego. W tych „atawistycznych" warunkach wielkość mózgu ulega zmniejszeniu do rozmiarów spotykanych u wczesnych hominidów. Zatem geny te ewoluowały adaptacyjnie ze wzrostem wielkości mózgu. Wykazano, że te obydwa geny podlegały pozytywnej selekcji podczas ewolucji wielkich małp (119). Gen ASPM jest specyficznym regulatorem wielkości mózgu i jego ewolucja w linii prowadzącej do H. sapiens odbywała się dzięki silnej pozytywnej selekcji (71).

Uważa się, że postęp kulturowy wyrażony budowaniem pierwszych siedzib kamiennych, być może ośrodków kultu w Anatolii, związany jest z pozytywną mutacją alleli ASPM sprzed ok. 10000 lat. Wykazano, że ostatni wariant genetyczny ASPM u człowieka pojawił się ok. 5800 lat temu, osiągając wysoką częstotliwość występowania dzięki pozytywnej selekcji. Sugeruje to, że mózg człowieka nadal podlega szybkiej adaptacyjnej ewolucji (40).

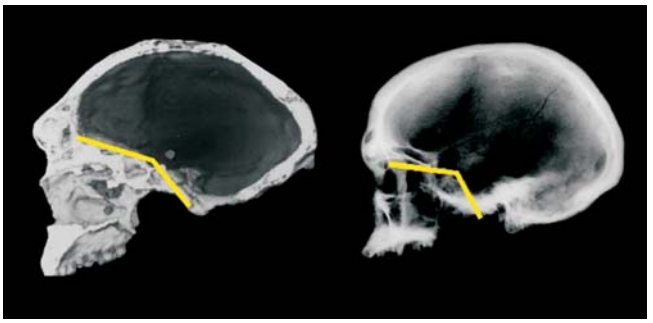
Ludzki mózg, a szczególnie kora i objętość mózgu, uległy znacznemu wzrostowi w przebiegu ewolucji Naczelnych. Jednak mechanizmy molekularne, które spowodowały tę ekspansję nie są dokładnie poznane. Są one badane na podstawie analizy mutacji genów prowadzących do defektów w rozwoju mózgu. Wśród tych defektów jest zespół pierwotnej ludzkiej mikrocefalii MCPH (autosomal recessive primary microcephaly) będący autosomalnym recesywnym zaburzeniem, w którym mózg nie osiąga normalnego wzrostu ale też występuje opóźnienie umysłowe. Osobnicy dotknięci tym zespołem mają znaczną redukcję wielkości mózgu, chociaż istota szara jest względnie dobrze zachowana, bez większych nieprawidłowości w architekturze korowej. Co więcej nie ma rozpoznawalnych nieprawidłowości w innych narządach poza centralnym układem nerwowym (CUN). Najczęstszą przyczyną MCPH są mutacje genu ASPM (abnormal spindle like microcephal). Gen ASPM koduje sekwencję 10434 - par zasad nukleozydów z 28 eksonami oraz rozpiętości 65 kb (x1000 par zasad, czyli kb) na chromosomie 1q31. Mutacje w genie ASPM powodują zatrzymanie podziału neuroblastów w metafazie, prowadząc do osłabienia rozwoju CUN. W mózgu myszy gen ASPM jest specyficznie aktywny w miejscach neurogenezy. Większa ekspresja w embrionalnym mózgu była w strefie przykomorowej będącej miejscem mózgowej korowej neurogenezy.

Gen ASPM odgrywa podstawową rolę w ewolucji CUN. Gen ASPM podlegał pozytywnej selekcji u hominidów (81, 95).

U antropoidów liczebność grupy społecznej wzrasta ze wzrostem względnej objętości neocortex (obliczana jako stosunek objętości neocortex do objętości pozostałej części mózgu) (37).

Antropoidy mają inaczej sformowaną podstawę czaszki w porównaniu do współczesnych ludzi (ryc. 11). U współczesnego H. sapiens jedną z najbardziej wyraźnych cech jest rozszerzenie i zaokrąglenie sklepienia czaszki, związane ze wzrostem objętości mózgu (113).

Dwunożne chodzenie spowodowało względne przemieszczenie foramen magnum bardziej ku przodowi z umiejscowieniem pod mózgoczaszką i skierowaniem



Rycina 11. *Radiogramy przeglądowe wykazują różnice kształtu podstawy czaszki ewoluującego rodzaju Homo: ostrzejsze zagięcie podstawy czaszki u współczesnego człowieka w porównaniu do hominida, cyt wg 74.*

w dół. Przeciwnie jest u większości małp - foramen magnum umiejscowiony jest z tyłu czaszki i skierowany ku tyłowi. Względne położenie foramen magnum u ludzi ułatwia utrzymanie równowagi w pozycji wyprostnej oraz chodzenie i bieg. Zgięcie podstawy czaszki wynika z kierunku zorientowania twarzy i skrócenia pozapodniebiennej przestrzeni gardłowej.

Cofnięcie twarzy i jej niezwykłe spłaszczenie wynika z umieszczenia pod przednią częścią mózgoczaszki (66, 79).

H. sapiens zaczął nosić odzież o czym świadczy pojawienie się wszy odzieżowej. Głowowa wesz ludzka (Pediculus humanus capitis) oraz wesz odzieżowa (P. humanus corporis) różnią się swoim siedliskiem. Wesz głowowa żyje wyłącznie na skalpie a odzieżowa w ubraniu. Badania mt (mitochondrialnego) DNA oraz jądrowego DNA wszy wykazały, że wesz odzieżowa wyłoniła się ok. 72000 ± 42000 lat temu (69).

Wysokie wczesne poporodowe wskaźniki wzrostu mózgu Neandertalczyków i AMHS (anatomically modern Homo sapiens) w porównaniu z szympansami oznaczają 2- krotny wzrost objętości mózgu w pierwszym roku życia, mogący być cechą naszych przodków, jak H. erectus (60). Początków wzorców „nowoczesnych" ludzko- podobnych mózgów należy szukać względnie wcześnie w rozwoju gatunku Homo. Od urodzenia do dorosłości współczynnik rozwoju ludzkiego mózgu wynosi 3,3 w porównaniu do 2,5 u szympansa (94).

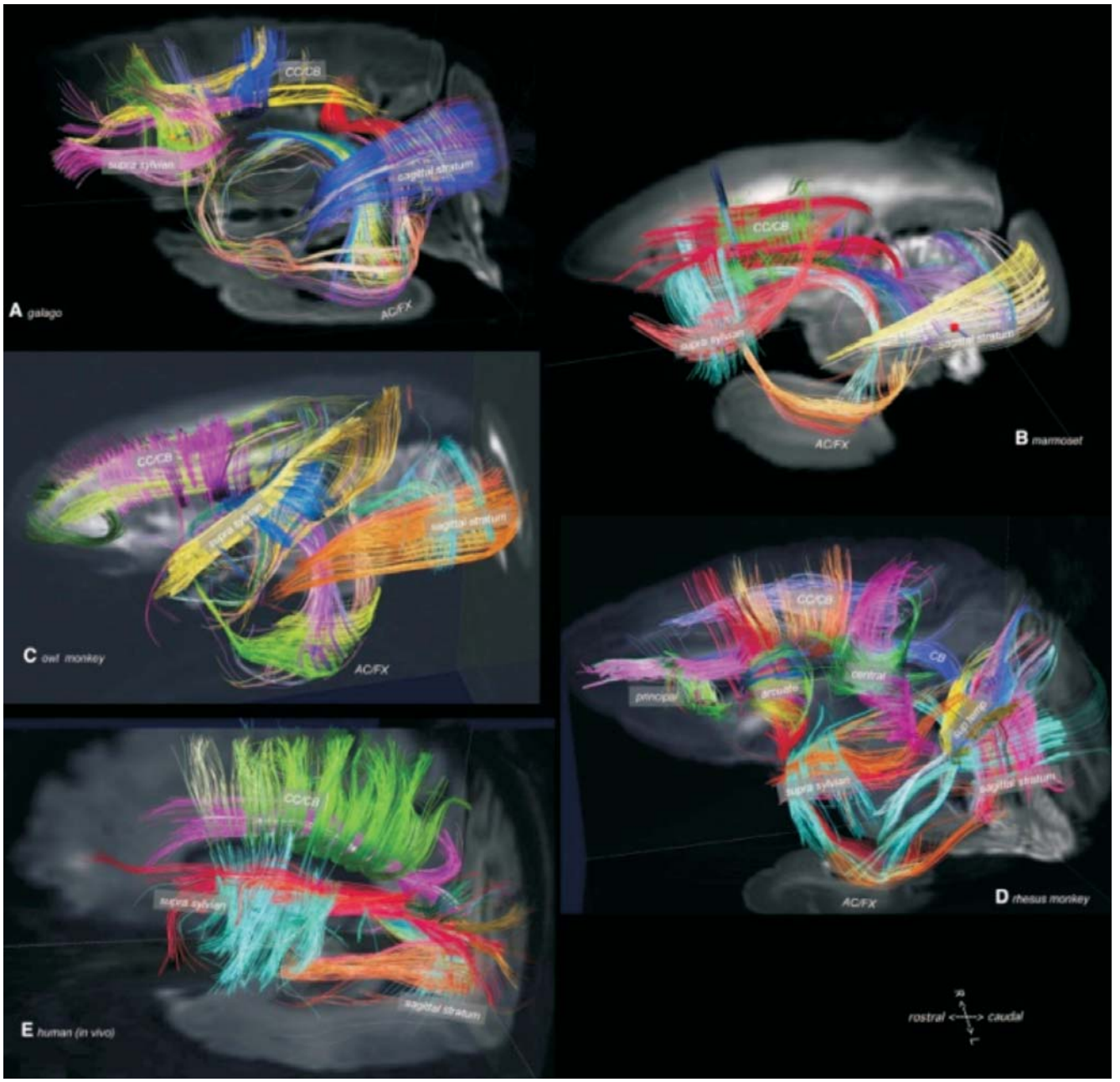
Objętość móżdżku zmieniała się znacząco względem objętości mózgu u ssaków, a szczególnie u Naczelnych. Znaczne zmiany diachroniczne spotykamy wśród rodzaju Homo (53). U Australopiteków i wczesnych członków rodziny Homo, półkule móżdżku były większe w odniesieniu do innych hominidów. Trend ten utrzymywał się w Plejstocenie tj od 2580000 do 11700 lat wliczając Neandertalczyka i Kromaniończyka, którzy mieli największe półkule mózgu względem objętości móżdżku u Naczelnych, wraz z wczesnymi ludźmi. U ludzi wzorzec ten ulega odwróceniu - móżdżek jest mniejszy w porównaniu do reszty mózgu. Móżdżek i półkule mózgu ewoluowały wzajemnie. Rozwój móżdżku, który nastąpił ok. 12000 lat temu może dowodzić jego większej wydolności (w tym postępu automatyzmu mowy) i wzrastającej umiejętności do radzenia sobie ze środowiskiem, warunkami socjalno - kulturowymi (122).

Ludzką ewolucję charakteryzuje szybka ekspansja wielkości mózgu i wzrost zdolności poznawczych, prowadzący do pojawienia się unikalnych i kompleksowych umiejętności poznawczych. Zmiany te są związane ze zmianami metabolizmu mózgowego, szczególnie ze wzrostem zapotrzebowania energetycznego. U człowieka mózg zużywa 20% całkowitej energii ciała, w porównaniu do 11-13% u małp i 8% - 2% u innych rodzajów kręgowców, w tym ssaków, gadów, płazów, ryb, ptaków (44). Czaszka „anatomicznie współczesnego" H. sapiens z Holocenu i Górnego Plejstocenu różni się od innych rodzajów Homo, w tym Neandertalczyka tylko kilkoma cechami. Są to okrągły kształt głowy, pionowe czoło, mniejszy łuk brwiowy, twarzoczaszka poniżej przedniego dołu czaszki (65, 74, 129).

Wzrost zapotrzebowania energetycznego wynikał ze zwiększonej ekspresji genów zaangażowanych w metabolizm mózgu i działanie neuronów. Zmiany te są korzystne ewolucyjnie jak wykazano na podstawie pozytywnej selekcji aminokwasów tworzących białka w mitochondrialnym łańcuchu oddechowym zarówno u małp człekokształtnych jak i u ludzi. Na poziomie histologicznym, mózg człowieka posiada znacznie większą gęstość komórek glejowych w stosunku do neuronów w korze przedczołowej niż to jest u małp, co jest pośrednim dowodem zwiększonego zapotrzebowania energetycznego.

Badanio różnice metaboliczne między mózgami człowieka, szympansa i makaka w różnym wieku w dwóch czynnościowo i ewolucyjnie odrębnych okolicach: zakręt czołowy górny kory przedczołowej (superior frontal gyrus of the prefrontal cortex PFC) oraz boczna część kory móżdżku. PFC jest częścią mózgu, która pojawiła się niedawno podczas ewolucji Naczelnych. Jest ona zaangażowana w złożone czynności asocjacyjne jak rozumowanie, planowanie, zachowania społeczne, inteligencja. Stwierdzono, że u człowieka PFC podlegała większej ekspansji ewolucyjnej na poziomie anatomicznym aniżeli boczna część kory móżdżku (32, 125).

U człowieka, szympansa, makaka porównano dwa geny kodujące transportery glukozy do mózgu i do mięśni. U człowieka wykazują mutację SLC2A1, SLC2A4, o charakterze pozytywnej selekcji, umożliwiające większy dostęp glukozy (więcej transporterów) do mózgu, niż do mięśni. Gen AMY1 uległ duplikacji przed 100000 lat zwiększając produkcję amylazy w ślinie człowieka, co



Rycina 12. *Homologiczne sieci neuronalnych połączeń mózgowych istoty białej na podstawie dyfuzyjnego MRI u: A galago senegalski, B pazurczatka, C małpa sowia, D rhesus, E H. sapiens, cyt wg 121.*

może wiązać się z powstaniem kultury rolnej. Jednak przyjmuje się późniejszy okres (2, 43).

Na rozwój ewolucyjny mózgu człowieka wpłynęło również udomowienie licznych zwierząt oraz wprowadzenie rolnictwa. Wynalazek ceramiki spowodował zasadnicze zmiany w ludzkich praktykach kulinarnych ze zmianą stosowanej diety oraz społecznych i symbolicznych zachowań. Świadczą o tym wczesne wyroby garncarskie odkryte w jaskini Xianrendong, w prowincji Jiangxi w Chinach. Badania radiowęglowe szacują ich wiek na 22000 do 21000 lat. Być może naczynia te służyły do gotowania jedzenia. Odkrycie to wskazuje, że garncarstwo mogło powstać co najmniej 10 tysiącleci przed rolnictwem (130).

Jednym z obszarów szczególnie interesujących w ewolucji człowieka jest kora przedczołowa odpowiedzialna za planowanie, pamięć roboczą, ośrodek ruchowy mowy, zachowania symboliczne, więzy społeczne. Porównawcze analizy wykazują znacznie większą korę przedczołową u H. sapiens w porównaniu z szympansem,

gorylem, gibbonem, makakiem i innymi Naczelnymi (107). Badania porównawcze struktury sieci dróg mózgowych wykonane dyfuzyjnym MRI (magnetic resonance imagination) demonstrują istnienie logicznych połączeń stanowiących o mapowaniu mózgu (ryc. 12). Wskazuje to na istnienie prostych ram oraz naturalnego układu współrzędnych architektury mózgu, dróg i połączeń istoty białej (121). Różnica nukleotydów u człowieka i szympansa jest niewielka. Porównanie wczesnych genomów techniką hybrydyzacji DNA(spontanicznego łączenia się komplementarnych nici DNA) wykazało różnice na poziomie 1-2%. Jednakże w zakresie proteomów, które są głównie odpowiedzialne za różnice fenotypowe wykazano, że 80% białek jest różnych pomiędzy tymi dwoma gatunkami (51).

Ewolucja mózgu H. sapiens nie jest procesem zakończonym. Postępuje nadal i chociaż nie polega na zwiększeniu jego objętości to możemy przypuścić, że dotyczy tworzenia nowych jakościowych i ilościowych połączeń neuronalnych a także, dotychczas nam nie znanych, rodzajów komórek glejowych lub kształtów neuronów obdarzonych niezwykłymi cechami pozwalającymi na zwiększenie ich pobudliwości, możliwości połączeń czy też funkcjonalności (61).

Piśmiennictwo

1. *Ambrose S.H.:* Paleolithic Technology and Human Evolution. Science 2001, 291, 1748-1753
2. *Ansari D.:* Culture and education: new frontiers in brain plasticity. Trends Cogn. Neurosci. 2012, 16, 93-95
3. *Arsuaga J.L., Martínez I., Gracia A., Carretero J.M., Lorenzo C., García N.:* Sima de los Huesos (Sierra de Atapuerca, Spain). The site. J. Hum. Evol. 1997, 33, 109-127
4. *Ash J., Gallup G.G. Jr.:* Paleoclimatic Variation and Brain Expansion during Human Evolution. Hum. Nat. 2007, 18, 109-124
5. *Baba H., Aziz F., Kaifu Y., Suwa G., Kono R.T., Jacob T.:* Homo erectus Calvarium from the Pleistocene of Java. Science 2003, 299, 1384-1385
6. *Bahn P.G.:* Neanderthals emancipated. Nature 1998, 394, 719-721
7. *Bailey D.H., Geary D.C.:* Hominid Brain Evolution Testing Climatic, Ecological, and Social Competition Models. Hum. Nat. 2009, 20, 67-79
8. *Balter M.:* What Made Humans Modern? Science 2002, 295, 1219-1225
9. B*alter M.:* Better Homes and Hearths, Neandertal-Style. Science 2009, 326, 1056-1057
10. *Balter M.:* Neandertal Jewelry Shows Their Symbolic Smarts. Science 2010, 327, 255-256
11. *Balter M.:* Early Dates for Artistic Europeans. Science 2012, 336, 1086-1087
12. *Balter M.:* Neandertal Champion Defends the Reputation our Closest Cousin. Science 2012, 337, 462-463
13. *Balter V., Simon L.:* Diet and behavior of the Saint-Césaire Neanderthal inferred from biogeochemical data inversion. J. Hum. Evol.2006, 51, 329-338
14. *Bass A.H., Gilland E.H., Baker R.:* Evolutionary Origins for Social Vocalization in a Vertebrate Hindbrain–Spinal Compartment. Science 2008, 321, 417-421
15. *Bastian F., Alabouvette C.:* Lights and shadows on the conservation of a rock art cave: The case of Lascaux Cave. Int. J. Speleol. 2009, 38, 55-60
16. *Battistini A., Pagano U.:* Primates' fertilization systems and the evolution of the human brain. J. Bioecon. 2008, 10, 1-21
17. *Bennett M.R., Harris J.W.K., Richmond B.G., Braun D.R., Mbua E., Kiura P., Olago D., Kibunjia M., Omuombo C., Behrensmeyer A.K., Huddart D., Gonzalez S.:* Early Hominin Foot Morphology Based on 1.5-Million-Year-Old Footprints from Ileret, Kenya. Science 2009, 323, 1197-1201
18. *Berger T.D., Trinkaus E.:* Patterns of Trauma among the Neandertals. J. Archaeol. Sci. 1995, 22, 841-852
19. *Berna F.,Goldberg P., Kolska Horwitz L., Brink J., Holt S., Bamford M., Chazan M.:* Microstratigraphic evidence of in situ fire in the Acheulean strata of Wonderwerk Cave, Northern Cape province, South Africa. PNAS 2012, 15, 109, E1215-1220
20. *Bramble D.M., Lieberman D.E.:* Endurance running and the evolution of Homo. Nature 2004, 432, 345-352
21. *Brumm A., Jensen G.M., van den Bergh G.D., Morwood M.J., Kurniawan I., Aziz F., Storey M.:* Hominins on Flores, Indonesia, by one million years ago. Nature 2010, 464, 749-753
22. *Brunet M., Guy F., Pilbeam D.:* A new hominid from the Upper Miocene of Chad, Central Africa. Nature 2002, 418, 145-151
23. *Byrne R.W., Corp N.:* Neocortex size predicts deception rate in primates. Proc. R. Soc. Lond. B 2004, 271, 1693-1699
24. *Caramelli D., Lalueza-Fox C., Vernesi C., Lari M., Casoli A., Mallegni F., Chiarelli B., Dupanloup I., Bertranpetit B., Barbujani G., Bertorelle G.:* Evidence for a genetic discontinuity between Neandertals and 24,000-year-old anatomically modern Europeans. PNAS 2003, 100, 11, 6593-6597
25. *Carbonell E., deCastro J.M.B., Pares J.M. i wsp.:* The first hominin of Europe. Nature 2008, 452, 465-470
26. *Carlson K.J., Stout D., Jashashvili T., de Ruiter D.J., Tafforeau P., Carlson K., Berger L.R.:* The Endocast of MH1, Australopithecus sediba. Science 2011, 333, 1402-1407
27. *Castro J.B.M., Martinon-Torres M., Sarmiento S., Lozano M., Arsuaga J.L., Carbonell E.:* Rates of anterior tooth wear in Middle Pleistocene hominins from Sima de los Huesos (Sierra de Atapuerca, Spain). PNAS 2003, 100, 21, 11992-11996
28. *Cerling T.E., Wynn J.G., Andanje S.A., Bird M.I., Korir D.K., Levin N.E., Mace W., Macharia A.N., Quade J., Remien C.H.:* Woody cover and hominin environments in the past 6 million years. Nature 2011, 476, 51-56
29. *Cloninger C.R.:* Evolution of human brain functions: the functional structure of human consciousness. Aust. N. Z. J. Psychiatry 2009, 43, 994-1006
30. *Crawford M.A.:* The Role of Dietary Fatty Acids in Biology: Their Place in the Evolution of the Human Brain. Nutr. Rev. 1992, 50, 4, 3-11
31. *Currie P.:* Muscling in on hominid evolution. Nature 2004, 428, 373-374
32. *Daley D.O., Whelan J.:* Why genes persist in organelle genomes. Genome Biol. 2005, 6, 110, 1-6
33. *Dalton R.:* Fossil rewrites early human evolution. Ethiopian find dates back 4.4 million years. Nature 2009, 461, 705
34. *Dennis M.Y., Nuttle X., Sudmant P.H., Antonacci F., Graves T.A., Nefedov M., Rosenfeld J.A., Sajjadian S., Malig M., Kotkiewicz H., Curry C.J., Shafer S., Shaffer L.G., de Jong P.J., Wilson R.K., Eichler E.E.:* Evolution of human-specific neural SRGAP2 genes by incomplete segmental duplication. Cell 2012, 149, 912-922

35. *DeSilva J.M.:* A shift toward birthing relatively large infants early in human evolution. PNAS 2011,108, 3, 1022-1027

36. *Dirks P.H.G., Kibii J.M., Kuhn B.F., Steininger C., Churchill S.E., Kramers J.D., Pickering R., Farber D.L., Mériaux A.S., Herries A.I.R., King G.C., Berger L.R.:* Geological Setting and Age of Australopithecus sediba from Southern Africa. Science 2010, 328, 205-208

37. *Dunbar R.I.M., Shultz S.:* Evolution in the Social Brain. Science 2007, 317, 1344-1347

38. *Enard W.:* FOXP2 and the role of cortico-basal ganglia circuits in speech and language evolution. Neuroscience 2011, 21, 415-424

39. *Enard W., Przeworski M., Fisher S.E., Lai C.S.L., Wiebe V., Kiitano T., Monaco A.P., Paabo S.:* Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language. Nature 2002, 418, 869-872

40. *Evans P.D., Gilbert S.L., Mekel-Bobrov N., Vallender E.J., Anderson J.R., Vaez-Azizi L.M., Tishkoff S.A., Hudson R.R., Lahn B.T.:* Microcephalin, a Gene Regulating Brain Size, Continues to Evolve Adaptively in Humans. Science 2005, 309, 1717-1720

41. *Faisal A., Stout D., Apel J., Bradley B.:* The Manipulative Complexity of Lower Paleolithic Stone Toolmaking. PLOS One 2010, 11, E13718

42. *Falk D., Zollikofer C.P.E., Morimoto N., Ponce de León M.S.:* Metopic suture of Taung (Australopithecus africanus) and its implications for hominin brain evolution. PNAS 2012, 109, 22, 8467-8470

43. *Fedrigo O., Pfefferle A.D., Babbitt C.C., Haygood R., Wall C.E., Wray G.A.:* A Potential Role for Glucose Transporters in the Evolution of Human Brain Size. Brain Behav. Evol. 2011, 78, 315-326

44. *Fu X., Giavalisco P., Liu X., Catchpole G., Fu N., Ning Z., Guo S., Yan Z., Somel M., Pääbo S., Zeng R., Willmitzer L., Khaitovich P.:* Rapid metabolic evolution in human prefrontal cortex.PNAS 2011, 108, 15, 6181-6186

45. *Gabunia L., Vekua A., Lordkipanidze D., Swisher III C.S., Ferring R., Justus A., Nioradze M., Tvalchrelidze M., Anton S.C., Bosinski G., Joris O., de Lumley M.A., Majsuradze G., Mouskhelishvili A.:* Cranial Remains from Dmanisi, Republic of Georgia: Taxonomy, Geological Setting, and Age. Science 2000, 288, 1019-1025

46. *Gechwind D.H., Konopka G.:* Neuroscience: Genes and human brain evolution. Nature 2012, 486, 481-482

47. *Ghysen A.:* The origin and evolution of the nervous system. Int. J. Dev. Biol. 2003, 47, 555-562

48. *Gibbsons A.:* In Search of the First Hominids. Science 2002, 295, 1214-1219

49. *Gibbson A.:* Food for Thought. Science 2007, 316, 1558-1560

50. *Gibbson A.:* Who was Homo habilis - and was it really Homo? Science 2011, 332, 1370-1371

51. *Glazko G., Veeramachaneni V., Nei M., Makayowski W.:* Eighty percent of proteins are different between humans and chimpanzees. Gene 2005, 346, 215-219

52. *Gonzalez-Voyer H., Winberg S., Kolm N.:* Distinct Evolutionary Patterns of Brain and Body Size during Adaptive Radiation. Evolution 2009, 63-9, 2266-2274

53. *Gould S.J.:* Punctuated equilibrium. Belknap Press of Harvard University Press, Cambridge Massachusetts London, England 2007, 39

54. *Graves J.A.M., Gécz J., Hameister H.:* Evolution of the human X - a smart and sexy chromosome that controls speciation and development. Cytogenet. Genome Res. 2002, 99, 141-145

55. *Green R.E., Malaspinas A.S., Krause J. i wsp.:* A Complete Neandertal Mitochondrial Genome Sequence Determined by High-Throughput Sequencing. Cell 2008, 134, 416-426

56. *Haile-Selassie J., Saylor B.Z., Deino A., Levin N.E., Alene M., Latimer B.R.:* A new hominin foot fromEthiopia shows multiple Pliocene bipedal adaptations. Nature 2012, 483, 565-570

57. *Harvati K.:* 100 years of Homo heidelbergensis-life and times of a controversial taxon. Mitt Ges Ungersichte 2007, 16, 85-94

58. *Henneberg M.:* Evolution of the Human Brain: is Bigger Better? Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1998, 25, 745-749

59. *Henry A.G.H., Ungar P.S., Passey B.H., Sponheimer M., Rossouw L., Bamford M., Sandberg P., de Ruiter D.J., Berger L.:* The diet of Australopithecus sediba. Nature 2012, 487, 90-93

60. *Higham T., Compton T., Stringer C., Jacobi R., Shapiro B., Trinkaus E., Chandler B., Groning F., Collins J., Hllson S., O'Higgins P., Fitz Gerald C., Fagan M.:* The earliest evidence for anatomically modern humans in northwestern Europe. Nature 2011, 479, 521-524

61. *Holden C.:* An Evolutionary Squeeze on Brain Size. Science 2006, 312, 1867

62. *Hublin J.J., Coqueugniot H.:* Absolute or proportional brain size: That is the question. A reply to Leigh's (2006) comments. J. Hum. Evol. 2006, 50, 109-113

63. *Hughes J.F., Skaletsky H., Brown L.G. I wsp.:* Strict evolutionary conservation followed rapid gene loss on human and rhesus Y chromosomes. Nature 2012, 483, 82-87

64. *Jie W.X., Lei P.:* Identification of Zhoukoudian Homo erectus brain asymmetry using 3D laser Canning. Chinese Sci.Bull. 2011, 56, 21, 2215-2220

65. *Jones D., Douglas K., Robson D.:* Riddles of our Past. Human evolution: the ten biggest questions. New Scientist 2012, 213, 2857, 34-41

66. *Kay R.F., Cartmill M., alow M.:* The hypoglossal canal and the origin of human vocal behavior. PNAS 1998, 95, 5417-5419

67. *Ke Y., Su B., Song X. i wsp.:* Humans in African Origin of Modern East Asia: A Tale of 12,000 Y Chromosomes. Science 2001, 292, 1151-1153

68. *Keysers C.:* Primat cognition: copy that. Nature 2012, 482, 158-159

69. *Kittler, Ralf; Kayser, Manfred; Stoneking,* Mark Molecular Evolution of Pediculus humanus and the Origin of Clothing. Curr. Biol. 2003, 13, 1414-1417

70. *Klein R.:* Whither the Neandertals? Science 2003, 299, 1526-1527

71. *Kouprina N., Pavlicek A., Mochida G.H., Solomon G., Gersch W., Yoon Y.H., Collura R., Ruvolo M., Barrett J.C., Woods C.G., Walsh C.A., Jurka J., Larionov V.:* Accelerated Evolution of the ASPM Gene Controlling Brain Size Begins Prior to Human Brain Expansion. PLOS Biol. 2004, 2, 5, 653-663

72. *Leakey M.G., Spoor F., Dean M.C., Feibel C.S., Anton S.C., Kiarie C., Leakey L.N.:* New fossils from Koobi Fora in northern Kenya confirm taxonomic diversity in early Homo. Nature 2012, 488, 201-204

73. *Leigh S.R.:* Brain ontogeny and life history in Homo erectus. J. Hum. Evol. 2006, 50, 104-108

74. *Lieberman D.E.:* Speculations About the Selective Basis for Modern Human Craniofacial Form. Evol. Anthropol. 2008, 17, 55-68

75. *Lovejoy C.O., Suwa G., Simpson S.W., Matternes J.H., White T.D.:* The Great Divides: Ardipithecus ramidus Reveals the Postcrania of Our Last Common Ancestors with African Apes. Science 2009, 326, 100-106

76. *Łukasiak-Marciniak K.:* Rola i znaczenie kwasów tłuszczowych omega- 3. Żywność.Nauka. Technologia. Jakość 2011, 6, 79, 24-35

77. *Macharia A.N., Quade J., Remien C.H.:* Woody cover and hominin environments in the past 6 million years. Nature 2011, 476, 51-56

78. *Manger P.R.:* Collectibles and collections for comparative and evolutionary neurobiological research in Africa. Ann.N.Y.Acad.Sci 2011, 1225, Suppl. 1, E85-93

79. *Martinez-Abadias N., Esparza M., Sjřvold T., Gonzalez-Jose R., Santos M., Hernandez M., Klingenberg C.P.:* Pervasive genetic integration directs the evolution of human skull shape. Evolution 2012 66, 4, 1010-1023

80. *McLean C.Y., Reno P.L., Pollen A.A.,, Bassan A.I., Capellini T.D., Guenther C., Indjeian V.B., Lim X., Menke D.B., Schaar D.B., Wenger A.M., Bejerano G., Kingsley D.M.:* Human-specific loss of regulatory DNA and the evolution of human-specific traits. Nature 2011, 471, 216-219

81. *Mekel-Bobrov N., Gilbert S.L., Evans P.D., Vallender E.J., Anderson J.R., Hudson R.R., Tishkoff S.A., Lahn B.T.:* Ongoing Adaptive Evolution of ASPM, a Brain Size Determinant in Homo sapiens. Science 2005, 309, 1720-172

82. *Montgomery S.H., Capellini I., Barton R.A., Mundy N.I.:* Reconstructing the ups and downs of primate brain evolution: implications for adaptive hypotheses and Homo floresiensis. BMC Biology 2010, 8-9, 1-19

83. *Montgomery S.H., Mundy N.I.:* Evolution of ASPM is associated with both increases and decreases in brain size in primates. Evolution 2012, 66, 927-932

84. *Navarrete A., van Schaik C.P., Isler K.:* Energetics and the evolution of human brain size. Nature 2011, 480, 91-94

85. *Njau J.:* Reading Pliocene Bones Reading. Science 2012, 336, 46-47

86. *Oro J.J.:* Evolution of the Brain: from Behavior to Consciousness in 3.4 Bilion Years. Neurosurgery 2004, 54, 1287-1297

87. *Ovchinnikov I.V., Goetherstroem G.E., Romanovak G.P., Kharitonov V.M., Lidean K., Goodwin W.:* Molecular analysis of Neanderthal DNA from the northern Caucasus. Nature 2000, 404, 490-493

88. *Oxnard C.E.:* Brain Evolution: Mammals, Primates, Chimpanzees, and Humans. Int. J. Primatol. 2004, 25,5, 1127-1158

89. *Pennisi E.:* Louse DNA Suggests Close Contact Between Early Humans. Science 2004, 306, 210

90. *Pickering R., Dirks P.H.G., Jinnah Z., de Ruiter D.J., Churchill S.E., Herries A.I.R., Woodhead J.D., Hellstrom J.C., Berger L.R.:* Australopithecus sediba at 1.977 Ma and Implications for the Origins of the Genus Homo. Science 2011, 333, 1421-1423

91. *Pike A.W.G., Hoffmann D.L., García-Diez M., Pettitt P.B., Alcolea J., De Balbín R., González-Sainz C., de las Heras C., Lasheras J.A., Montes R., Zilhão J.:* U-Series Dating of Paleolithic Art in 11 Caves in Spain. Science 2012, 336, 1409-1413

92. *Polavarapu N., Arora G., Mittal V.K., McDonald J.F.:* Characterization and potential functional significance of human-chimpanzee large INDEL variation. Mobile DNA 2011, 2, 1-13

93. *Pollard K.S., Salama S.R., Lambert N., Lambot M.A., Coppens S., Pedersen J.S., Katzma S., King B., Onodera C., Siepel A., Kern A.D., Dehay C., Igel H., Ares M., Vanderhaeghen4 P., Haussler D.:* An RNA gene expressed during cortical development evolved rapidly in humans. Nature 2006, 443, 167-172

94. *Ponce de Leon M.S., Golovanova L., Doronichev V., Romanova G., Akazawa T., Kondo O., Ishida H., Zollikofer C.P.E.:* Neanderthal brain size at birth provides insights into the evolution of human life history. PNAS 2008, 105, 13764-13768

95. *Ponting C., Jackson A.P.:* Evolution of primary microcephaly genes and the enlargement of primate brains. Curr. Opin. Genet. Develop. 2005, 15, 241-248

96. *Popesco M.C., MacLaren E.J., Hopkins J., Dumas L., Cox M., Meltesen L., McGavran L., Wyckoff G.J., Sikela J.M.:* Human Lineage–Specific Amplification, Selection, and Neuronal Expression of DUF1220 Domains. Science 2006, 313, 1304-1306

97. *Potts R.:* Evolution. Big brains explained. Nature 2011, 480, 43-44

98. *Roche H., Delagnes A., Brugal J.P., Feibel C., Kibunjia M., Mourrek V., Texier P.K.:* Early hominid stone tool production and technical skill 2.34Myr ago inWest Turkana,Kenya. Nature 1999, 399, 57-60

99. *Roth G., Dicke U.:* Evolution of the brain and intelligence. Trends Cogn. Sci. 2005, 9, 250-257

100. *Ruxton G.D., Wilkinson D.M.:* Thermoregulation and endurance running in extinct hominins: Wheeler's models revisited. J. Hum. Evol.2011, 61, 169-175

101. *Sabater T., Vea J.J., Serralonga J.:* Did the First Hominids Build Nests? Curr. Anthropol. 1997, 38, 914-91

102. *Sadier B., Delannoy J.J., Benedetti L., Bourlčs D.L., Jaillet S., Geneste J.M., Lebatard A.E., Arnold M.:* Further constraints on the Chauvet cave artwork elaboration. PNAS 2012,109, 21, 8002-8006

103. *Saiz-Jimenez C., Cuezva S., Jurado V., Fernandez-Cortes A., Porca E., Benavente D., Cańaveras J.C., Sanchez-Moral S.:* Paleolithic Art in Peril: Policy and Science Collide at Altamira Cave. Science 2011, 334, 42-43

104. *Saniotis A.,Hennebrg M.:* An evolutionary approach toward exploring altered states of consciousness, nind-body techniques, and non-local mind. World Futures 2011, 67, 182-200

105. *Savel'ev S.V.:* Integrity Principle of the Evolution of Associative Centers in the Vertebrate Brain. Biol. Bull. 2010, 37, 2, 146-154

106. *Scally A., Dutheil J.Y., Hillier L.W. i wsp.:* Insights into hominid evolution from the gorilla genome sequence. Nature 2012, 483, 169-174

107. *Schoenemann P.T., Sheehan M.J., Glotzer L.D.:* Prefrontal white matter volume is disproportionately larger in humans than in other primates. Nature Neurosci. 2005, 8, 2, 242-252

108. *Semendeferi K.,Damasio H., Frank R., van Hoesen G.W.:* The evolution of the frontal lobes: a volumetric analysis based on three-dimensional reconstructions of magnetic resonance scans of human and ape brains. J. Hum. Evol. 1997, 32, 4, 375-88

109. *Slimak L., Svendsen J.I., Mangerud J., Plisson H., Heggen H.P., Brugčre A., Pavlov P.Y.*:Late Mousterian Persistence near the Arctic Circle. Science 2011, 332, 841-845

110. *Stedman H.H., Kozyak B.W., Nelson A., Thesier D.M., Su L.T., Low D.W., Bridges C.R., Shrager J.B., Minugh-Purvis N., Mitchell M.A.:* Myosin gene mutation correlates with anatomical changes in the human lineage. Nature 2004, 428, 415-418

111. *Stewart J.R., Stringer C.B.:* Human Evolution Out of Africa: The Role of Refugia and Climate Change Stout D.: The Evolution of Cognitive Control. Topics Cogn. Sci.2010, 2, 614-630

112. *Stout D., Toth N., Schick K.:* Stone Tool-Making and Brain Activation: Position Emission Tomography (PET) Studies. J. Archaeol. Sci. 2000, 27, 1215-1223

113. *Strait D.S.:* The scaling of basicranial flexion and length. J. Hum. Evol. 1999, 37, 701-719

114. *Suwa G., Asfaw B., Kono R.T., Kubo D., Lovejoy O., White T.D.:* The Ardipithecus ramidus Skull and Its Implications for Hominid Origins. Science 2009, 326, 68, E1-68

115. *Szathmáry E.:* To Group Not to Group or? Science 2011, 334, 1648-1649

116. *Tartarelli G.:* Encephalizations and Cerebral Developments in Genus Homo. Hum.Evol. 2006, 21, 321-335

117. *Tenenbaum J.B., Kemp C., Griffiths T.L., Goodman N.D.:* How to Grow a Mind: Statistics, Structure, and Abstraction. Science 2011, 331, 1279-1285

118. *Valladas H., Clottes J., Geneste J.M., Garcia M.A., Arnold M., Cachier H., Tisnérat-Laborde N.:* Palaeolithic paintings: Evolution of prehistoric cave art. Nature 2001, 413, 479

119. *Vallender E.J., Mekel-Bobrov N., Lahn B.T.:* Genetic basis of human brain evolution. Trends Neurosci. 2008,12, 637-644

120. *Van Schaik C.P., Isler K., Burkart J.M.:* Explaining brain size variation: from social to cultural brain. Cell 2012, 16, 5, 277-284

121. *Van Wedeen J., Rosene D.L., Wang R., Dai G., Mortazavi F., Hagmann P., Kaas J.H., Tseng W.Y.I.:* The Geometric Structure of the Brain Fiber Pathways. Science 2012, 335, 1628-1634

122. *Weaver A.H.:* Reciprocal evolution of the cerebellum and neocortex in fossil humans. PNAS 2005, 102, 10, 3576-3580

123. *Weaver T.D.:* Did a discrete event 200,000 -100,000 years ago produce modern humans? J. Hum. Evol. 2012, 63, 121-126

124. *Weaver T.D., RosemanC.C.:* New Developments in the Genetic Evidence for Modern Human Origins. Evol.Anthropol. 2008, 17, 69-80

125. *Westergaard G.C., Haynie M.K., Lundquist A.L., Suomi S.J.:* Carrying, Sharing, and Hand Preference in Tufted Capuchins (Cebus apella). Int. J. Primatol. 1999, 20, 1, 153-162

126. *White T.D., Asfaw B., Beyene Y., Haile-Selassie Y., Lovejoy C.O., Suwa G., Gabriel G.W.:* Ardipithecus ramidus and the Paleobiology of Early Hominids. Science 2009, 326, 75-86

127. *White T.D., Gabriel G.W., Asfaw B. i wsp.:* Asa Issie, Aramis and the origin of Australopithecus. Nature 2006, 440, 883-889

128. *Williams M.F.:* Primate encephalization and Intelligence. Med. Hypotheses 2002, 58, 4, 284-290

129. *Wood B., Harrison T.:* The evolutionary context of the first Hominins. Nature 2011, 470, 347-352

130. *Wu X., Zhang C., Goldberg P., Cohen D., Pan Y., Arpin T., Bar-Yosef O.:* Early Pottery at 20,000 Years Ago in Xianrendong Cave, China. Science 2012, 336, 1695-1670

131. *Wynn T., Coolidge F.L.:* The inner neanderthal. New Scientist 2012, 213, 26-27

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

Różnice w profilaktyce udaru mózgu i zawału serca

Differences in prevention of stroke and myocardial infarction

Maria Łukasik, Wojciech Kozubski

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

Streszczenie

Metody prewencji zawału serca jak i udaru mózgu są bardzo zbliżone jednak różnią się znaczeniem i siłą oddziaływania niektórych metod. Dotyczy to zarówno profilaktyki pierwotnej jak i wtórnej. Rozbieżności te obejmują m.in. skuteczność aspiryny w prewencji pierwotnej, stosowanie podwójnej terapii przeciwzakrzepowej w prewencji wtórnej udaru czy dobór leków hipotensyjnych. Z uwagi na prawdopodobną korelację między zwiększonym ryzykiem udaru krwotocznego, a niskimi wartościami cholesterolu LDL nieznana jest dolna granica wartości, do których należy dążyć stosując terapię statynami w prewencji chorób naczyniowych.

Summary

Prevention of myocardial infarction and stroke, both the primary prevention, and the secondary one, resemble each other but they differ, first of all, in significance and interaction power of some methods. The divergences are related, among other, to efficacy of aspirin in primary prevention, application of a double antithrombotic therapy in secondary prevention of stroke or selection of hypotensive drugs. Despite the probable correlation between an augmented risk of haemorrhagic stroke and low blood levels of LDL cholesterol, their eligible low threshold to be reached with statins remains unknown.

Słowa kluczowe: udar mózgu, zawał serca, różnicowanie

Key words: stroke, myocardial infarction, differentiation

W większości krajów rozwiniętych udar mózgu jest trzecią co do częstości, po chorobach serca i nowotworach złośliwych, przyczyną zgonu oraz najczęstszą przyczyną trwałej niepełnosprawności, zatem wciąż stanowi bardzo poważny problem nie tylko medyczny ale i społeczny. Mimo dwukrotnie większej liczby zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca (ch.n.s.), przebycie udaru powoduje daleko idące konsekwencje socjalne wynikające z niesprawności chorych, którzy w połowie przypadków są pozbawieni samodzielności. Przewiduje się, że w związku ze starzeniem społeczeństwa liczba udarów wzrośnie. Czynnikami, które zmniejszają moc oddziaływania profilaktyki są: rosnąca liczba chorych z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i otyłością oraz „niezdrowy tryb życia" - poczynając od sposobu odżywiania się poprzez brak wysiłku fizycznego i palenie tytoniu. To sprawia, że profilaktyka chorób naczyniowych musi przybrać nową, znacznie szerszą formułę. Ponieważ podstawowe zasady prewencji udaru i zawału serca są spójne, w niniejszej pracy skupiamy się przede wszystkim na ich odmiennościach i zróżnicowanej efektywności.

1. Profilaktyka pierwotna

W profilaktyce chorób naczyniowych o podłożu miażdżycowym populację priorytetową stanowią osoby dotąd bezobjawowe, z grupy wysokiego ryzyka, zaliczane do niej ze względu na współwystępowanie wielu czynników, które powodują, że skalkulowane ryzyko zgonu w ciągu 10 lat jest większe niż 5%. Do grupy tej zalicza się również chorych cukrzycą typu 1 z mikroalbuminurią, z cukrzycą typu 2 (DM2), chorych obciążonych tylko jednym czynnikiem ale w stopniu znacznym oraz bliskich krewnych wyżej wymienionych osób. Profilaktyka pierwotna polega na identyfikacji osób z grupy wysokiego ryzyka za pomocą odpowiednich systemów oceny oraz prowadzeniu poradnictwa i leczenia w sposób ciągły (5).

a) modyfikacja czynników ryzyka

- nadciśnienie tętnicze

Związek miedzy udarem, a wartościami ciśnienia tętniczego jest bardzo silny i obejmuje również wartości uznawane za prawidłowe. Od wartości ciśnienia tętniczego wynoszących 115/75 mm Hg, śmiertelność z powodu

choroby wieńcowej i udaru wzrasta liniowo. W około 50% przypadków udar jest efektem niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, a leczenie hipotensyjne zmniejsza ryzyko udaru o 32% w porównaniu do sytuacji, gdy leki hipotensyjne nie były stosowane (19).

Zasady leczenia hipotensyjnego jako profilaktyki pierwotnej zawału i udaru zasadniczo są zbieżne a różnice dotyczą przede wszystkim doboru rodzaju leku hipotensyjnego. W prewencji zawału serca wszystkie powszechnie stosowane leki przeciwnadciśnieniowe jak: diuretyki tiazydowe, beta-adrenolityki, blokery kanału wapniowego, inhibitory konwertazy angiotensynogenu (ACE-I) oraz antagoniści receptora angiotensynowego, są odpowiednie dla rozpoczęcia i utrzymania leczenia, natomiast w profilaktyce udaru beta-adrenolityki nieselektywne wykazują nieco mniejszą, choć statystycznie istotną, skuteczność. Prawdopodobnie wynika to z faktu, że ta grupa leków zwiększa zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego będącego czynnikiem ryzyka udaru nawet przy zachowanych prawidłowych wartościach średniego ciśnienia tętniczego. Wykazano, że selektywne β1-blokery powodują mniejsze wahania wartości ciśnienia i to właśnie tę podklasę zaleca się jako odpowiednią w sytuacji gdy leki te muszą być przyjmowane ze wskazań kardiologicznych lub z powodu braku reakcji na inne grupy leków albo wśród osób z migreną z aurą czy drżeniem samoistnym (22). Największą skutecznością w prewencji pierwotnej udaru charakteryzują się blokery kanału wapniowego chociaż fakt ten nie wpływa na rekomendacje European Stroke Organization (ESO) czy American Heart Association (AHA) / American Stroke Association (ASA), które nie narzucają wyboru leku hipotensyjnego, uznając wszystkie grupy za równocenne (8, 14, 26).

- cukrzyca

Wyniki wieloośrodkowych badań prospektywnych z randomizacją wykazały, że właściwie prowadzona kontrola metaboliczna u chorych z cukrzycą zapobiega powstaniu powikłań mikronaczyniowych. Wyniki badań interwencyjnych i epidemiologicznych sugerują, że w cukrzycy typu 2 kontrola glikemii zmniejsza ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, czego niestety nie potwierdzono w prewencji samego udaru. Zatem utrzymanie kontroli metabolicznej, mimo że bezwzględnie konieczne z uwagi na powikłanie mikroangiopatią, wydaje się nie mieć tak istotnego znaczenia w zakresie prewencji udaru jakie ma w chorobach serca. Udokumentowano, że u chorych z cukrzycą ryzyko udaru zmniejsza się gdy obok utrzymania prawidłowej glikemii jednocześnie stosowane są leki hipolipemizujące oraz prowadzone jest intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego za pomocą ACEI i blokerów receptora angiotensynowego (7).

- dyslipidemia

Zmniejszenie poziomu cholesterolu całkowitego o 10% ogranicza częstość ch.n.s. po 5 latach o 25%, a zmniejszenie cholesterolu LDL (LDL-C) o 1 mmol/l wiąże się ze zmniejszeniem incydentów wieńcowych o 20% (2). Wydaje się jednak, że u osób, u których wartości lipidów są niskie, bezwzględne zmniejszenie ryzyka ch.n.s. jest niewielkie, a dane na temat redukcji śmiertelności w tej grupie nie są tak jednoznaczne. Zgodnie z europejskimi wytycznymi dotyczącymi prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej, osoby z grupy wysokiego ryzyka, u których wartości LDL-C przekraczają 3 mmol/l a cholesterolu całkowitego są wyższe niż 5 mmol/l, wymagają ich obniżenia za pomocą leków hipolipemizujących docelowo do odpowiednio 4.5 mmol/l i 2.5 mmol/l lub wartości niższych. Zalecenia te sugerują również konieczność wcześniejszego i intensywniejszego leczenia za pomocą tych leków u chorych z cukrzycą, nawet gdy ryzyko ch.n.s. jest umiarkowane (5).

Związek udaru mózgu z poziomem cholesterolu nie jest tak jednoznaczny. Mimo że w większości badań epidemiologicznych wykazano pozytywną korelację między wysokim poziomem cholesterolu a zwiększonym ryzykiem udaru niedokrwiennego, to jednak istnieją badania, w których ta asocjacja nie jest taka oczywista lub w ogóle jej nie wykazano (23). Niejednoznaczność ta wynika również z faktu, że w większości badań potwierdzono korelacje między niższym poziomem cholesterolu a zwiększonym ryzykiem udaru krwotocznego. Między innymi w badaniu Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) potwierdzono, że ryzyko zgonu mężczyzn z tego powodu wzrasta trzykrotnie przy stężeniu cholesterolu całkowitego poniżej 4.14 mmol/l w porównaniu z wyższymi poziomami (12). Podobne zależności ujawniło badanie Ibaraki Prefectual Health Study (17). Można zatem przyjąć, że wraz ze wzrostem poziomu całkowitego cholesterolu rośnie również ryzyko udaru niedokrwiennego a przy niższych wartościach - możliwy jest wzrost ryzyka udaru krwotocznego.

Jednoznaczną rolę w profilaktyce udaru przypisuje się terapii za pomocą statyn. Jak wskazują badania, leczenie takie zmniejsza ryzyko udaru u chorych z miażdżycą lub w grupie szczególnie na nią narażonej o około 21%. Wydaje się, że taki ich wpływ wynika głównie z ograniczenia postępu miażdżycy lub nawet możliwości jej regresji. Brak jednak dowodów, by u osób z LDL-C poniżej 3.9 mmol/l statyny zapobiegały udarowi. Stąd rekomendacje ESO dotyczące profilaktyki pierwotnej udaru mózgu nie precyzują, w którym momencie należy wdrożyć terapie statynami, sygnalizują jedynie, że brak przesłanek, aby u osób ze stężeniem cholesterolu LDL poniżej 3.9 mmol/l leki te zapobiegały udarowi (26). Natomiast w rekomen-

dacjach AHA/ASA w kwestii docelowych, pożądanych wartości cholesterolu autorzy powołują się na zalecenia amerykańskiego National Cholesterol Education Program (NCEP) (9), zaznaczając jednak, że leczenie to jest wskazane przede wszystkim w populacji obciążonej ch.n.s. lub w grupach wysokiego ryzyka, np. wśród chorych z cukrzycą.

- dieta

Zalecana dieta zarówno w profilaktyce zawału serca jak i udaru powinna opierać się na owocach, warzywach, pełnoziarnistych zbożach i pieczywie, zastąpieniu nasyconych kwasów tłuszczowych wielonienasyconymi oraz redukcji spożycia sodu a zwiększeniu potasu. Skuteczność takiej diety w redukcji ryzyka zawału i udaru została wielokrotnie potwierdzona z tym, że spożywanie pełnych ziaren wiąże się z mniejszą zapadalnością na choroby układu sercowo-naczyniowego, ale nie na udar mózgu (16). Nie potwierdzono pozytywnego związku miedzy całkowitym spożyciem tłuszczów a większym ryzykiem udaru u mężczyzn ale również między zwiększeniem spożycia warzyw, owoców i pełnych ziaren oraz zmniejszeniem całkowitego spożycia tłuszczów a zmniejszeniem zapadalności na incydenty wieńcowe jak i udar w populacji kobiet (11).

Biorąc pod uwagę wyniki badania Milman i wsp. wydaje się, że w prewencji chorób sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2 korzystny efekt może wywierać suplementacja witaminą E (w badaniu tym zawał serca, udar oraz zgon z przyczyn naczyniowych stanowiły łączny punkt końcowy). Natomiast jak pokazuje ostatnia metaanaliza, suplementacja ta w dawce 400U/d nie ma znaczenia w prewencji pierwotnej samego udaru. Co więcej, stosowana w dawce takiej lub większej może zwiększać umieralność (3).

Hiperhomocysteinemia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem chorób naczyniowych, zatem terapia za pomocą kwasu foliowego i witamin z grupy B, które obniżają poziom homocysteiny w surowicy, teoretycznie mogłaby skutecznie ograniczać liczbę incydentów naczyniowych. Niestety rezultaty pojedynczych badań z randomizacją i ich metaanaliza nie są jednoznaczne. O ile w metaanalizie przeprowadzonej przez Wang i wsp. potwierdzono skuteczność kwasu foliowego w prewencji pierwotnej udaru mózgu o tyle wyniki metaanalizy Zhoui wsp. nie potwierdzają takiego efektu w odniesieniu tak do udaru jak i zawału serca (27, 30).

- nadwaga i otyłość

Współczesne poglądy na funkcję tkanki tłuszczowej sugerują że jest ona narządem wewnątrzwydzielniczym, produkującym czynniki, które odgrywają rolę w homeostazie naczyniowej, a ich nadmiar może prowadzić do insulinooporności, hiperinsulinemii, dyslipidemii i nadciśnienia. Otyłość i nadwaga (BMI powyżej 25kg/m^2) liniowo koreluje ze zwiększonym ryzykiem ch.n.s. jak również udaru mózgu u płci obojga, natomiast sama otyłość brzuszna jest czynnikiem ryzyka udaru u mężczyzn. Pomimo że nie wykazano, by zmniejszenie masy ciała wpływało na zmniejszenie ryzyka udaru, rekomendacje AHA/ASA dotyczące prewencji pierwotnej udaru sugerują redukcję masy ciała u osób z nadwagą lub otyłością, głównie w celu obniżenia wartości ciśnienia tętniczego jako podstawowego czynnika ryzyka (2).

- migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków jest najczęstszą przyczyną kardiogennej mikrozatorowości, zatem prewencja pierwotna udaru mózgu obejmuje również działania zapobiegające jej powstawaniu. W jednej z metaanaliz badań obserwacyjnych z randomizacją wykazano, że migotanie przedsionków w sposób niezależny zwiększa ryzyko udaru 4-5-krotnie. Decyzja o rodzaju wdrożonej profilaktyki, zależy od wielkości tego ryzyka. I tak w grupie wysokiego ryzyka czyli w populacji chorych z migotaniem przedsionków obciążonych dodatkowym czynnikiem jak np. przebyta zatorowość w krążeniu dużym, nadciśnienie tętnicze, upośledzenie czynności skurczowej lewej komory czy wiek powyżej 75 r.ż., zaleca się stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych (docelowy INR: 2-3). W tej grupie podwójne leczenie przeciwpłytkowe za pomocą aspiryny i klopidogrelu łączy się z podobnym odsetkiem powikłań krwotocznych do tego jaki obserwujemy przy antykoagulacji ale za to z mniejszą skutecznością profilaktyczną. Według rekomendacji AHA/ASA dwa leki przeciwpłytkowe stosowane łącznie są zarezerwowane dla chorych, którzy z różnych względów nie mogą przyjmować anytkoagulacji. Natomiast leczenie wyłącznie aspiryną można stosować u chorych z grupy niskiego ryzyka lub u tych osób z grupy umiarkowanego, u których nie ma możliwości monitorowania leczenia przeciwkrzepliwego lub zwiększone jest ryzyko krwawień (2).

Uwzględniając fakt, że u chorych z migotaniem przedsionków leczenie przeciwkrzepliwe, którego celem jest osiągnięcie INR w zakresie 2-3, zabezpiecza przed zawałem serca porównywalnie do aspiryny, nie zaleca się wdrażania podwójnej terapii u osób ze stabilną chorobą wieńcową (24). Natomiast u chorych z migotaniem przedsionków, którzy byli poddani angioplastyce i stentowaniu tętnic wieńcowych, zalecane jest łączenie antykoagulacji z podwójnym lekiem przeciwpłytkowym (aspiryna+klopidogrel) przez okres 9-12 miesięcy w przypadku stentu zawierającego metal. Przy stosowaniu stentów uwalniających lek okres ten powinien być jeszcze dłuższy i z tego powodu, u chorych z migotaniem przedsionków, preferuje się implantowanie stentów me-

talowych. Ponieważ brak jednoznacznych przesłanek, na podstawie których można określić najkorzystniejszy okres stosowania potrójnej profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie chorych, w celu ograniczenia powikłań krwotocznych, wskazane jest utrzymywanie niższych wartości INR: 2-2.5 (13).

- hormonalna terapia zastępcza (HTZ)

Wyniki badania the Women's Health Initiative (WHI) wskazują, że HTZ oparta m.in. na estrogenach zwiększa ryzyko udaru niedokrwiennego, szczególnie między 60 a 70 r.ż. oraz u kobiet rasy czarnej i jest ono większe niezależnie od czasu jaki upłynął od menopauzy, podczas gdy stosowanie HTZ w okresie 10 lat od momentu menopauzy nie zwiększa ryzyka ch.n.s., a jej niekorzystny wpływ ujawnia się dopiero po ponad 20 latach od ostatniej miesiączki (29). Mimo, że wytyczne towarzystw neurologicznych nie zalecają HTZ w profilaktyce udaru i podkreślają wpływ estrogenów na zwiększenie jego ryzyka (8, 26), europejskie wytyczne dotyczące chorób sercowo-naczyniowych dopuszczają taki sposób zmniejszania dotkliwych objawów menopauzy (5).

b) leczenie przeciwzakrzepowe w profilaktyce pierwotnej chorób naczyniowych

Skuteczność aspiryny w profilaktyce pierwotnej zawału serca i udaru nie jest jednakowa. Pomimo udokumentowanego jej korzystnego wpływu na zmniejszenie ryzyka zawału serca, nadal brak jednoznacznych przesłanek, które potwierdziłyby skuteczność leku w profilaktyce pierwotnej udaru w populacji ogólnej (1). W tym kontekście zaskakujące są wyniki badania przeprowadzonego na szeroką skalę w populacji kobiet, które wskazały, że zastosowanie aspiryny w profilaktyce pierwotnej redukuje ryzyko udaru i jednocześnie nie wpływa na zmniejszenie ryzyka zawału w tej grupie (21).

Leczenie kardioprotekcyjne uwzględniające m.in. leki przeciwpłytkowe zaleca się w prewencji pierwotnej zawału serca u osób z uregulowanym ciśnieniem tętniczym i obciążonych ponad 10% ryzykiem zawału (wg systemu SCORE) w ciągu najbliższych 10 lat. Udokumentowano bowiem, że stosowanie aspiryny u chorych z miażdżycą powoduje zmniejszenie ogólnej śmiertelności z przyczyn naczyniowych jak również odsetka zawałów zakończonych zgonem, jednak niestety kosztem zwiększonego ryzyka krwawień śródczaszkowych i z przewodu pokarmowego.

Zatem zgodnie z rekomendacjami stosowanie aspiryny w niskiej dawce (75-81 mg/d lub 100 mg co drugi dzień) w profilaktyce pierwotnej chorób naczyniowych wskazane jest u osób, u których ryzyko incydentu naczyniowego (w tym również, ale nie wyłącznie, udaru) jest na tyle duże, że korzyści wynikające z leczenia przeważą nad potencjalnymi efektami niepożądanymi.

Aspiryna w prewencji pierwotnej udaru jest wskazana również w szczególnych sytuacjach jak bezobjawowe zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej powyżej 50% a także wspomniane wcześniej migotanie przedsionków w grupie niskiego ryzyka udaru. W innych przypadkach przewlekłe przyjmowanie aspiryny w ramach prewencji pierwotnej chorób naczyniowych nie ma naukowego uzasadnienia. U chorych z migotaniem przedsionków, pozostających w grupie wysokiego ryzyka udaru, o ile istnieją przeciwwskazania do stosowania antykoagulacji, należy rozważyć wdrożenie podwójnego leczenia przeciwpłytkowego za pomocą aspiryny i klopidogrelu (7).

2. Prewencja wtórna

a) leczenie przeciwzakrzepowe

Profilaktyka wtórna udaru nie wywołanego zatorowością kardiogenną powinna opierać się na monoterapii lekami przeciwpłytkowymi. Skuteczność ich została wielokrotnie potwierdzona w badaniach klinicznych z randomizacją. Lekami rekomendowanymi w profilaktyce wtórnej udaru są: zmniejszająca ryzyko bezwzględne udaru o 8,2% na rok aspiryna - i choć jej przewlekłe przyjmowanie wiążę się ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych, w tym z większym odsetkiem udarów krwotocznych, to ograniczenie ryzyka udaru niedokrwiennego jest na tyle duże, że pozytywnie bilansuje niekorzystne skutki (1). Kolejnymi lekami, uznawanymi za równocenne w profilaktyce wtórnej udaru są: tiklopidyna - pochodna tienopirydynowa o udokumentowanej skuteczności, porównywalnej z aspiryną, klopidogrel, preparat złożony - dipirydamol z aspiryną oraz triflusal; dwa ostatnie nie są dostępne w Polsce. W przeciwieństwie do profilaktyki wtórnej po przebytym ostrym incydencie wieńcowym lub rewaskularyzacji tętnic wieńcowych za pomocą stentu, w profilaktyce wtórnej udaru nie ma wskazań do leczenia przeciwpłytkowego za pomocą dwóch leków przeciwpłytkowych, gdyż wówczas ryzyko powikłań krwotocznych jest istotnie wyższe przy jednoczesnym braku istotnych statystycznie korzyści w zakresie prewencji kolejnych incydentów naczyniowych, a przede wszystkim udaru mózgu (4, 6).

Leczenie przeciwkrzepliwe nie jest zalecane w profilaktyce wtórnej udaru niespowodowanego zatorowością gdyż w porównaniu z aspiryną powoduje więcej krwawień.

Chorzy z napadowym lub utrwalonym migotaniem przedsionków ale niezwiązanym z wadą zastawkową serca wymagają doustnego leczenia przeciwkrzepliwego przewlekle (docelowy INR: 2-3). Innymi wskazaniami do zastosowania w prewencji wtórnej doustnej antykoagulacji są: blaszka miażdżycowa w łuku aorty, tętniak wrzecionowaty tętnicy podstawnej oraz rozwarstwienie tętnicy szyjnej wspólnej lub wewnętrznej. Ze względu

na bardzo wysokie ryzyko powikłań krwotocznych nie ma żadnych naukowych przesłanek, by w prewencji wtórnej udaru i przy stabilnej chorobie wieńcowej łączyć leczenie przeciwkrzepliwe z leczeniem przeciwpłytkowym.

b) modyfikacja czynników ryzyka

- nadciśnienie tętnicze

Zgodnie z wytycznymi European Society of Hypertension / European Society of Cardiology w ramach profilaktyki wtórnej choroby wieńcowej na podłożu miażdżycowym zaleca się utrzymywanie ciśnienia tętniczego poniżej wartości 130/80 mm Hg, jednocześnie podkreślając, że w prewencji ch.n.s. większe znaczenie ma wielkość osiągniętej redukcji ciśnienia niż odpowiedni dobór leku. Przyjmuje się jednak, że po zawale serca oraz w niewydolności mięśnia sercowego spowodowanej nieprawidłową funkcja skurczową, lekiem pierwszego rzutu są leki beta-adrenolityczne. Dodatkowo u wszystkich chorych z niewydolnością serca lub bezobjawową dysfunkcją lewej komory stosowane są inhibitory ACE jak również blokery receptora dla angiotensyny (15).

W przypadku prewencji wtórnej udaru mózgu, intensywne obniżanie ciśnienia tętniczego zaleca się po upływie 24 godzin od początku objawów. Korzyści prewencyjne z takiego działania obserwuje się już przy obniżeniu ciśnienia skurczowego o 10 mm Hg i rozkurczowego o 5 mm Hg, przy czym podobnie jak w profilaktyce wtórnej ch. n. s. za ciśnienie prawidłowe przyjmuje się wartości 120/80 mm Hg. Niestety wartości docelowe nie są jasno określone. Wyniki badania PRoFESS wskazują, że najmniejsze ryzyko kolejnego udaru występuje przy ciśnieniu skurczowym w zakresie 120-140 mm Hg i wzrasta przy wartościach zarówno wyższych jak i niższych (18). Istotne znaczenie ma również dobór leku - szczególnie skuteczne w prewencji wtórnej udaru są leki moczopędne w monoterapii lub w połączeniu z inhibitorem ACE (20). Zatem mimo konieczności redukcji ciśnienia tętniczego i ewidentnych korzyści płynących z takiego działania zarówno w profilaktyce zawału jak i udaru, rodzaj środków za pomocą których cel ten zostaje osiągnięty nieznacznie różni się.

- cukrzyca

Agresywne obniżanie glikemii w profilaktyce wtórnej incydentów naczyniowych nie wpływa na częstość kolejnych zdarzeń oraz śmiertelność z tego powodu (25). Jednak zalecenie intensywniejszej kontroli glikemii, tak by docelowo osiągnąć poziom glikowanej hemoglobiny (HbA1C) poniżej 7%, jest nadal utrzymywane ze względu na korzystny wpływ niższych wartości HbA1C na ograniczenie powikłań w mikrokrążeniu. Podobne wnioski płynęły z badań w prewencji udaru mózgu.

- dyslipidemia

Związek między względnym ryzykiem ch.n.s. a poziomem LDL-C ma charakter log-liniowy, co oznacza, że zmniejszenie poziomu LDL-C o 0.8 mmol/l zmniejsza względne ryzyko ch.n.s. o około 30%. Zatem zalecenia dotyczące profilaktyki wtórnej ch.n.s. sugerują, że u chorych z grupy wysokiego ryzyka, docelowo poziom LDL-C winien osiągnąć wartość niższą niż 1.8 mmol/l (10) a najniższy wskaźnik incydentów naczyniowych przy jednoczesnym braku działań niepożądanych odnotowano przy obniżeniu LDL-C aż poniżej 1.0 mmol/l (28).

Sposób postępowania w profilaktyce wtórnej udaru w zakresie dyslipidemii jest uzależniony od obecności innych czynników ryzyka. I tak w grupie chorych po udarze z miażdżycą, jednak nieobciążonych ch.n.s. intensywne leczenie za pomocą statyn należy rozpocząć gdy poziom LDL-C jest równy lub wyższy niż 2.6 mmol/l. W takiej sytuacji docelowy poziom LDL-C winien być zredukowany o co najmniej 50% lub być niższy niż 1.8 mmol/l, co pokrywa się z zaleceniami przyjętymi w prewencji wtórnej zawału serca (8).

c) leczenie zabiegowe zwężenia tętnicy szyjnej

Endarterektomia i angioplastyka tętnicy szyjnej

Zabiegowe udrożnienie zwężonej przez blaszkę miażdżycową tętnicy szyjnej wspólnej lub wewnętrznej jest podstawową metodą prewencji wtórnej udaru mózgu. Obecnie rekomendowane są dwie metody rekanalizacji tętnic: endarterektomia oraz angioplastyka z implantacją stentu. Wskazaniem do zabiegu zarówno endarterektomii jak i angioplastyki jest zwężenie tożstronnej do udaru tętnicy szyjnej wewnętrznej powyżej 70% w badaniu ultrasonograficznym przy czym chorzy muszą być w dobrym stanie ogólnym (skala Rankin = co najmniej 2) a wskaźnik okołooperacyjnej śmiertelności lub zapadalności na udar w danym ośrodku niższy niż 6%. W przeciwieństwie do angioplastyki, endarterektomia zalecana jest głównie u osób starszych. Niestety, zabiegi te są obarczone ryzykiem komplikacji - w przypadku endarterektomii częściej zawałem serca, natomiast angioplastyka częściej może być powikłana udarem mózgu (8).

Podsumowanie

Zasady prewencji pierwotnej, która skierowana jest do tej samej populacji wysokiego ryzyka chorób naczyniowych oraz bardziej zindywidualizowanej profilaktyki wtórnej udaru czy zawału serca są bardzo zbliżone, można jednak dostrzec pewne różnice przede wszystkim odnoszące się do znaczenia i siły oddziaływania wybranych działań. Rozbieżności te dotyczą przede wszystkim skuteczności aspiryny w prewencji pierwotnej, potwierdzonej wielokrotnie w przypadku zawału, natomiast

nieefektywnej w populacji ogólnej w odniesieniu do udaru. U chorych wymagających leczenia przeciwkrzepliwego zarówno w prewencji pierwotnej jak i wtórnej (przede wszystkim z powodu migotania przedsionków), ze względu na znaczny wzrost ryzyka krwawień, nie zaleca się stosowania podwójnej terapii przeciwzakrzepowej, uzupełnionej o lek przeciwpłytkowy, nawet jeżeli współistnieje stabilna choroba wieńcowa. Należy również zwrócić uwagę na dobór leków hipotensyjnych, o ile w profilaktyce wtórnej u chorych po zawale serca, lekami pierwszego wyboru są beta-adrenolityki, o tyle leki z tej grupy charakteryzują się najmniejszą chociaż nadal istotną skutecznością spośród wszystkich innych grup leków w profilaktyce tak pierwotnej jak i wtórnej udaru. Zagadnieniem budzącym kontrowersje z powodu niejednoznacznych wyników badań zarówno epidemiologicznych jak i tych z randomizacją jest prawdopodobna korelacja między zwiększonym ryzykiem udaru krwotocznego a niskimi wartościami cholesterolu LDL, co może niekiedy powstrzymywać przed zbyt agresywną redukcją jego poziomu za pomocą statyn. Hormonalna terapia zastępcza nie jest zalecana u kobiet zagrożonych udarem mózgu, mimo że wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dopuszczają taki sposób zmniejszania dotkliwych objawów tego okresu.

Piśmiennictwo

1. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration: Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet, 2009, 373 (9678), 1849-60
2. *Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C., Kirby A., Sourjina T., Peto R., Collins R., Simes R.:* Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet, 2005, 366, 1267-78
3. *Bin Q., Hu X., Cao Y., Gao F.:* The role of vitamin E (tocopherol) supplementation in the prevention of stroke. A meta-analysis of 13 randomised controlled trials. Thromb Haemost, 2011, 105, 579-85
4. *Cacoub P., Cohen E.A., Creager M.A., Easton J., Flather M., Haffner S., Hamm C., Hankey G., Johnston S., Mak K., Mas J., Montalescot G., Pearson T., Steg P., Steinhubl S., Weber M., Brennan D., Fabry-Ribaudo L., Booth J., Topol E.:* CHARISMA investigators: Clopidogrel and aspirinversus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med, 2006, 354, 1706-1717
5. Czwarta Wspólna Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i innych towarzystw do spraw prewencji chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej: Europejskie wytyczne dotyczące prewencji chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej-wersja skrócona. Kardiologia Polska 2008, 66, 4 (supl.1)
6. *Diener H.-C., Bogousslavsky J., Brass L.M., Cimminiello C., Csiba L., Kaste M., Leys D., Matias-Guiu J., Rupprecht H.-J.:* on behalf of the MATCH investigators: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, 2004, 364, 331-337
7. *Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H ., Pedersen O.:* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med , 2008, 358, 580-91
8. *Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J., Appel L.J., Braun L.T., Chaturvedi S., Creager M.A., Culebras A., Eckel R.H., Hart R.G., Hinchey J.A., Howard V.J., Jauch E.C., Levine S.R., Meschia J.F., Moore W.S., Nixon J.V., Pearson T.A.:* American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research; Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2011, 42, 517-84
9. *Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N., Brewer H.B. Jr., Clark L.T., Hunninghake D.B., Pasternak R.C., Smith S.C. Jr., Stone N.J.:* Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation, 2004, 110, 227-239
10. *Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N., Brewer H.B. Jr., Clark L.T., Hunninghake D.B., Pasternak R.C., Smith S.C. Jr., Stone N.J.:* National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. Circulation, 2004, 110, 227-239
11. *Howard B., Van Horn L., Hsia J., Manson J., Stefanick M., Wassertheil-Smoller S., Kuller L., LaCroix A., Langer R., Lasser N., Lewis C., Limacher M., Margolis K., Mysiw W., Ockene J., Parker L., Perri M., Phillips L., Prentice R., Robbins J., Rossouw J., Sarto G., Schatz I., Snetselaar L., Stevens V., Tinker L., Trevisan M., Vitolins M., Anderson G., Assaf A., Bassford T., Beresford S., Black H., Brunner R., Brzyski R., Caan B., Chlebowski R., Gass M., Granek I., Greenland P., Hays J., Heber D., Heiss G., Hendrix S., Hubbell F., Johnson K., Kotchen J.:* Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: The women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. JAMA, 2006, 295, 655-666
12. *Iso H., Jacobs D.R. Jr, Wentworth D., Neaton J.D., Cohen J.D.:* Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. N Engl J Med, 1989, 320, 904-910
13. *King S.B. 3rd, Smith S.C. Jr., Hirshfeld J.W. Jr., Jacobs A.K., Morrison D.A., Williams D.O., Feldman T.E., Kern M.J., O'Neill W.W., Schaff H.V., Whitlow P.L., Adams C.D., Anderson J.L., Buller C.E., Creager M.A., Ettinger S.M., Halperin J.L., Hunt S.A., Krumholz H.M., Kushner F.G., Lytle B.W., Nishimura R., Page R.L., Riegel B., Tarkington L.G., Yancy C.W.:* 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol, 2008, 51, 172-209
14. *Law M.R., Morris J.K., Wald N.J.:* Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ, 2009, 338, b1665
15. *Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G., Grassi G., Heagerty A.M., Kjeldsen S.E., Laurent S., Narkiewicz K., Ruilope L., Rynkiewicz A., Schmieder R.E., Boudier H.A., Zanchetti A.:* 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension.; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J. Hypertens, 2007, 25, 1751-62
16. *Mellen P.B., Walsh T.F., Herrington D.M.:* Whole grain intake and cardiovascular disease a meta-analysis. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis., 2007, 85, 1495-1502

17. *Noda H., Iso H., Irie F., Sairenchi T., Ohtaka E., Doi M., Izumi Y., Ohta H.:* Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study. Circulation 2009, 119, 2136-2145
18. *Ovbiagele B., Diener H.C., Yusuf S., Martin R.H., Cotton D., Vinisko R., Donnan G.A., Bath P.M.:* PROFESS Investigators Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. JAMA, 2011, 306, 2137-440
19. *Psaty B.M., Lumley T., Furberg C.D., Schellenbaum G., Pahor M., Alderman M.H., Weiss N.S.:* Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. JAMA, 2003, 289, 2534-44
20. *Rashid P., Leonardi-Bee J., Bath P.:* Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. Stroke, 2003, 34, 2741–2748
21. *Ridker P.M., Cook N.R ., Lee I.M ., Gordon D., Gaziano J.M., Manson J.E., Hennekens C.H., Buring J.E.:* A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N. Engl. J. Med., 2005, 352, 1293-304
22. *Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E., O'Brien E., Dobson J.E., Dahlöf B., Poulter N.R., Sever P.S.:* ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators.Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. Lancet Neurol. 2010, 9, 469-80
23. *Shahar E., Chambless L.E., Rosamond W.D., Boland L.L., Ballantyne C.M., McGovern P.G., Sharrett A.R.:* Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Stroke, 2003, 34, 623-631
24. *Shireman T.I., Howard P.A., Kresowik T.F., Ellerbeck E.F.:* Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. Stroke, 2004, 35, 2362-2367
25. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med., 2008, 358, 2560-2572
26. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovascular Diseases. 2008, 25, 457-507
27. *Wang X., Qin X., Demirtas H., Li J., Mao G., Huo Y., Sun N., Liu L., Xu X.:* Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. Lancet, 2007, 369(9576), 1876-82
28. *Wiviott S.D., Cannon C.P., Morrow D.A.:* Can low density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. J. Am. Coll. Cardiol., 2005, 46, 1411-1416
29. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post-menopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA, 2002, 288, 321-333
30. *Zhou Y.H., Tang J.Y., Wu M.J., Lu J., We X., Qin Y.Y., Wang C., Xu J.F., He J.:* Effect of Folic Acid Supplementation on Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One, 2011, 6, e25142

Adres do korespondencji:
Maria Łukasik
Katedra i Klinika Neurologii
UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
tel.: +48 61 869 15 35, faks: +48 61 869 16 97
e-mail: mlukasik@ump.edu.pl

Lepkość osocza jako czynnik reologiczny mający znaczenie w patogenezie chorób naczyniowych

Blood plasma viscosity as a rheological factor meaningful in pathogenesis of vascular diseases

Anna Marcinkowska-Gapińska, Piotr Kowal

z Pracowni Reologicznej Katedry Neurologii
UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
kierownik Pracowni Reologicznej: prof. dr hab. med. Piotr Kowal
kierownik Katedry Neurologii: prof. dr hab. med. Wojciech Kozubski

Streszczenie

Lepkość osocza jest jednym z parametrów mającym wpływ na własności fizyko-chemiczne krwi. Lepkość osocza jest silnie uwarunkowana przez skład białek osoczowych, szczególnie duży wpływ na wartość lepkości osocza ma fibrynogen oraz abuminy i globuliny. W literaturze opisuje się przypadki w których lepkość osocza jest jednym z parametrów, który wymienia się przy charakterystyce schorzenia. W niniejszej pracy przedstawiono wartości lepkości osocza na podstawie badań własnych i danych literaturowych w przypadkach chorób naczyniowych.

Summary

Blood plasma viscosity belongs to the group of parameters influencing the physico-chemical properties of blood. It's value depends mainly on the composition of plasma proteins: fibrinogen, albumins and globulins. In the literature plasma viscosity is often mentioned on the list of parameters defining given disorder. In this work we present the values of blood plasma viscosity in the presence of vascular disorders, both obtained in our experimental studies and found in the literarature.

Słowa kluczowe: lepkość osocza, lepkość krwi, hemoreologia

Key words: plasma viscosity, blood viscosity, haemorheology

Wstęp

Hemorelogia jako dziedzina nauki zajmuje się badaniem zjawisk towarzyszących przepływowi krwi w naczyniach krwionośnych. Przepływ krwi uwarunkowany jest nie tylko przez właściwości obwodowego układu krążenia, ale również przez własności fizykochemiczne krwi pełnej (2, 13, 14, 18, 19). Krew jest cieczą nienewtonowską, której lepkość zmienia się w zależności od prędkości ścinania (13, 14). Krew stanowi zawiesinę elementów morfotycznych w osoczu i na lepkość krwi pełnej prócz hematokrytu, zdolności erytrocytów do agregacji i deformacji wpływa też lepkość osocza (2, 13, 14, 18, 19). Osocze jest płynem newtonowskim, jego lepkość nie zależy od prędkości ścinania. Lepkość osocza uwarunkowana jest obecnością białek wysokocząsteczkowych takich jak: fibrynogen, globuliny czy lipoproteiny (1, 11, 12, 14).

Lepkość osocza zmienia się w takich stanach chorobowych jak: udar niedokrwienny mózgu, cukrzyca, zespół nerczycowy, choroby układu sercowo-naczyniowego (2-4, 6, 7, 19, 20).

Celem niniejszej pracy było przedstawienie wartości lepkości osocza i analiza wartości tego parametru na podstawie badań własnych i danych literaturowych.

Materiał i metody

Badania lepkości osocza obejmowały łącznie grupę 165 chorych, w tym 25 w ostrej fazie udaru mózgu, 30 w odległej fazie udaru mózgu, 18 z chorobą Alzheimera, 17 z otępieniem naczyniopochodnym, 35 ze zdiagnozowanymi niemymi klinicznie ogniskami niedokrwienia mózgu oraz 20 chorych na cukrzycę. Grupę kontrolną (n=20) stanowili pacjenci bez zdiagnozowanej choroby układu krążenia. Średnia wieku w badanych grupach wynosiła od 56 do 68 lat.

Badanie lepkości osocza przeprowadzone z wykorzystaniem oscylacyjno-rotacyjnego reometru Contraves LS40 w zakresie 30-100 s^{-1}. Wartość lepkości ustalono wykorzystując metodę regresji liniowej.

Wyniki

Wyniki wartości lepkości osocza oraz liczebność badanych grup chorych przedstawiono w tabeli 1.

Dla każdej pobranej próbki krwi wyznaczono wartości hematokrytu metodą standardową. Wartość ta mieściła się przedziale od 42,6% dla grupy chorych z chorobą Alzheimera do 44,0% w grupie kontrolnej i nie różniła się znamiennie statystycznie pomiędzy grupami.

Omówienie wyników

Lepkość osocza jest ważnym czynnikiem hemoreologicznym mającym znaczenie przy analizie patogenezy wielu schorzeń (2-4, 6, 7, 19, 20). Kesmarky i wsp. (6) w swojej pracy stawia nawet wniosek, że lepkość osocza powinna być rutynowo mierzona w diagnostyce medycznej podobnie jak Wasilewski i Poloński (20).

W niniejszej pracy na podstawie wyników przedstawionych w tabeli 1 stwierdza się, że lepkość osocza wzrasta w stosunku do grupy kontrolnej u chorych w ostrej ($p<0,001$) i odległej fazie udaru mózgu ($p<0,001$). Zmiana lepkości osocza może prowadzić do wystąpienia ostrej fazy udaru, ale może również powodować włączenie mechanizmów obronnych organizmu w odległej fazie udaru mających na celu poprawę przepływu krwi (8). Reinhart (17) w swojej pracy omawia biochemiczne aspekty regulacji lepkości, molekularne mechanizmy decydujące o lepkości osocza oraz wartości hematokrytu. Reinhart (17) sugeruje istnienie ujemnego sprzężenia zwrotnego obniżającego nadmierną lepkość krwi opartego na regulacji ekspresji odpowiednich genów, jednakże nie wskazuje konkretnych genów (17). Dokładny opis mechanizmów powodujących obniżenie lepkości krwi w organizmie chorego nie jest znany. Dintenfass (5) sugeruje istnienie hipotetycznego receptora lepkości beta rejestrującego zmiany odkształcalności krwinek czerwonych w mikrokrążeniu, ale obserwowany jest jedynie efekt końcowy - obniżenie wartości lepkości i poprawa płynności krwi. Wyjaśnienie mechanizmów regulujących przebieg tych procesów w żywych organizmach może mieć istotny wpływ na zrozumienie przyczyn chorób naczyniowych, ich przebiegu oraz terapii w tym także chorób związanych z krążeniem mózgowym (7-10).

W grupie chorych z niemymi klinicznie ogniskami niedokrwienia mózgu nie zaobserwowano różnic statystycznie istotnych w stosunku do pozostałych grup pacjentów. W przypadku tej grupy chorych można tylko wskazywać na tendencje do podwyższonej wartości lepkości osocza.

Analizując wartości lepkości osocza w grupie chorych z chorobą Alzheimera i otępieniem naczyniopochodnym nie stwierdzono różnic statystycznie istotnych pomiędzy tymi dwoma grupami, jak i w odniesieniu do pozostałych badanych grup. Na podstawie analizy wartości parametru istotności różnic można wskazać tylko tendencję do wzrostu lepkości osocza w grupie z otępieniem naczyniopochodnym w odniesieniu do grupy z chorobą Alzheimera ($p<0,06$).

U pacjentów z cukrzycą zaobserwowano nieznacznie podwyższoną wartość lepkości osocza w stosunku do grupy kontrolnej, chociaż z danych literaturowych wynika, że w tej grupie chorych obserwuje się wzrost lepkości krwi jako pochodną wzrostu lepkości osocza (3). Wyjaśnieniem tego faktu może być prowadzona terapia u tych chorych jednak nie stanowiło to przedmiotu badań w niniejszej pracy.

Lowe i wsp. (15) oraz Marchewka i wsp. (16) obok przyczyn związanych ze schorzeniami wskazują na rolę wieku w przypadku zmian lepkości osocza. W wyżej wymienionych pracach wskazuje się na wzrost poziomu fibrynogenu wraz z wiekiem, co, zgodnie z doniesieniami innych autorów, wpływa na wzrost lepkości osocza (11, 12, 15, 16, 20).

Podsumowując należy zauważyć, że zaobserwowano różnice w wartości lepkości osocza u omówionych grup chorych. Wykorzystanie badań lepkości osocza w diagnostyce może przyczynić się do lepszej diagnozy schorzeń i może być pomocne w dalszej terapii.

Tabela 1. Wartości lepkości osocza dla badanych grup pacjentów.

Grupa chorych	n	Wartość lepkość osocza [mPa s]
Ostra faza udaru mózgu	25	1,49 ± 0,03*
Odległa faza udaru mózgu	30	1,45 ± 0,03*
Nieme klinicznie ogniska niedokrwienne mózgu	35	1,415 ± 0,017**
Choroba Alzheimera	18	1,36 ± 0,08
Otępienie naczyniopochodne	17	1,40 ± 0,1**
Cukrzyca	20	1,34 ± 0,03
Grupa kontrolna	20	1,284 ± 0,013

* $p<0,001$; ** $p<0,06$

Wnioski

Na podstawie analizy wyników badań przestawionej w pracy stwierdzono, że:

- w grupie chorych z ostrym epizodem niedokrwiennym mózgu obserwuje się podwyższoną lepkość osocza;
- w grupie chorych w odległej fazie udaru mózgu obserwuje się podwyższoną lepkość osocza;
- w grupie chorych z niemymi klinicznie ogniskami niedokrwienia mózgu obserwuje się podwyższoną lepkość osocza;
- w grupie chorych z otępieniem naczyniopochodnym i chorobą Alzheimera zaobserwowano tendencję do wzrostu lepkości osocza;
- w grupie chorych na cukrzycę podwyższenie lepkości osocza w stosunku do grupy kontrolnej nie było znamienne statystycznie;
- wykorzystanie badań lepkości osocza w diagnostyce może przyczynić się do lepszej diagnozy schorzeń i może być pomocne w dalszej terapii.

Piśmiennictwo

1. *Chien S., Usami S., Dellenback R.J., Gregersen M.I.:* Shear dependent interaction of plasma proteins with erythrocytes in blood rheology. Am. J of Physiol. 1970, 219, 143-153
2. *Chmiel H.:* Determination of blood rheological parameters and clinical application. Adv. Cardiovasc. Phys. 1979, 3, 1-44
3. *Cho Y.I., Money M.P., Cho D.J.:* Hemorheological disorders in diabetes mellitus. J Diabetes Sci Technol 2008, 2(6), 1130-1238
4. *Czajkowska-Bajer A., Nowacki P., Nocoń D., Podbielski J.:* Fibrynogen osoczowy a dynamika ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu. Udar mózgu 2002, 4(2) 47-51
5. *Dintenfass L.:* Clinical Applications of blood viscosity factors and functions: Especially in the cardiovascular discorders. Biorheology. 1979, 16, 69
6. *Kesmarky G., Kenyeres P., Rabai M., Toth K.:* Plasma viscosity: a forgotten variable. Clin Hemorheol. Microcirc. 2008, 39 (1-4), 243-6
7. *Kowal P.:* Czynniki wpływające na przepływ mózgowy i ich rola w powstawaniu zaburzeń krążenia mózgowego. Neur. Neurochir. Pol. 1990, 24(5-6), 323-330
8. *Kowal P., Marcinkowska-Gapińska A.:* Hemorheological changes dependent on the time from the onset of ischemic stroke. J Neurol. Sci. 2007, 258, 132-136
9. *Kowal P.:* Właściwości hemoreologiczne u chorych z niedokrwiennym udarem mózgu w wybranych grupach chorych. Pol. Tyg. Lek. 1992, 14-15, 308-309
10. *Kowal P.:* Zaburzenia własności fizycznych krwi w niedokrwiennym udarze mózgu. Neur. Neurochir. Pol. 1993, 27(5), 663-670
11. *Kowal P.:* Arterial hypertension decreases fibrynogen molecules contribution to the inter-red cells connections in stroke patients. Clin Hemorheol Microcir 1999, 21, 321-324
12. *Kwaan H., C.:* Role of plasma proteins in whole blood viscosity: a brief clinical review. Clin Hemorheol. Microcirc. 2010, 44 (3), 167-176
13. *Lerche D., Bäumler H., Kucera W., Meier W. i wsp.:* Flow properties of blood and hemoreological methods of quantification. w: 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
14. *Lerche D., Koch B., Vlastos G.:* Flow behaviour of blood. Rheology 1993, 93, 105-112
15. *Lowe G.D., Dummond M.M., Forbes C.D., Barbenel J.C.:* The effects of age and cigarette-smoking on blood and plasma viscosity in men. Scott Med J. 1980, 25, 13-17
16. *Marchewka A., Flar-Mierzwa K., Teległów A.:* Rheological blood properties versus physical exertion in the process of ageing. Medical Rehabilitation 2009, 13(1), 19-22
17. *Reinhart W.H.:* Molecular biology and self-regulatory mechanisms of blood viscosity: A review. Biorheology 2000, 38, 203-212
18. *Sandhagen B.:* Assessment of Blood Rheology. Methodology and studies in healthy indiwiduals, in patients with certain diseases and during liquid blood preservation. Acta Uniwersitatis Upsaliensis, Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 138, Uppsala, 1988, 1-52
19. *Sułek K.:* Kontrola lepkości krwi - rzeczywistość i nadzieje. Pol. Arch. Med. Wewn. 1984, 71, 207-214
20. *Wasilewski J., Poloński L.:* Znaczenie fibrynogenu i właściwości reologicznych krwi w miażdżycy i chorobie wieńcowej. Choroby serca i naczyń 2010, 7(2), 62-71

Adres do korespondencji:
Anna Marcinkowska-Gapińska
e-mail: margap@poczta.onet.pl

Zależne od wieku zmiany hemoreologiczne w niedokrwiennym udarze mózgu

Age dependent hemorheological changes in ischemic stroke

Piotr Kowal

z Pracowni Reologicznej Katedry Neurologii
UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
kierownik Pracowni Reologicznej: prof. dr hab. med. Piotr Kowal
kierownik Katedry Neurologii: prof. dr hab. med. Wojciech Kozubski

Streszczenie

Udar mózgu najczęściej występuje w starszym wieku. Czynniki hemoreologiczne odgrywają istotną rolę w regulacji przepływu mózgowego i wyraźnie korelują z procesem miażdżycowym. Celem pracy była ocena stopnia zależności zmian hemoreologicznych od wieku pacjentów z ostrym niedokrwiennym udarem mózgu. Grupa badana liczyła 26 pacjentów i 12 osób kontroli. Pacjentów podzielono na dwie podgrupy wiekowe: ≥ 70 lat (n=11, śr. wieku 77,8 lat) i ≤ 60 lat (n=15, śr. wieku 52,3 lat). Badano następujące właściwości hemoreologiczne: lepkość krwi (BV), lepkość osocza (PV), hematokryt (Htc), odkształcalność krwinek czerwonych (RCD), wewnętrzną lepkość erytrocytów (IEV), agregację erytrocytów (RCA) i stężenie fibrynogenu. Oznaczeń dokonywano w ciągu pierwszych 48 godzin choroby i po 3 tygodniach od początku udaru. BV, PV, RCA, IEV i fibrynogen były znamiennie podwyższone, a Htc i RCD znamiennie obniżone w grupie ≥ 70 lat w porównaniu z grupą kontrolną. W odniesieniu do grupy ≤ 60 lat pacjenci ≥ 70 lat wykazywali znamiennie wyższe wartości BV, PV, IEV i RCA oraz znamiennie niższe wartości RCD i Htc. Profil hemoreologiczny po 3 tygodniach od początku choroby był podobny do oznaczeń w fazie ostrej udaru. Wyniki pracy wskazują, że zmiany hemoreologiczne w ostrym niedokrwiennym udarze mózgu są zależne od wieku pacjentów.

Summary

Stroke is known to be more common in the elderly. Hemorheologic factors play an important role in the cerebral flow regulation and distinctly correlate with the atherosclerotic process. The aim of this study was to assess the degree to which hemorheologic changes were related to the age of patients with acute cerebral ischemia. The study included 26 patients and 12 control subjects. Patients were divided into two age groups: ≥ 70 (n=11, mean age 77,8) and ≤ 60 (n=15, mean age 52,3) years. The following hemorheologic parameters were observed: blood viscosity (BV), plasma viscosity (PV), hematocrit (Htc), red cell deformability (RCD), internal erythrocyte viscosity (IEV), red cells aggregation (RCA) and fibrinogen concentration. Hemorheologic factors were estimated during the first 48 hours and after 3 weeks of disease onset. BV, PV, RCA, IEV and fibrinogen were significantly elevated, whereas Htc and RCD were significantly decreased in the ≥ 70-year group as compared with control subjects. Relative to the ≤ 60-year group, patients from the ≥ 70-year group showed significantly higher values of BV, PV, IEV and RCA, and significantly lower values of RCD and Htc. The hemorheologic profile at 3 weeks from stroke onset was similar to that recorded in the acute phase. Results of the study indicated that hemorheologic changes in patients with cerebral ischemia were clearly dependent on the patient age.

Słowa kluczowe: niedokrwienny udar mózgu, hemoreologia, wiek pacjentów

Key words: ischemic stroke, hemorheology, patient age

Wstęp

Udar mózgu najczęściej występuje w starszym wieku. Czynniki takie, jak ilościowe i jakościowe zmiany krwinek czerwonych i białych oraz płytek krwi, tak jak i zmiany składu osocza, są przyczyną wzrostu lepkości krwi (6). Zaburzenia hemoreologiczne występujące u pacjentów z chorobą naczyniową mózgu powinny być rozpatrywane jako część wieloczynnikowego mechanizmu prowadzącego do zawału mózgu (5). Nieprawidłowości hemoreologiczne mogą być korzystnie zmieniane przez

różne substancje chociaż nie ma prostej zależności między profilem hemoreologicznym a klinicznym stanem pacjenta z niedokrwiennym udarem mózgu. Celem tej pracy była ocena stopnia zależności zmian hemoreologicznych od wieku pacjentów z ostrym niedokrwiennym udarem mózgu.

Materiał i metody

Do badań włączono grupę 26 pacjentów z ostrym niedokrwiennym udarem mózgu oraz 12 zdrowych osób jako grupę kontrolną. Pacjenci zostali podzieleni na dwie podgrupy wiekowe: ≥ 70 lat (n=11, śr. wieku 77,8 lat) i ≤ 60 lat (n=15, śr. wieku 52,3 lat). Krew żylną pobierano do probówek z EDTA (1 mg/ml) w ciągu pierwszych 48 godzin od początku udaru i po 3 tygodniach od wystąpienia choroby. Oznaczano następujące parametry hemoreologiczne:

- lepkość pełnej krwi (WBV) przy użyciu wiskozymetru rotacyjnego typu „Rheotest 2", w temperaturze 37°C, przy prędkości ścinania 216,513 s^{-1},
- lepkość osocza (PV) przy użyciu szklanego wiskozymetru kapilarnego,
- względną lepkość krwi (RBV) obliczano jako iloraz lepkości pełnej krwi i lepkości osocza,
- lepkość wewnętrzną erytrocytów (IEV) otrzymywano ze wzoru:

$$IEV = \frac{RBV^{0,4} - 1}{RBV^{0,4} \times Htc}$$

- odkształcalność erytrocytów (RCD) przy użyciu metody filtracyjnej: indeks filtracyjny obliczano dla pełnej krwi i 42% zawiesiny krwinek czerwonych we własnym osoczu badanego,
- agregację krwinek czerwonych wyliczano biorąc pod uwagę stałą sedymentacji krwinek czerwonych (ESR) oraz lepkość osocza (wynik adiustowano do Htc 30%).

Hemoreologiczne wyniki były prezentowane jako średnia i standardowy błąd średniej. Dla porównania badanych grup zastosowano test t-Studenta.

Wyniki

Porównanie grup wiekowych wykazało znamiennie wyższe wartości następujących parametrów dla pacjentów ≥ 70 lat: WBV (p<0,05), RBV (p<0,05), IEV (p<0,005), RCA (p<0,005) i znamiennie niższe wartości RCD (p<0,05) i Htc (p<0,05). Porównanie z grupą kontrolną nie wykazało znamiennych różnic dla grupy ≤ 60 lat, natomiast dla grupy chorych ≥ 70 lat wykazano znamienne różnice dla: WBV (p< 0,005), PV (p<0,02), RBV (p<0,01), stężenie fibrynogenu (p<0,01), RCD dla pełnej krwi (p<0,01), RCD dla 42% zawiesiny (p<0,05), IEV (p<0,001), RCA (p<0,005) i Htc (p<0,05). Badanie po 3 tygodniach od początku choroby w grupie chorych ≥ 70 lat w porównaniu z grupą ≤ 60 lat wykazało wyższe wartości IEV (p<0,01) i RCA (p<0,01), podczas gdy Htc był zamiennie niższy (p<0,001). W porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono znamiennie wyższe wartości PV w grupie ≤ 60 lat (p<0,05), podczas gdy dla grupy ≥ 70 lat wykazano następujące znamienne różnice: WBV (p<0,005), PV (p<0,001), stężenie fibrynogenu (p<0,02), RCD dla pełnej krwi (p<0,05), IEV (p<0,005), RCA (p<0,001) i Htc (p<0,005). Nie znaleziono znamiennych statystycznie różnic w profilu hemoreologicznym w ostrej i przewlekłej fazie udaru mózgu w badanych grupach chorych.

Tabela 1. Analiza porównawcza parametrów hemoreologicznych u pacjentów ≥ 70 lat i ≤ 60 lat w ciągu 48 godzin od początku udaru mózgu

Parametr	Kontrola	≥ 70 lat	p	≤ 60 lat
WBV (cP)	3,74±0,11	5,45±0,56****	< 0,05	4,19±0,20
PV (cP)	1,42±0,01	1,54±0,05**	n.s.	1,47±0,02
RBV	2,62±0,07	3,49±0,30***	< 0,05	2,84±0,12
Fibrynogen (g/l)	2,85±0,12	3,72±0,27***	n.s.	3,60±0,49
RCD (pełna krew ml/min)	0,99±0,03	0,75±0,07***	< 0,05	0,96±0,06
RCD (42% zawiesina)	1,15±0,04	0,99±0,03*	n.s.	1,11±0,06
IEV	0,70±0,03	0,89±0,05*****	< 0,005	0,74±0,02
RCA (mm/h)	11,19±2,0	42,05±9,43****	< 0,005	15,47±1,91
Htc	0,45±0,006	0,43±0,01*	< 0,05	0,46±0,01

Statystyczne znamienności w stosunku do grupy kontrolnej: *p<0,05, **p< 0,02, ***p< 0,01, ****p< 0,005, *****p< 0,001

Tabela 2. Analiza porównawcza parametrów hemoreologicznych u pacjentów ≥ 70 lat i ≤ 60 lat po 3 tygodniach od początku udaru mózgu

Parametr	Kontrola	≥ 70 lat	p	≤ 60 lat
WBV (cP)	3,74±0,11	4,52±0,37*	n.s.	4,21±0,24
PV (cP)	1,42±0,01	1,55±0,03****	n.s.	1,51±0,03
RBV	2,62±0,07	2,90±0,21	n.s.	2,78±0,15
Fibrynogen (g/l)	2,85±0,12	4,00±0,47**	n.s.	3,19±0,18
RCD (pełna krew ml/min)	0,99±0,03	0,87±0,03*	n.s.	0,85±0,09
RCD (42% zawiesina)	1,15±0,04	1,04±0,03	n.s.	1,06±0,03
IEV	0,70±0,03	0,84±0,04***	< 0,02	0,72±0,02
RCA (mm/h)	11,19±2,0	61,28±9,93****	< 0,01	24,72±7,63
Htc	0,45±0,006	0,40±0,01***	< 0,001	0,46±0,01

Statystyczne znamienności w stosunku do grupy kontrolnej: * p< 0,05, ** p< 0,02, *** p< 0,005, ****p< 0,001

Omówienie

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono silną zależność zmian hemoreologicznych od wieku pacjentów z niedokrwiennym udarem mózgu. Nie stanowi to niespodzianki ponieważ zaburzenia hemoreologiczne pozostają w zależności od nasilenia procesu miażdżycowego naczyń mózgowych (4). Obserwuje się także, że niektóre zmiany hemoreologiczne mają specyficzny charakter w relacji do określonej patologii naczyniowej (1).

Monitorowanie parametrów hemoreologicznych po ostrym niedokrwiennym udarze mózgu wykazuje przetrwały profil takich czynników reologicznych jak lepkość krwi, lepkość osocza, agregacja krwinek czerwonych i odkształcalność erytrocytów. Agregacja krwinek czerwonych wzrasta w grupie chorych ≥ 70 lat w ciągu 3 tygodni od początku choroby, przede wszystkim ze względu na rolę innych niż fibrynogen czynników biochemicznych (2, 3) jak również czynników immanentnie powiązanych z erytrocytami.

Można oczekiwać, że zmiany hemoreologiczne u pacjentów starszych wiekowo prowadzą do niekorzystnego efektu patofizjologicznego w postaci zaburzeń przepływu krwi w mikrokrążeniu mózgowym. Ten efekt będzie większy niż w młodszej wiekowo grupie pacjentów z niedokrwiennym udarem mózgu. Obniżony hematokryt w grupie chorych ≥ 70 lat sugeruje istnienie mechanizmu sprzężenia zwrotnego inicjowanego przez wysokie wartości lepkości krwi.

Piśmiennictwo

1. *Kowal P.:* Arteria hypertension decreases fibrynogen molecule contribution to the Inter-red cell connections in stroke patients. Clin. Hemorheol. Microcirc. 1999, 21, 321-4
2. *Kowal P., Hurła G.:* Age and hemorheologic changes in stroke. Acta clin. Croat. 2000, 39, 273-276
3. *Kwaan H. C.:* Role of plasma proteins in whole blood viscosity: a brief clinical review. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2010, 44/3/, 167-76
4. *Lechner H., Ott E., Fazekas F.:* Cerebrovascular disease: were are we now? W: Gotoh E., Lechner H.: Clinical hemorheology: a new approach to cerebrovascular disease. London: Royal Society of Medicine Services Ltd., 1986, 11-8
5. *Ott E.:* Rheological therapy of vscular dementia: a rational basis? W: Hartmann A., Kuschinsky W., Hoyer S. eds. Cerebral ischemia and dementia. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1991, 424-31
6. *Velcheva I., Antonowva N., Titianova E., Damianov P., Dimitrov N., Dimitrov V.:* Hemorheological disturbances in cerebrovascular diseases. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2008, 39/1-4/, 391-6

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

Neurologiczne zespoły paranowotworowe i związana z nimi odpowiedź immunologiczna u chorych z nowotworami płuc

Paraneoplastic neurological syndromes and associated immunological response in lung cancer patients

Sławomir Michalak[1,2], Mikołaj Zaborowski[3], Patrycja Stefens-Stawna[4], Tomasz Piorunek[5], Halina Batura-Gabryel[5], Wojciech Kozubski[4]

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

[2] *z Zespołu Badawczo-Leczniczy Chorób Neuroimmunologicznych*
Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
im. M. Massakowskiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie
kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Losy

[3] *z Kliniki Ginekologii Onkologicznej, Katedry Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej*
UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. med. Marek Spaczyński

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

[5] *z Katedry i Kliniki Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej*
UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik: prof. dr hab. med. Halina Batura-Gabryel

Streszczenie

Neurologiczne zespoły paranowotworowe (NZP) rozwijają się w wyniku pośredniego wpływu rozwijającego się nowotworu na ośrodkowy, obwodowy układ nerwowy, złącze nerwowo-mięśniowe i mięśnie szkieletowe. Patologia układu nerwowego w przebiegu choroby nowotworowej związana jest z zaburzeniami układu krzepnięcia, następstwami zmian metabolicznych lub odpowiedzią układu immunologicznego na rozwijający się guz. Nowotwory płuc związane są z szerokim spektrum objawów składających się zarówno na typowe (np. zapalenie układu limbicznego, paranowotworowe zwyrodnienie móżdżku, podostra neuropatia czuciowa, zespół misteniczny Lamberta-Eatona), jak i nietypowe neurologiczne zespoły paranowotworowe (inne polineuropatie, choroba neuronu ruchowego, zapalenie wielomięśniowe) oraz złożonymi reakcjami układu immunologicznego. Mogą one obejmować zarówno elementy odpowiedzi komórkowej, jak i humoralnej w zależności od typu antygenu będącego jej celem. Ponieważ wystąpienie objawów uszkodzenia układu nerwowego wyprzedza pojawienie się klinicznych wykładników choroby nowotworowej diagnostyka chorób rozrostowych układu oddechowego jest ważnym elementem postępowania u chorych z rozpoznanymi neurologicznymi zespołami paranowotworowymi.

Summary

Paraneoplastic neurological syndromes (PNS) are results of indirect effects of systemic malignancy on central or peripheral nervous system, neuromuscular junction and skeletal muscles. The pathology of the nervous system in the course of cancer may result from coagulation

and metabolic disturbances as well as from immune reaction to the growing tumor. Lung cancer is associated with a broad spectrum of clinical symptoms considered as typical (e.g. limbic encephalitis, paraneoplastic cerebellar degeneration, subacute sensory neuropathy, Lambert-Eaton myasthenic syndrome), or non-typical PNS (other polyneuropathies, motor neuron disease, polymyositis) and complex immune response, that may involve both cellular reaction, as well as humoral one, depending on the localization of target antigen. Because PNS symptoms precede clinical manifestation of malignancy, the diagnostic procedures leading to identification of neoplasm in the respiratory system are an important step of the treatment in patients with paraneoplastic neurological syndromes.

Słowa kluczowe: neurologiczne zespoły paranowotworowe, przeciwciała onkoneuronalne, nowotwory płuc

Key words: paraneoplastic neurological syndromes, onconeural antibodies, lung cancer

Podstawy diagnostyki neurologicznych zespołów paranowotworowych

Neurologiczne zespoły paranowotworowe (NZP) rozwijają się w wyniku pośredniego wpływu rozwijającego się nowotworu na ośrodkowy, obwodowy układ nerwowy, złącze nerwowo-mięśniowe i mięśnie szkieletowe. Powikłania ze strony układu nerwowego występują u 45% chorych z nowotworami (8). Patologia układu nerwowego w przebiegu choroby nowotworowej związana jest z zaburzeniami układu krzepnięcia, następstwami zmian metabolicznych lub odpowiedzią układu immunologicznego na rozwijający się guz. Diagnostykę NZP usystematyzowano w 2004 roku, gdy grupa ekspertów, którą kierował Francesc Graus opublikowała obowiązujące obecnie kryteria ich rozpoznania (5). W ich ramach wprowadzono istotne pojęcia związane z rozpoznawaniem NZP: typowe (klasyczne) zespoły paranowotworowe i dokładnie określone przeciwciała onkoneuronalne.

Neurologiczne zespoły paranowotworowe przyjmują postać:

I. w obrębie ośrodkowego układu nerwowego:
   1. zapalenia układu limbicznego
   2. zwyrodnienia móżdżku
   3. zapalenia pnia mózgu
   4. opsoklonii / mioklonii
   5. podostrej martwiczej mielopatii
   6. choroby neuronu ruchowego

II. w obwodowym układzie nerwowym:
   1. podostrej neuropatii czuciowej
   2. neuropatii czuciowo - ruchowej
   3. neuropatii demielinizacyjnych
   4. neuropatii związanej z zapaleniem naczyń
   5. neuropatii autonomicznych

III. na poziomie złącza nerwowo-mięśniowego:
   1. zespołu Lamberta-Eatona (LEMS - Lambert-Eaton myasthenic syndrome)
   2. miastenii
   3. neuromiotonii

IV. w mięśniach szkieletowych:
   1. miopatii
   2. zapalenia skórno-mięśniowego
   3. zapalenia wielomięśniowego

Współcześnie akceptuje się imunologiczną hipotezę rozwoju neurologicznych zespołów paranowotworowych. Opiera się ona na koncepcji odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciw antygenom występującym w komórkach nowotworowych i układzie nerwowym. Celem tej reakcji immunologicznej są białka występujące powierzchownie i/lub wewntątrzkomórkowo. Wykrycie obecności przeciwciał onkoneuronalnych jest istotnym elementem rozpoznania neurologicznych zespołów paranowotworowych.

Pewne rozpoznanie NZP ustalane jest w przypadkach występowania:

- typowego (klasycznego) zespołu neurologicznego i nowotworu rozpoznanego w ciągu 5 lat
- nietypowego zespołu neurologicznego, który wycofuje się lub poprawia po leczeniu nowotworu bez jednoczesnego zastosowania immunoterapii, przy wykluczeniu podejrzenia samoistnej remisji guza
- nietypowego zespołu neurologicznego z wykryciem (lub bez) obecności przeciwciał onkoneuronalnych i rozpoznaniem nowotworu w ciągu 5 lat
- zespołu neurologicznego (typowego lub nietypowego) z wykryciem dokładnie określonych przeciwciał onkoneuronalnych (anty - Hu, Yo, CV2, Ri, Ma i amfifizyna), ale bez obecności nowotworu.

Natomiast możliwe rozpoznanie stawiane jest u chorych z:

- typowym zespołem neurologicznym bez obecności nowotworu i przeciwciał onkoneuronalnych, ale z wysokim ryzykiem wystąpienia nowotworu
- zespołem neurologicznym (typowym lub nietypowym) z jedynie częściowo scharakteryzowanymi przeciwciałami onkoneuronalnymi i bez nowotworu
- nietypowym zespołem neurologicznym bez obecności przeciwciał i nowotworem rozpoznanym w ciągu 2 lat (5).

Rekomendowane postępowanie diagnostyczne u chorych z rozpoznanym neurologicznym zespołem paranowotworowym opiera się na następujących założeniach i zaleceniach:

- typ przeciwciała i w mniejszym stopniu zespół objawów klinicznych określa ryzyko i charakter pierwotnego nowotworu
- większość neurologicznych zespołów paranowotworowych nie jest związana z jednym specyficznym przeciwciałem, a równoczesne oznaczanie wielu przeciwciał zwiększa szansę i skraca czas do wykrycia nowotworu
- badanie przesiewowe w kierunku drobnokomórkowego raka płuca - KT klatki piersiowej z następowym FDG-PET
- badanie przesiewowe w kierunku grasiczaka - KT klatki piersiowej, z następowym FDG-PET
- badanie przesiewowe w kierunku raka piersi - mammografia, następnie MRI, jeśli wynik negatywny - FDG-PET
- badanie przesiewowe w kierunku potworniaka jajnika - USG, następnie KT/MRI miednicy/jamy brzusznej, jeśli wynik negatywny - KT klatki piersiowej
- badanie przesiewowe w kierunku raka jajnika - USG i Ca-125, następnie KT miednicy/jamy brzusznej lub FDG-PET
- badanie przesiewowe w kierunku nowotworów jąder - USG, oznaczenie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (β-hCG) i alfa-fetoproteiny (AFP), następnie KT miednicy. Biopsje zaleca się u mężczyzn w wieku < 50 r.ż. z klasycznym zespołem paranowotworowym i mikrozwapnieniami w USG
- w przypadkach negatywnego wyniku badania przesiewowego i pogarszania się stanu neurologicznego usprawiedliwiona jest operacja zwiadowcza i w końcu prewencyjne usunięcie jajników u kobiet w okresie post-menopauzalnym z zespołem paranowotworowym i obecnością przeciwciał anty-Yo
- rozszerzenie spektrum badań laboratoryjnych ma dodatkową wartość w przypadkach, gdy wykryte przeciwciała i zespół neurologiczny mogą mieć zarówno charakter paranowotworowy i nieparanowotworowy (np. LEMS, miastenia)
- jeśli nie stwierdzono obecności przeciwciał onkoneuronalnych, a chory ma klasyczny zespół paranowotworowy i jego stan neurologiczny pogarsza się - badanie przesiewowe należy prowadzić w oparciu o najbardziej prawdopodobną lokalizację wynikającą z typu zespołu stosując typowe metody diagnostyczne. Jeśli ich wynik jest negatywny - zalecane jest badanie PET-FDG (24).

Neurologiczne zespoły paranowotworowe związane z rozrostowymi chorobami układu oddechowego

Związek pomiędzy nowotworami płuc a neurologicznymi zespołami paranowotworowymi jest stwierdzany często zarówno w przypadkach poszukiwania przyczyn występującego deficytu neurologicznego, jak i podczas oceny neurologicznej przebiegu chorób rozrostowych układu oddechowego (12, 21, 24). Drobnokomórkowy rak płuca (ang. small-cell lung cancer, SCLC) często rozpoznawany jest u chorych z objawami zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenia układu limbicznego, zapalenia pnia mózgu, paranowotworowego zwyrodnienia móżdżku, czuciowej neuropatii, rzekomej niedrożności jelit w połączeniu z obecnością przeciwciał anty-Hu (6). U chorych z SCLC i przeciwciałami anty-CV2 obserwuje się dodatkowo objawy pląsawicy, neuropatii nerwu wzrokowego, izolowanej mielopatii i mieszanych neuropatii (6). Obecność drobnokomórkowego raka płuca podejrzewa się u chorych z obecnością przeciwciał anty-amfifizyna oraz objawami zespołu sztywnego człowieka, mielopatii, zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego, neuropatii czuciowej i miokloniami lub przy współistnieniu przeciwciał anty-Ri i objawów zapalenia pnia mózgu lub zespołu opsoklonie-mioklonie (6, 12, 21).

Początkowo u połowy chorych z zapaleniami mózgu wykrywano obecność przeciwciał onkoneuronalnych, najczęściej anty-Hu, które wskazują na prawdopodobny związek z rakiem drobnokomórkowym płuca (1). Rozszerzenie możliwości diagnostycznych o wprowadzenie dostępnych w praktyce klinicznej testów do oznaczeń przeciwciała przeciw kanałom jonowym i receptorom spowodowało, że w przypadkach wcześniej określanych jako seronegatywne identyfikowano obecność przeciwciał anty-AMPA (9) anty-GABA (10), które w odpowiednio 60% i 70% przypadków wiązały się z drobnokomórkowym rakiem płuca. Przeciwciała przeciw podjednostkom bramkowanych napięciem kanałów potasowych: anty-LGI (ang. Leucine-rich,Glioma-Inactivated 1) i anty-CASPR2 (ang. Contactin-Associated Protein 2) występują w zespołach neurologicznych, które mogą mieć paranowotworowy, jak i nieparanowotworowy charakter. Przeciwciała anty-LGI najczęściej stwierdza się u chorych z zapaleniem układu limbicznego, a anty-CASPR2 w przypadkach zespołu Morvana, zapaleń mózgu i neuromiotonii (7, 11, 20).

W duńsko-angielskim badaniu przeprowadzonym na populacji 219 chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona w wyniku analizy wieloczynnikowej zidentyfikowano wiek, palenie tytoniu, redukcję masy ciała, ocenę w skali Karnofsky'ego, występowanie objawów opuszkowych i zaburzenia potencji u mężczyzn oraz obecność przeciwciał anty-SOX1 (ang. Sry-related

HMG box 1) jako niezależne czynniki predykcyjne rozpoznania raka drobnokomórkowego płuca. Ponadto autorzy opracowali 7-punktową skalę (od 0 do 6), w której stwierdzenie powyżej 3 punktów wskazuje na obecność raka drobnokomórkowego płuca z prawdopodobieństwem wyższym niż 80% (24).

Zasady oceny chorych w skali DELTA-P (ang. Dutch-English LEMS Tumor Association Prediction) przedstawiono w Tab. 1.

Zatem diagnostyka w kierunku chorób rozrostowych układu oddechowego powinna być istotnym elementem postępowania w przypadku rozpoznania neurologicznego zespołu paranowotworowego.

Odpowiedź immunologiczna w nowotworach płuc i jej znaczenie dla rozwoju neurologicznych zespołów paranowotworowych

Jak dotąd nie udowodniono jednoznacznie patofizjologicznego wpływu przeciwciał onkoneuronalnych na rozwój objawów neurologicznego zespołu paranowotworowego. W badaniach doświadczalnych próba biernego transferu przeciwciał anty-Yo pochodzących od chorych z paranowotworowym zwyrodnieniem móżdżku nie doprowadziła do rozwoju objawów uszkodzenia móżdżku, ani zaniku komórek Purkinjego u myszy (23). Ponadto w modelu doświadczalnej choroby nowotworowej pomimo stwierdzenia morfologicznych wykładników paranowotworowego zwyrodnienia móżdżku nie stwierdzono obecności przeciwciał onkoneuronalnych (13). Obserwowano natomiast zaangażowanie cytokin i chemokin (16), stresu oksydacyjnego (15) i pobudzenia aktywności ATP-az (14, 15) w pośredni wpływ nowotworu na ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy.

Podkreśla się w ostatnich latach udział odpowiedzi komórkowej w patofizjologii neurologicznych zespołów paranowotworowych. Limfocyty krwi obwodowej chorych z neurologicznymi zespołami paranowotworowymi reagują z tymi samymi antygenami co przeciwciała onkoneuronalne, a nacieki z komórek jednojądrzastych obserwuje się w badaniach neuropatologicznych chorych z paranowotworowymi zapaleniami mózgu (4). Wśród komórek tworzących nacieki dominują limfocyty CD3+ i CD8+, rzadziej stwierdza się limfocyty CD4+ (2). Natomiast w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z NZP

Tabela 1. Zasady oceny w skali DELTA-P (wg. Titulaer i wsp. 2011)

Skrót	Oceniany objaw / parametr	Punktacja
D (dysarthria)	dyzartria, dysfagia, zaburzenia żucia, osłabienie mięśni karku: objawy opuszkowe	
	- obecne	1
	- nieobecne	0
E (erectile dysfunction)	zaburzenia potencji	
	• kobieta	0
	• mężczyzna	
	- obecne	1
	- nieobecne	0
L (loss of weight)	zmniejszenie masy ciała	
	- nie występuje lub < 5%	0
	- występuje >= 5%	1
T (tobacco use)	palenie tytoniu przy wystąpieniu objawów	
	- nie	0
	- tak	1
A (age of onset)	wiek przy wystąpieniu objawów	
	- < 50 r. ż.	0
	- >= 50 r. ż.	1
P (Karnofsky performance score)	ocena w skali Karnofsky'ego	
	- 70 - 100	0
	- 0 - 60	1

stwierdza się pleocytozę, w której przeważają limfocyty T CD8+ i CD4+, natural killer cells (NK) a zwłaszcza limfocyty B (18). U chorych z rakiem drobnokomórkowym płuca wykazano specyficzną reakcję limfocytów CD8+ skierowaną przeciw antygenowi Hu (19). Ponadto obserwowano występowanie dwóch podgrup komórek cytotoksycznych: jedną produkującą interferon gamma oraz drugą – interleukinę 5 i interleukinę 13 (19).

U chorych z zespołem Hu, który rozpoznaje się w przypadkach współistnienia drobnokomórkowego raka płuca z zapaleniem mózgu i rdzenia lub czuciową neuropatią oraz przeciwciałami anty-Hu wykazano, że limfocyty obecne w nacieku guza cechują się reakcją specyficznie skierowaną przeciw antygenowi HuD (22). Ponadto u chorych z nowotworami płuc poza obecnością przeciwciał skierowanych przeciw wewnątrzkomórkowym antygenom (anty-Hu, anty-Ri, anty-amfifizyna, anty-Yo, anty-Ma/Ta) obserwowano zwiększenie ekspresji markerów cytotoksyczności w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (17). Różnorodność reakcji immunologicznej, stwierdzanej u osób z nowotworami płuc, uzależniona może być od lokalizacji docelowych antygenów. Hipotezę wyjaśniającą to zjawisko przedstawili ostatnio Bien i wsp. (3) sugerując, że w przypadku odpowiedzi skierowanej przeciw antygenom wewnątrzkomórkowym dochodzi do zaangażowania cytotoksycznych limfocytów T, natomiast reakcja przeciw antygenom powierzchniowym zachodzi przy udziale przeciwciał i układu dopełniacza.

Podsumowując, nowotwory płuc związane są z szerokim spektrum objawów tworzących zarówno typowe, jak i nietypowe neurologiczne zespoły paranowotworowe oraz złożonymi reakcjami układu immunologicznego, które mogą obejmować zarówno elementy odpowiedzi komórkowej, jak i humoralnej w zależności od typu antygenu będącego jej celem. Natomiast diagnostyka chorób rozrostowych układu oddechowego jest ważnym elementem postępowania u chorych z rozpoznanymi neurologicznymi zespołami paranowotworowymi.

Piśmiennictwo

1. *Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, Rene R., Bescansa E., Delattre J.Y.:* Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. Brain 1997, 120, 923-928
2. *Ay M.M., Kasai T., Tashiro Y., Xing H.Q., Shirahama H., Mitsuda M., Suetsugu T., Tanaka K., Osame M., Izumo S.:* CD8 positive T-cell infiltration in the dentate nucleus of paraneoplastic cerebellar degeneration. J. Neuroimmunol 2009, 208(1-2), 136-140
3. *Bien C.G., Vincent A., Barnett M.H., Becker A.J., Blümcke I., Graus F., Jellinger K.A., Reuss D.E., Ribalta T., Schlegel J., Sutton I., Lassmann H., Bauer J.:* Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. Brain 2012, 135(Pt 5), 1622-1638
4. *Blumenthal D.T., Salzman K.L., Digre K.B., Jensen R.L., Dunson W.A., Dalmau J.:* Early pathologic findings and long-term improvement in anti-Ma2-associated encephalitis. Neurology 2006, 67, 146-149
5. *Graus F., Delattre J.Y., Antoine J.C., Dalmau J., Giometto B., Grisold W., Honnorat J., Sillevis Smitt P., Vedeler Ch., Verschuuren J.J.G.M., Vincent A., Voltz R.:* for the Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork: Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J. Neurol. Neurosurg. Psych. 2004, 75, 1135-1140
6. *Graus F., Dalmau J.:* Paraneoplastic neurological syndromes. Curr Opinion Neurol 2012, doi: 10.1097/WCO.0b013e328359da15
7. *Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, Schiza N., Waters P., Mazia C., Zuliani L., Watanabe O., Lang B., Buckley C., Vincent A.:* Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. Ann. Neurol. 2012, 72, 241-255
8. *Kaal E.C.A., Vecht Ch.J.:* The prevalence and impact of neurologic disease in cancer. w "Cancer Neurology in Clinical Practice" wyd. Schiff D., Kesari S., Wen P.Y. Humana Press 2008, 3-11
9. *Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L., Gleichman A.J., Shu H., Mata S., Kremens D., Vitaliani R., Geschwind M.D., Bataller L., Kalb R.G., Davis R., Graus F., Lynch D.R., Balice-Gordon R., Dalmau J.:* AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. Ann. Neurol. 2009, 65, 424-434
10. *Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E., Constantinescu R., Raizer J., Friedman D., Skeen M.B., Grisold W., Kimura A., Ohta K., Iizuka T., Guzman M., Graus F., Moss S.J., Balice - Gordon R., Dalmau J.:* The GABAB receptor is a novel autoantigen of limbic encephalitis with prominent seizures: a case series and characterization of the antigen. Lancet Neurol. 2010, 9, 776-785
11. *Lancaster E., Huijbers M.G., Bar V., Boronat A., Wong A., Martinez-Hernandez E., Wilson C., Jacobs D., Lai M., Walker R.W., Graus F., Bataller L., Illa I., Markx S., Strauss K.A., Peles E., Scherer S.S., Dalmau J.:* Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. Ann. Neurol. 2011, 69, 303-311
12. *Michalak S., Cofta S., Piatek A., Rybacka J., Wysocka E., Kozubski W.:* Onconeuronal and antineuronal antibodies in patients with neoplastic and non-neoplastic pulmonary pathologies and suspected for paraneoplastic neurological syndrome. Europ. J. Med. Res. 2009, 14, Suppl 4, 156-161
13. *Michalak S., Wender M., Michałowska-Wender G.:* Cachexia-induced cerebellar degeneration: involvement of serum TNF and MCP-1 in the course of experimental neoplastic disease. Acta Neurobiol. Exp. (Warsaw) 2006, 66(2), 113-122 (a)
14. *Michalak S., Adamczewska-Goncerzewicz Z., Szczech J.:* ATPases and lipid peroxidation in the rat sciatic nerve in the course of experimental neoplastic disease. Exp. Mol. Pathol. 2006, 81(1), 92-99 (b)
15. *Michalak S., Ambrosius W., Osztynowicz K., Kozubski W.:* ATP-ases activity, lipids and heat shock protein 70 kDa in spinal cord in rats with experimental neoplastic disease. Res. J. Med. Sci. 2007, 1 (4), 199 - 208
16. *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 –2alpha(CINC-2alpha) the involved mediators? Folia Neuropathol. 2010, 48(2), 93-103
17. *Michalak S., Piorunek T., Batura-Gabryel H., Zaborowski M., Stefens-Stawna P., Kozubski W.:* Autoimmune Response in Lung Cancer Patients with Paraneoplastic Neurological Syndromes. Adv Exp Biol Med (w druku)
18. *Psimaras D., Carpentier A.F., Rossi C.:* CSF study in paraneoplastic syndromes. J. Neurol. Neurosurg. Psych. 2010,, 81:42-45.
19. *Roberts W.K., Deluca I.J., Thomas A., Fak J., Williams T., Buckley N., Dousmanis A.G., Posner J.B., Darnell R.B.:* Patients with lung cancer and paraneoplastic Hu syndrome harbor HuD-specific type 2 CD8+ T cells. J. Clin. Invest. 2009, 119, 2042-2051

20. *Rubio-Agusti I., Perez-Miralles F., Sevilla T., Muelas N., Chumillas M.J., Mayordomo F., Azorin I., Carmona E., Moscardo F., Palau J., Jacobsohn L., Vincent A., Vilches J.J.,Bataller L.:* Peripheral nerve hyperexcitability: a clinical and immunologic study of 38 patients. Neurology 2011, 76, 172-178

21. *Stefens-Stawna P., Piorunek T., Gabryel-Batura H., Kozubski W., Michalak S.:* Neurological paraneoplastic syndromes in lung cancer patients. Adv Expl Med Biol 2013, 756, 333-339

22. *Szabo A., Dalmau J., Manley G., Rosenfeld M., Wong E., Henson J., Posner J.B., Furneaux H.M.:* HuD, a paraneoplastic encephalomyelitis antigen, contains RNA-binding domains and is homologous to Elav and Sex-lethal. Cell 1991, 67, 325-333

23. *Tanaka M., Tanaka K., Onodera O., Tsuji S.:* Trial to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibody: I. Mouse strains bearing different MHC molecules produce antibodies on immunization with recombinant Yo protein, but do not cause Purkinje cell loss. Clin. Neurol. Neurosurg. 1995, 97, 95-100

24. *Titulaer M.J., Soffietti R., Dalmau J., Gilhusd N.E, Giometto B., Graus F., Grisold W., Honnorat J., Sillevis Smittk P. A. E., Tanasescul R., Vedelerd C.A., Voltz R., Verschuuren J.J.G.M.:* Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task Force. Europ. J. Neurol. 2011, 18(1): 19–e3. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03220.x.

25. *Titulaer M.J., Maddison P., Sont J.K., Wirtz P.W., Hilton-Jones D., Klooster R., Willcox N., Potman M., Sillevis Smitt P.A.E, Kuks J.B.M., Roep B.O., Vincent A., van der Maarel S.M., van Dijk J.G., Lang B., Verschuuren J.J.G.M.:* Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS. J. Clin. Oncol. 2011, 29, 902-908

Adres do korespondencji:
Sławomir Michalak
Zakład Neurochemii i Neuropatologii, Katedra Neurologii
UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
60-355 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49
e-mail: swami622@gmail.com

Przydatność białka HMGB1 w diagnostyce proteomicznej powikłań krwawienia podpajęczynówkowego. Przegląd piśmiennictwa.

The usefulness of HMGB1 protein in the proteomic diagnosis of subarachnoid haemorrhage complications. Review of the literature.

Bartosz Sokół

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

Streszczenie

Krwawienie podpajęczynówkowe jest istotną przyczyną śmierci lub znaczącego kalectwa. Pomimo zaawansowanych badań nie ma skutecznych metod jego leczenia. Coraz więcej prac sugeruje, iż wczesne uszkodzenie mózgu może być główną przyczyną odroczonego pogorszenia klinicznego. Badania proteomiczne białek płynu mózgowo-rdzeniowego mogą być wykorzystane do identyfikacji pacjentów, którym grozi pogorszenie neurologiczne. Białko HMGB-1 może odgrywać istotną rolę w rozwoju uszkodzenia mózgu po krwawieniu podpajęczynówkowym, a terapie przeciwciałem monoklonalnym przeciwko HMGB-1 mogą być nową metodę leczenia uszkodzenia mózgu. Coraz bardziej zaawansowane metody wykrywania tego białka w przyszłości mogą poprawić wczesną diagnostykę i leczenie chorych z krwawieniem podpajęczynówkowym.

Summary

Occurrence of subarachnoid haemorrhage can cause death or significant disability. Despite advanced studies there are no effective methods for their treatment. Existing papers suggest that early brain injury may be the main cause of delayed ischemic event. Proteomic studies of proteins in cerebrospinal fluid may be used to identify patients at risk of neurological deterioration. HMGB1 protein might play a vital role in the development of brain injury after subarachnoid haemorrhage and a monoclonal antibody therapy against HMGB-1 may be a new method for the treatment of brain damage. Increasingly more sophisticated methods of detection of this protein may in the future improve the early diagnosis and treatment of patients with subarachnoid haemorrhage.

Słowa kluczowe: krwawienie podpajęczynówkowe, skurcz naczyniowy, odległe zmiany niedokrwienne, proteomika, HMGB1

Key words: subarachnoid haemorrhage, vasospasm, delayed ischemic deficit, proteomics, HMGB1

Wstęp

Około 30% pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym umiera w ciągu 24 h od krwawienia lub pozostaje w ciężkim stanie neurologicznym. Najważniejszymi przyczynami śmierci są pierwotne krwawienie 16%, nawrotowe krwawienie 18% i opóźnione niedokrwienie mózgu 15%. Najważniejszą komplikacją w okresie po leczeniu tętniaka jest niedokrwienie mózgu (9). Jako, że skurcz naczyniowy jest główną przyczyną pogorszenia neurologicznego związanego z niedokrwieniem, jednym z głównych celów leczenia krwawienia podpajeczynówkowego jest zapobieganie i minimalizowanie skurczu naczyniowego inicjującego niedokrwienie (5). Pomimo zauważalnego postępu w leczeniu krwawienia podpajeczynówkowego jak techniki endowaskularne, metody diagnostyczne, postępowanie przed i pooperacyjne, ciągle stwierdza się niesatysfakcjonujący wynik leczenia, w którym śmiertelność 30 dniowa sięga 45%. Częstość występowania krwawienia podpajęczynówkowego jest uzależniona od pochodzenia etnicznego chorych i np. w populacji chińskiej wynosi 2 przypadki na 100000 mieszkańców, a w Finlandii 22,5 na 100000 mieszkańców. Szacuje się, iż w Stanach Zjednoczonych Ameryki rocznie stwierdza się 6700 zgonów z powodu krwawienia podpajęczynówkowego. Krwawienie podpajęczynówkowe powoduje znaczący spadek mózgowego przepływu krwi, redukcję autoregulacji i ostre niedokrwienie mózgowia. Te procesy patofizjologiczne są powiązane ze

wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego, obniżonym ciśnieniem perfuzyjnym i ostrym skurczem naczyniowym, mikronaczyniową agregacją płytek krwi, aktywacją mikronaczyniowych kolagenaz, utratą mikronaczyniowego kolagenu i utratą endothelialnego antygenu barierowego prowadzącego do obniżonej perfuzji mikronaczyniowej, zwiększonej przepuszczalności naczyniowej, czy obniżone dostępności tlenku azotu. Pomimo ostatnich postępów wiedzy w zrozumieniu wywołanego krwawieniem podpajęczynówkowym uszkodzenia mózgowego nadal istnieje bardzo mało efektywnych metod jego leczenia i konieczne są dalsze badania. Skurcz naczyniowy jest opóźnionym zwężeniem naczyń o dużej przepustowości krwi położonych u podstawy mózgowia występujący po krwawieniu podpajęczynówkowym, które jest związane z obniżeniem przepływu krwi przez mózgowie. Angiograficznie potwierdzony skurcz naczyniowy jest stwierdzany u 30 do 70% pacjentów, typowo pojawia sie w 3-5 dniu po krwawieniu, zwykle osiąga maksymalne nasilenie między 5 a 14 dniem i stopniowo wycofuje się w ciągu 2 do 4 tygodni. Przynajmniej w połowie przypadków skurcz naczyniowy manifestuje się pod postacią odległego niedokrwiennego deficytu neurologicznego. We współczesnych seriach 15-20% takich pacjentów cierpi z powodu udaru mózgu lub umiera pomimo maksymalnej terapii. Diagnostyka skurczu naczyniowego przy pomocy przezczaszkowego badania Doppler nadal pozostaje kontrowersyjna, a największą wartość stanowi ocena współczynnika Lindegaarda tj. proporcji pomiędzy przepływem krwi w którymkolwiek badanym naczyniu mózgowym do prędkości przepływu krwi w tętnicy szyjnej wewnętrznej. Ocena tych trendów wydaje sie być przydatna w prowadzeniu terapii hiperdynamiczno-hiperwolemicznej, jednak inne badania takie jak np. ocena dyfuzji i perfuzji w badaniu MR nadal mają przewagę (5). Obecny koncept terapeutyczny jest głównie oparty na antagonistach kanałów wapniowych takich jak nimodipina. Jej rola w modulowaniu skurczu naczyniowego pozostaje nadal nieudowodniona, a redukcja śmiertelności i poprawa wyniku neurologicznego może bardziej zależeć od właściwości neuroprotekcyjnych, niż efektu na naczynia mózgowe, co potwierdza fakt, iż dotychczas nie ukazał sie artykuł potwierdzający skuteczność leku w terapii angiograficznego skurczu naczyniowego (21). Interesujący jest również fakt, iż nikardypina wykazała 30 % redukcję występowania skurczu naczyniowego jednak bez skutecznej poprawy wyników pacjentów (9). Patogeneza objawowego skurczu naczyniowego jest skomplikowana i ciągle nie jest całkowicie wyjaśniona. Ciągle pozostaje niejasne, dlaczego u niektórych pacjentów rozwija sie objawowy skurcz naczyniowy, a u innych nie (25). Jeżeli można by zidentyfikować podgrupę, u której rozwinie się udar niedokrwienny mózgu, mogłoby to pomóc we włączeniu wczesnej terapii łagodzącej jego efekty. Coraz więcej badań sugeruje, iż skurcz naczyniowy nie jest jedyną przyczyną odroczonego pogorszenia klinicznego. Coraz większy nacisk kładziony jest na wczesne uszkodzenie mózgu powstające w ciągu 72 h od krwawienia, zanim rozwinie sie skurcz naczyniowy (16). Uwzględnić tu należy wzmożone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, uogólniony spadek przepływu krwi, zaburzenia bariery krew-mózg, obrzęk mózgu, czy obumieranie komórek (22, 29, 30). Wczesna diagnostyka tych procesów może być związana z poprawą wykrywania rozwijającego się pogorszenia neurologicznego. Jedną z opcji są badania genomiczne, które dają ważne podstawy do identyfikacji nowych celów terapeutycznych, jednak ekspresja genowa może ulec znaczącej zmianie podczas krwawienia podpajęczynówkowego, przez co zmiany w ekspresji białek i ich modyfikacji mogą dostarczyć ważniejszych informacji dotyczących skomplikowanych mechanizmów leżących u podstaw uszkodzenia neurologicznego występującego po krwawieniu podpajęczynówkowym. Zawartość białek w komórce czy tkance jest znacząco większa i bardziej skomplikowana niż genom ludzki. Alternatywny splicing i modyfikacje posttranlacyjne białek, takie jak fosforylacja, glikozylacja, czy interakcje pomiędzy białkami mogą skutkować powstaniem kilkunastu różnych izoform białka. Obecnie zidentyfikowano około 100 białek w płynie mózgowo-rdzeniowym i 3000-4000 substancji białkopochodnych (10, 23). Inna praca sugeruje obecność 2630 białek w płynie mózgowo rdzeniowym zdrowych ludzi, z czego 56% jest specyficznych dla płynu mózgowo-rdzeniowego (26), Może to być wykorzystane do identyfikacji kluczowych mediatorów uszkodzeń neuronaczyniowych (13). Celem takich badań może być płyn mózgowo-rdzeniowy rutynowo pobierany po założeniu drenażu dokomorowego (3).

Badania proteomiczne

Białko grupy wysokiej mobilności (High-mobility group protein box 1) jest 26 kDa konserwatywnym białkiem niespecyficznym dla konkretnej sekwencji DNA. HMGB1 ssaków zbudowane jest z dwóch homologicznych domen wiążących DNA, pola A i B (każde składające z 80-90 reszt aminokwasowych), połączone za pomocą krótkiego regionu podstawowego do kwaśnej domeny C-końcowej, zawierającej 30 kolejnych reszt Asp i Glu. HMGB1 występuje zarówno u roślin jak i zwierząt. Cześć B posiada aktywność cytokinowa, indukującą makrofagi do wydzielania prozapalnych cytokin, aktywność ta jest antagonizowana przez część A. HMGB1 uczestniczy w replikacji, rekombinacji, transkrypcji i naprawie DNA. HMGB1 jest pasywnie uwalniane przez uszkodzone komórki, a aktywnie wydzielane przez komórki zapalne. HMGB1 wiąże sie z rożnymi receptorami tj.: receptorami końcowych produktów zaawansowanej glikacji

(receptor for advanced glycation end products, RAGE), receptorów Toll- podobnych (Toll-like receptors, TLR)-2, 4, 9. Dodatkowo HMGB1 tworzy kompleksy z DNA, lipopolisacharydami, interleukiną-1 i nukleosomami inicjując reakcję zapalną (31). Te odkrycia pomagają uzasadnić rolę HMGB1 w promowaniu uszkodzenia mózgu po krwawieniu podpajęczynówkowym. Białko to w warunkach fizjologicznych jest zlokalizowane w jądrze komórkowym i stabilizuje strukturę nukleosomalną celem usprawnienia transkrypcji genowej. Jeżeli jest przemieszczone do przestrzeni zewnątrzkomórkowej staje się prozapalną cytokiną. Białko HMGB1 może być zaklasyfikowane do białek z grupy alarmin tj. wielofunkcjolnalnych białek, które aktywują odpowiedź immunologiczną ostrzegając sąsiednie komórki o uszkodzeniu. Dwie prace (19, 20) wykazały obecność HMGB1 jako biomarkera wyniku neurologicznego po krwawieniu podpajęczynówkowym Zostało ono wykryte u wszystkich 9 pacjentów po krwawieniu podpajęczynówkowym. Białko to było poniżej poziomu wykrywalności u 7 pacjentów kontrolnych, co może sugerować, iż uwalnianie tego białka jest specyficzne dla uszkodzeń mózgowia. Poziomy HMGB1 w płynie mózgowo-rdzeniowym retrospektywnie korelowały z wynikiem neurologicznym, skalą Hunta i Hessa (12), były również wysoko skorelowane z obrazem krwawienia podpajęczynówkowego w tomografii komputerowej głowy opisanej w skali KT Fischera. Jest ono również podwyższone u pacjentów z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i udarem niedokrwiennym, co sugeruje reprezentowanie przez to białko markera uszkodzeń neurologicznych (6). Podanie dokomorowe białka HMGB1 gryzoniom indukowało ekspresję mediatorów prozapalnych. HMGB1 nie jest aktywnie wydzielane w OUN, jednak jest pasywnie wydzielane do przestrzeni zewnątrzkomórkowej i płynu mózgowo-rdzeniowego przez obumarłe neurony po udarze niedokrwiennym, jest również wydzielane przez korę mózgową po udarze krwotocznym myszy (17). Ekspresja białka HMGB1 jest wzmocniona i więcej jest jego uwalniane po urazach mózgu i rdzenia kręgowego spowalniając odnowę komórkową. Wyciszenie ekspresji HMGB1 u szczurów z wywoływanym udarem niedokrwiennym znacząco ograniczało obszar zmian niedokrwiennych. Badanie to również sugeruje, iż HMGB1 jest intensywnie uwalniane po urazie i prowadzi do podwyższenia poziomu TNF, a także IL-6, IL-8 poprzez stymulacje TLR-2, TLR-4 i TLR-9. Podwyższony poziom HMGB1 w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym może być wywołany albo wydzielaniem z aktywowanego mikrogleju, albo biernym wydzielaniem z uszkodzonych jąder komórkowych obumierających komórek mózgowia. Monoklonalne przeciwciała Anty-HMGB1 znacząco redukują rozwój pourazowego obrzęku mózgu u szczurów, redukują one również ekspresję TNF-alfa oraz iNOS, deaktywują naczyniowe komórki endothelium oraz zmniejszają ilość neutrofili w miejscu uszkodzenia. Podanie rekombinowanego HMGB-1 szczurom z urazowym uszkodzeniem mózgu powodowało zwiększenie przepuszczalności bariery krew-mózg nasilając obrzęk mózgu. Terapia przeciwciałem monoklonalnym przeciwko HMGB-1 jest proponowana jako nowa metoda leczenia urazowego uszkodzenia mózgu (18).

Podsumowanie

Powikłania niedokrwienne są główną przyczyną śmierci i kalectwa u chorych z krwawieniem podpajęczynówkowym (11) pomimo leczenia terapią hiperwolemiczno-hiperdynamiczną (24) czy nimodipiną (1, 27). Wiele leków wykazuje przydatność w modelach zwierzęcych chorób neurologicznych, lecz większość zawiodła oczekiwania w terapiach klinicznych. Wyjątkiem są terapia rekombinowanym tkankowym aktywatorem plazminogenu (27) czy urokinazą (7). Należy pamiętać o wielu ograniczeniach modeli zwierzęcych, gdzie leki podawane są natychmiast po udarze, co w sytuacji klinicznej jest trudne do osiągnięcia (4). Wykorzystanie wiedzy uzyskanej z eksperymentów na zwierzętach wymaga również szczegółowego modelowania farmakokinetycznego badanych substancji i oceny czasu niezbędnego do osiągnięcia szczytu wysycenia lekiem tak różnych u zwierząt i ludzi (30). Badanie chorych z krwawieniem podpajęczynówkowym umożliwia ocenę płynu mózgowo-rdzeniowego, którego drenaż jest częścią standardowego postępowania medycznego. Ważnymi narzędziami, które mogą być wykorzystane w monitorowaniu HMGB-1 w przyszłości mogą być mikrodializa wykorzystująca nowoczesne błony półprzepuszczalne (28) czy nanotechnologia umożliwiające wykrywanie bardzo niewielkich ilości poszukiwanych białek (2, 31).

Piśmiennictwo

1. *Allen G.S., Ahn H.S., Preziosi T.J. i wsp.:* Cerebral arterial spasma controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med 1983, 308, 619-624
2. *Andrews R.J.:* Nanotechnology and neurosurgery. J Nanosci Nanotechnol. 2009, 9, 5008-13
3. *Bayés A., Grant S.G.:* Neuroproteomics: understanding the molecular organization and complexity of the brain. Nat Rev Neurosci. 2009, 10(9), 635-46
4. *Clark S.R.:* A thesis submitted to the University of Manchester for the degree of Doctor of Philosophy in the Faculty of Life Sciences The Role of Interleukin-1 receptor antagonist in cerebral ischemia. 2005
5. *Connolly E.S. Jr, Rabinstein A.A., Carhuapoma J.R. i wsp.:* American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/american Stroke Association. Stroke. 2012, 43(6), 1711-37

6. *Fang P., Schachner M., Shen Y.Q.:* HMGB1 in development and diseases of the central nervous system. Mol Neurobiol. 2012, 45(3), 499-506
7. *Furlan A., Higashida R., Wechsler L. i wsp.:* Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA. 1999, 1, 282(21), 2003-11
8. *Gueorguieva I., Clark S.R., McMahon C.J. i wsp.:* Pharmacokinetic modelling of interleukin-1 receptor antagonist in plasma and cerebrospinal fluid of patients following subarachnoid haemorrhage. Br J Clin Pharmacol. 2008, 65(3), 317-25
9. *Hijdra A., Braakman R., van Gijn J. I wsp.:* Aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Complications and outcome in a hospital population. Stroke. 1987, 18(6), 1061-7
10. *Hölttä M., Zetterberg H., Mirgorodskaya E. i wsp.:* Peptidome Analysis of Cerebrospinal Fluid by LC-MALDI MS. PLoS One. 2012, 7(8), e42555
11. *Hop J.W., Rinkel G.J., Algra A. i wsp.:* Case-Fatality Rates and Functional Outcome After Subarachnoid Haemorrhage. Stroke 1997, 28, 660-664
12. *Hunt W.E., Hess R.M.:* Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. J Neurosurg. 1968, 28(1), 14-20
13. *King M.D., Laird M.D., Ramesh S.S. i wsp.:* Elucidating novel mechanisms of brain injury following subarachnoid hemorrhage: an emerging role for neuroproteomics. Neurosurg Focus. 2010, 28(1), e 10
14. *Ider J.B., Liu C.Y., Apuzzo M.L.:* Neurosurgery in the realm of 10-9, part 1: stardust and nanotechnology in neuroscience. Neurosurgery. 2008, 62(1), 1-20
15. *Kossowska B., Dudka I., Gancarz R. i wsp.:* Analiza proteomiczna profili białkowych w niektórych stanach patologicznych ludzkiego organizmu. Postepy Hig Med Dosw. 2009, 12, 63, 549-63
16. *Maurer M.H., Haux D., Sakowitz O.W. i wsp.:* Identification of early markers for symptomatic vasospasm in human cerebral microdialysate after subarachnoid hemorrhage: preliminary results of a proteome-wide screening. J Cereb Blood Flow Metab. 2007, 27(10), 1675-83
17. *Murakami K., Koide M., Dumont T.M. i wsp.:* Subarachnoid Hemorrhage Induces Gliosis and Increased Expression of the Proinflammatory Cytokine High Mobility Group Box 1 Protein. Transl Stroke Res. 2011, 1, 72-79
18. Okuma Y., Liu K., Wake H. i wsp.: Anti-high mobility group box-1 antibody therapy for traumatic brain injury. Ann Neurol. 2012,72(3), 373-84
19. *Pan S., Rush J., Peskind E.R. i wsp:* Application of targeted quantitative proteomics analysis in human cerebrospinal fluid using a liquid chromatography matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight tandem mass spectrometer (LC MALDI TOF/TOF) platform. J Proteome Res. 2008, 7(2), 720-30
20. *Pan S., Zhu D., Quinn J.F. i wsp.:* A combined dataset of human cerebrospinal fluid proteins identified by multi-dimensional chromatography and tandem mass spectrometry. Proteomics. 2007, 7(3), 469-73
21. *Pickard J.D., Murray G.D.., Illingworth R. i wsp.:* Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. BMJ. 1989, 11, 636-42
22. *Pluta R.M., Hansen-Schwartz J., Dreier J. i wsp.:* Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. Neurol Res. 2009, 31(2), 151-8
23. *Roche S., Gabelle A., Lehmann S.:* Clinical proteomics of the cerebrospinal fluid: Towards the discovery of new biomarkers. Proteomics Clin Appl. 2008, 2(3), 428-36
24. *Romner B., Reinstrup P.:* Triple H therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A review. Acta Neurochir Suppl 2001, 77, 237-241
25. *Sakowitz O.W., Wolfrum S., Sarrafzadeh A.S. i wsp.:* Relation of cerebral energy metabolism and extracellular nitrite and nitrate concentrations in patients after aneurismal subarachnoid haemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab. 2001, 21(9), 1067-76
26. *Schutzer S.E., Liu T., Natelson B.H. i wsp.:* Establishing the proteome of normal human cerebrospinal fluid. PLoS One. 2010, 11, 5(6), e10980
27. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995, 333, 1581-1587
28. *Tisdall M.M., Smith M.:* Cerebral microdialysis: research technique or clinical tool. Br J Anaesth. 2006, 97(1), 18-25
29. *Trojanowski T.:* Blood-brain barrier changes after experimental subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochir (Wien). 1982, 60(1-2), 45-54
30. *Trojanowski T.:* How intracranial aneurysm rupture damages the brain. Interv Neuroradiol. 2008, 1, 14 Suppl 1, 9-12
31. *Yu Y., Xie M., Kang R. i wsp.:* HMGB1 is a therapeutic target for leukemia. Am J Blood Res. 2012, 2(1), 36-43

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

Zwężenie w obrębie stentu LeoPlus. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa.

In stent stenosis after implantatnion of LeoPlus stent. Case report and literature review.

Robert Juszkat[1,2], Katarzyna Stanisławska[2], Włodzimierz Liebert[1], Stanisław Nowak[1], Bogumia Stachowska-Tomczak[1]

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

[2] *z Katedry Radiologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu p.o. kierownika: dr hab. med. Włodzimierz Paprzycki*

Streszczenie

Zwężenia w obrębie stentu są częstym problemem występującym w praktyce kardiologii interewencyjnej. Zdecydowanie rzadziej spotykane są w naczyniach mózgowych, w przypadkach implantacji stentów w procesie leczenia tętniaków mózgu o szerokiej szyi. Przedstawiamy przypadek 40-letniej pacjentki leczonej z powodu niekrwawiącego tętniaka tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej przy odejściu tętnicy ocznej, za pomocą implantacji stentu LeoPlus. W 6-cio miesięcznej obserwacji stwierdzono zwężenie w stencie.

Summary

In stent stenosis are well known phenomenon after stent implantation to arteriosclerotic vessels, deeply studied by interventional cardiologists. It is less often in cerebral vessels after stent implantation during wide-neck aneurysms treatment.

We report the case of 40-yo woman, who was treated with LeoPlus stent implantation, because of wide neck aneurysm of internal carotid artery and after 6m follow up we diagnosed in stent stenosis.

Słowa kluczowe: stent, zwężenie w stencie, tętniak, embolizacja

Key words: stent, instent stenosis, aneurysm, embolization

Wstęp

Zwężenia w obrębie stentu są znanym zjawiskiem występującym u chorych leczonych wewnątrznaczyniowo z powodu zmian miażdżycowych naczyń wieńcowych.

Zdecydowanie rzadziej spotykane są w naczyniach mózgowych, w przypadkach implantacji stentów w procesie leczenia tętniaków mózgu o szerokiej szyi.

Patogeneza zwężenia w implantowanym stencie nie jest do końca poznana. Rozważa się kilka mechanizmów na poziomie komórkowym oraz ogólnoustrojowe czynniki ryzyka, które mogą być odpowiedzialne za powstające zwężenie (1). Do mechanizmów odpowiedzialnych za stenozę w stencie zalicza się reakcję zapalną w miejscu implantowanego stentu, związaną z istniejącą uprzednio, bogatolipidową blaszką miażdżycową (1). Inną opisywaną przyczyną nawrotu zwężenia jest reakcja na uraz (pęknięcie błony środkowej naczynia), który następuje podczas rozprężania stentu, co może zapoczątkować proliferację komórek mięśni gładkich i tworzenia nowej błony wewnętrznej (neointimy) (1, 2). W naczyniu poddanemu angioplastyce następuje zwiększona adhezja płytek i ich agregacja, co także brane jest pod uwagę przy opisywaniu przyczyn zwężeń w stentach (1, 2).

Do czynników wyzwalających powstawania zwężeń w stentach można zaliczyć również występowanie cukrzycy, stentowanie naczyń o coraz mniejszych średnicach oraz angioplastyki naczyń przewlekle niedrożnych (1, 2).

Należy jednak pamiętać, iż wymienione czynniki opisywanego powikłania, wynikają z badań histologicznych naczyń wieńcowych, które zazwyczaj już przed zabiegiem charakteryzują się hemodynamicznie istotnym zwężeniem, istnieniem blaszki miażdżycowej oraz uszkodzeniem naczynia. Specyfika populacji pacjentów

poddawanych implantacji stentów na oddziałach kardiologicznych także predysponuje do rozwoju powikłania (uogólniona miażdżyca, cukrzyca, wcześniejsze interwencje wewnątrznaczyniowe).

Analizując przyczyny występowania zwężeń w implantowanych stentach, w praktyce kardiologicznej i neuroradiologii interwencyjnej powinniśmy wziąć pod uwagę materiał i budowę stentów kardiologicznych oraz tych dedykowanych do naczyń mózgowych. Stenty kardiologiczne posiadają zazwyczaj dużą siłę radialną, co predysponuje do uszkodzenia naczynia, natomiast samorozprężalne stenty wewnątrzczaszkowe o zdecydowanie mniejszej sile radialnej, nie powodują urazu śródbłonka naczynia (2).

Mimo wymienionych różnic, doniesienia kardiologiczne są głównym źródłem naszej wiedzy na temat patogenezy stenozy w stencie. Nieliczne publikacje opisujące przypadki zwężeń po implantacji stentów wewnątrzczaszkowych, opierają się na analizie pojedynczych przypadków, głównie po zastosowaniu stentu Neuroform (3, 4, 5).

Opis przypadku

Pacjentka 40-letnia została przyjęta celem diagnostyki i ewentualnego leczenia wewnątrznaczyniowego wykrytego niekrwawiącego tętniaka tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej. Ambulatoryjnie, z powodu wieloletnich bólów głowy zostało wykonane badanie tomografii komputerowej, w którym stwierdzono obecność workowatego tętniaka. Pacjentka została skierowana do Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu celem leczenia wewnątrznaczyniowego.

W wykonanej angiografii w styczniu 2012 roku stwierdzono tętniaka tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej, na wysokości odejścia tętnicy ocznej, o wymiarach 4.8 x 5.5 mm, i szerokiej szyi o wymiarze 3.4 mm (ryc. 1). Podjęto decyzję o implantacji stentu LeoPlus (Balt, Montmorency, Francja) i ewentualnie w kolejnym etapie wypełnienie worka tętniaka spiralami wprowadzanymi przez oczka stentu. Pacjentka przez kolejne 5 dni została przygotowana farmakologicznie do zabiegu, otrzymując doustnie dwa leki przeciwpłytkowe - kwas acetylosalicylowy (ASA) 75 mg oraz klopidogrel 75 mg, wg ustalonego w naszym ośrodku protokołu przygotowania pacjentów przed zabiegiem implantacji stentu w przypadku tętniaków niekrwawiących.

Po 5 dniach, w znieczuleniu ogólnym przeprowadzono zabieg implantacji stentu. Metodą Seldingera, do tętnicy udowej wprowadzono introduktor 6F, równocześnie podając dożylnie 5000 j. heparyny. Następnie wprowadzono cewnik prowadzący 6F Casasco (Balt, Montmorency, Francja) do tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej. Mikrocewnik Vasco 21+ (Balt, Montmorency, Francja) został wprowadzony po mikroprowadniku 0.0014 (Balt, Montmorency, Francja) dystalnie do szyi tętniaka. Stent LeoPlus 3.5 x 25 mm został rozprężony w tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej, w całości pokrywając szyję tętniaka, a kontrolna angiografia bezpośrednio po implantacji wykazała swobodny przepływ krwi przez wprowadzony stent (ryc. 2). W trakcie rutynowej angiograficznej kontroli po implantacji stentu po 15, 30 i 45 minutach od rozprężenia stentu, nie stwierdzono cech zakrzepicy.

Po 6-ciu miesiącach pacjentka zgłosiła się w wyznaczonym terminie do Kliniki Neurochirurgii i Neurotraumatologii UMP celem badania kontrolnego i kolejnego etapu leczenia tętniaka.

W wykonanej angiografii stwierdzono prawidłowe położenie i rozprężenie stentu. Poza tym obraz angiograficzny wskazywał na zwężenie światła naczynia w obrębie implantowanego stentu, zwłaszcza w jego dystalnym odcinku.

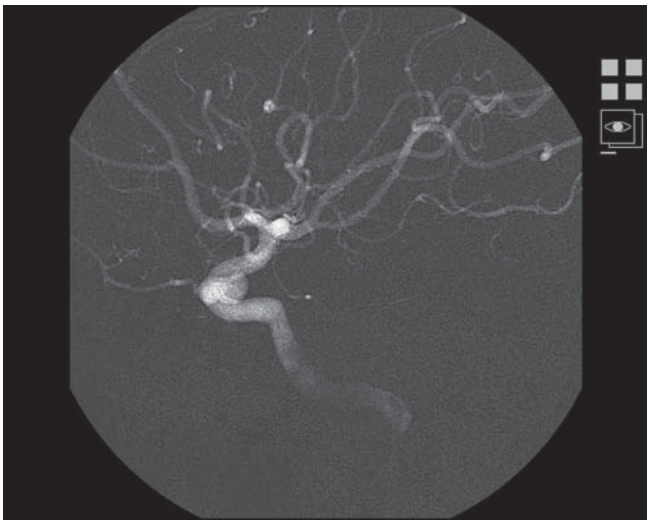
Mimo zwężenia w stencie podjęto decyzję o całkowitym wyłączeniu tętniaka z krążenia poprzez implantację spiral do worka tętniaka przez oczka stentu. Zabieg wykonano w znieczuleniu ogólnym, po wprowadzeniu introduktora 6F do tętnicy udowej podano 5000 j. heparyny. Wprowadzono cewnik prowadzący Casasco (Balt, Francja) do tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej, następnie mikroprowadnik Vasco 10 (Balt, Francja) umieszczono w worku tętniaka i wprowadzono do niego 6 spiral hydrożelowych (MicroVention, Terumo). Kontrolna angiografia wykazała całkowity brak przepływu krwi w obrębie tętniaka (ryc. 3).

Pacjentka została wypisana do domu bez objawów klinicznych mogących wynikać ze zwężenia w stencie, z zaleceniami dalszej kontroli.

Dyskusja

Stenty wewnątrzczaszkowe są uznaną metodą leczenia tętniaków naczyń mózgowych, w przypadkach kiedy niekorzystny stosunek worka tętniaka do jego szyi uniemożliwia leczenie za pomocą spiral lub gdy mamy do czynienia z tętniakami wrzecionowatymi, których klasyczna embolizacja jest niemożliwa (6). Mimo wielu prac, które traktują o różnych technikach i możliwościach wykorzystania stentów oraz szeregu zdarzeń niepożądanych, niewiele jest doniesień o tak specyficznym powikłaniu jak stenoza w stencie.

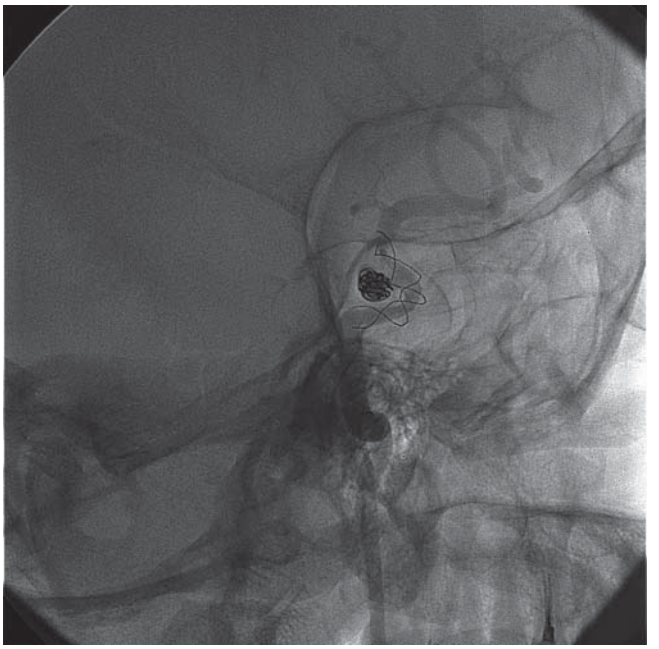
Pierwsze doniesienie pojawiło się w 2004 roku, Fiorella i wsp. opisał przypadek pacjenta leczonego za pomocą stentu Neuroform z powodu tętniaka podziału tętnicy szyjnej wewnętrznej prawej (4). Po 12 tygodniach od zabiegu pacjentka zgłosiła się z powodu bólów głowy oraz drętwienia lewej połowy ciała. Angiografia wykazała zwężenie w obrębie implantowanego stentu,



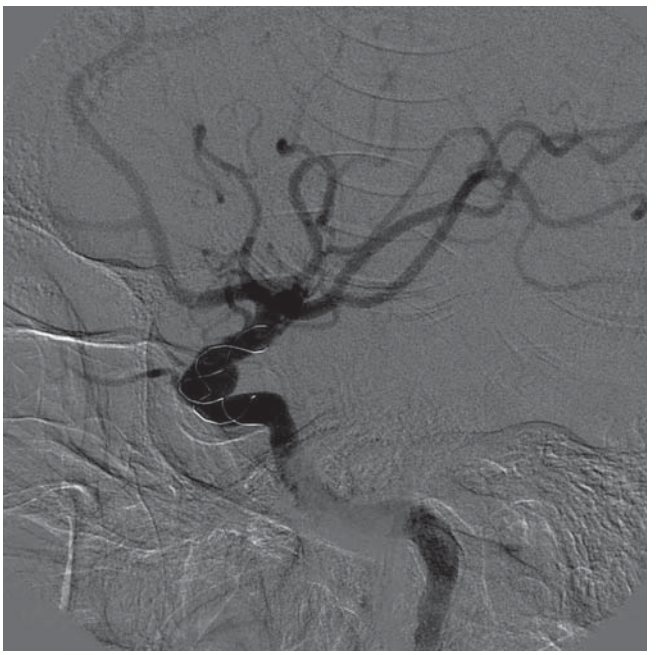
Rycina 1. *Angiografia tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej. Widoczny tętniak tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej przy odejściu tętnicy ocznej.*

powodujące niedokrwienie z zakresu unaczynienia prawej tętnicy środkowej mózgu. Jako że pacjentka prezentowała objawy niedokrwienne została podjęta decyzja o angioplastyce balonowej. Z powodu nawrotu zwężenia w kolejnym etapie przeprowadzono zabieg wszczepienia by-passu, z użyciem tętnicy skroniowej powierzchownej, omijającego zwężenie (4). Ten sam autor przeanalizował implantowane stenty w jego ośrodku i w 2006 roku opublikował zestawienie, w którym na 156 stentów w 9 przypadkach w późniejszej obserwacji zdiagnozowane zostało zwężenie.

W przypadku 7 pacjentów zwężenia te były całkowicie asymptomatyczne, w dwóch przypadkach wykonano angioplastykę balonową (3). Z obserwacji Fiorella i wsp. wynika, że asymptomatyczne zwężenia warto obserwować zanim podejmie się decyzję o leczeniu, gdyż dopiero najwcześniej po 9 miesiącach zaobserwował cofanie się zmian aż u 4 z 7 asymptomatycznych pacjentów (3). Jest to największe udokumentowane zestawienie przypadków zwężeń w stentach wewnątrzczaszkowych. Warto dodać, iż Fiorella używał stentów Neuroform. W naszym przypadku użyty został sten LeoPlus i jest to do tej pory jedyna znana nam publikacja opisująca zwężenie w innym stencie niż Neuroform. Poza danymi pochodzącymi z ośrodka w Cleveland jest jeszcze jeden opublikowany przypadek przez Jae i wsp. u pacjenta leczonego stentem Neuroform z powodu tętniaka tętnicy łączącej tylnej o szerokiej szyi, u którego po 9 miesiącach od zabiegu stwierdzono 90% zwężenie w obrębie stentu (5). Ze względu na istotność zwężenia została przeprowadzona angioplastyka balonowa, która w obrazie angiograficznym zwiększyła światło naczynia (5). Pacjentka przez nas leczona nie wykazywała żadnych objawów niedokrwiennych, które sugerowałyby



Rycina 2. *Angiografia tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej wykonana bezpośrednio po implantacji stentu.*



Rycina 3. *Angiografia tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej po wprowadzeniu spiral do worka tętniaka. Widoczne zwężenie w obrębie stentu.*

konieczność wcześniejszej kontroli w badaniach obrazowych, zwężenie zostało stwierdzone po 6-ciu miesiącach od implantacji, w dniu zaplanowanego kolejnego etapu leczenia.

Doniesień z zakresu neuroradiologii dotyczących opisywanego przez nas powikłania jest zbyt mało, a po-

jawia się ono zbyt rzadko, aby wypracować standardy postępowania w takich sytuacjach. Trudno też mówić o przyczynach powikłania, gdyż przeniesienie wyników badań ośrodków kardiologicznych, może nie odpowiadać warunkom naczyń mózgowych, u młodych osób, bez zmian miażdżycowych.

Wniosek Fiorella i wsp. o aktywnej obserwacji u asymptomatycznych pacjentów wydaje się być optymalnym postępowaniem.

Piśmiennictwo

1. *Bennett M.R.:* In-Stent Stenosis: Pathology and Implications for the Development of Drug Eluting Stents. Heart 2003; 89:218-224
2. *Dudek D., Legutko J i Dubiel J.S.:* Mechanizmy restenozy po angioplastyce i po wszczepieniu stentu. Folia Cardiol. 2000, 7, C9-C16
3. *Fiorella D., Albuquerque F.C., Deshmukh V.R., McDougall C.G.:* In-Stent Stenosis as a Delayed Complication of Neuroform Stent-Supported Coil Embolization of an Incidental Carotid Terminus Aneurysm. AJNR Am J Neuroradiol 2004, 25:1764-1767
4. *Fiorella D., Albuquerque F.C., Woo H., Rasmussen P.A., Masaryk T.J., McDougall C.G.:* Neuroform in-stent stenosis: incidence, natural history, and treatment strategies. Neurosurgery. 2006, 59(1):34-42
5. *Juszkat R., Nowak S., Smól S., Kociemba W., Blok T., Zarzecka A.:* Leo Stent for Endovascular Treatment of Broad-Necked and Fusiform Intracranial Aneurysms. Interventional Neuroradiology. 2007, 13: 255-269
6. *Lee J.I., Ko J.K., Choi B.K., Choi C.H.:* In-Stent Stenosis of Stent-Assisted Coil Embolization of the Supraclinoid Internal Carotid Artery Aneurysm. J Korean Neurosurg Soc. 2012, 51:370-373

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

Niedrożność tętnicy podstawnej leczona wewnątrznaczyniowo

Endovascular treatment of occlusion of basilar artery

Robert Juszkat[1,3], Katarzyna Stanisławska[1], Iwona Trojanowska[2], Małgorzata Węgorek[2], Jakub Moskal[1], Włodzimierz Liebert[1], Stanisław Nowak[1]

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

[2] *z Katedry i Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu kierownik: prof. dr hab. med. Leon Drobnik*

[3] *z Katedry Radiologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu p.o. kierownika: dr hab. med. Włodzimierz Paprzycki*

Streszczenie

Niedrożność tętnic wewnątrzczaszkowych może być przyczyną nawet do 80% udarów niedokrwiennych mózgu. W leczeniu ostrej fazy udaru możliwe są dwie strategie postępowania: leczenie konwencjonalne - farmakologiczne, głównie dożylna trombolizа oraz leczenie wewnątrznaczyniowe - trombolizа dotętnicza i mechaniczne udrożnienie naczynia. Przedstawiamy przypadek 60-letniej chorej z niedrożnością tętnicy podstawnej leczonej wewnątrznaczyniowo. W pierwszym etapie wykonano mechaniczne udrożnienie tętnicy oraz dotętniczo podano lek trombolityczny. Następnie implantowano stent w miejscu zwężenia z dobrym skutkiem angiograficznym. Mimo zabiegu pacjentka zmarła w 17 dobie po interwencji.

Summary

Occlusion of the intracranial arteries is the cause of even 80% of ischemic strokes. There are few treatment options: farmacological treatment, mostly intravenous thrombolysis and endovascular tratment - intraarterial thrombolysis and mechanical thrombectomy. We report the case of 60 years patient admitted to our center because of occlusion of basilar artery. Patient underwent mechanical thrombectomy, intraarterial thrombolisis and we implanted coronary stent in the place of basilar stenosis. The angiography result was satisfying. Despite of the intervention patient died 17 days after.

Słowa kluczowe: tętnica podstawna, niedrożność, udar niedokrwienny, trombolizа, stent

Key words: basilar artery, occlusion, ischemic stroke, thrombolysis, stent

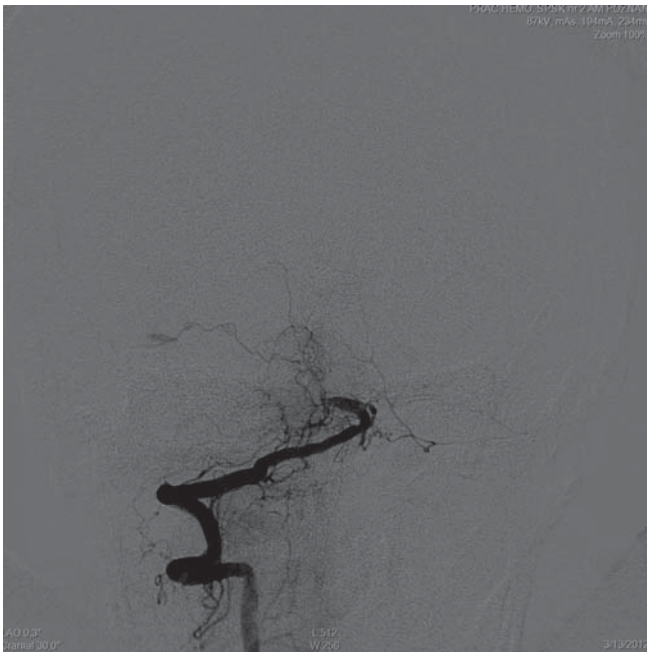
Wstęp

Niedrożność tętnicy podstawnej wiąże się z wysokim ryzykiem śmiertelności i od początku charakteryzuje się złym rokowaniem (2). Wraz z rozwojem technik wewnątrznaczyniowych oraz większego do nich dostępu coraz częściej pacjenci z udarem niedokrwiennym trafiają do pracowni radiologii interwencyjnej. Skuteczność leczenia wewnątrznaczyniowego wiąże się z dużymi nadziejami pokładanymi w tej formie leczenia. Około 70-80% przyczyn udaru niedokrwiennego mózgu to niedrożność tętnic, połączenie technik wewnątrznaczyniowych (dożylnej i dotętniczej trombolizy oraz udrożnienia mechanicznego) prowadzi nawet do 84% skutecznych interwencji (1). Najważniejszym czynnikiem warunkującym powodzenie terapii wewnątrznaczyniowej w leczeniu udarów mózgu jest czas. Uznaje się, że okno terapeutyczne w leczeniu udarów z naczyń przedniego krążenia wynosi 6 godzin, przy nawet 24 godzinach dla krążenia tylnego (3).

Opis przypadku

Pacjentka 60-letnia, z wieloletnim wywiadem choroby niedokrwiennej serca oraz cukrzycą typu drugiego

została przyjęta w godzinach porannych do naszego ośrodka z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Chora w chwili przyjęcia do szpitala prezentowała zaburzenia świadomości oraz niewydolność oddechową. Z uwagi na stan pacjentki podjęto decyzję o intubacji. Po wykonaniu nieinwazyjnych badań w kierunku OZW, wstępna diagnoza nie została potwierdzona. Z uwagi na zaburzenia świadomości wykonano tomografię komputerową głowy, na podstawie której wysunięto podejrzenie niedrożności tętnicy podstawnej. W celu potwierdzenia rozpoznania wykonano angiografię naczyń mózgowych, a selektywna angiografia prawej tętnicy kręgowej wykazała niedrożność tętnicy podstawnej na całej długości (ryc. 1). Z nakłucia prawej tętnicy udowej wprowadzono introduktor 6F (Balton, Polska), jednocześnie podając 5000 j. heparyny. Do prawej tętnicy kręgowej wprowadzono cewnik prowadzący Casasco 6F (Balt, Francja). Mikrocewnik Vasco 10+ (Balt, Francja) umieszczono przed granicą niedrożności i wykonano superselektywną angiografię (ryc. 2). Następnie przez mikrocewnik podano dotętniczo 25 mg Actylise® i przystąpiono do próby mechanicznego udrożnienia tętnicy mikroprowadnikiem. Mikroprowadnik umieszczono w tętnicy mózgu tylnej lewej (ryc. 3) i wykonano angiografię (ryc. 4), która wykazała przepływ przez tętnicę podstawną oraz obie tętnice móżdżku górne, natomiast podział tętnicy podstawnej był nadal niedrożny. Jednocześnie w proksymalnym odcinku tętnicy podstawnej stwierdzono zwężenie tętnicy. Podjęto decyzję o wszczepieniu stentu w miejsce przewężenia. Wszczepiono stent kardiologiczny Promus Element 2.5 x 8 mm (ryc. 5) uzyskując poszerzenie światła tętnicy oraz swobodny przepływ przez tętnicę podstawną wraz z obiema tętnicami mózgu tylnymi (ryc. 6). Mimo dobrego wyniku leczenia wewnątrznaczyniowego pacjentka zmarła w obrazie niewydolności wielonarządowej w 17 dobie po zabiegu.



Rycina 1. *Angiografia prawej tętnicy kręgowej. Widoczna niedrożność tętnicy podstawnej.*

Rycina 2. *Superselektywna angiografia z mikrocewnika umieszczonego na granicy niedrożności.*

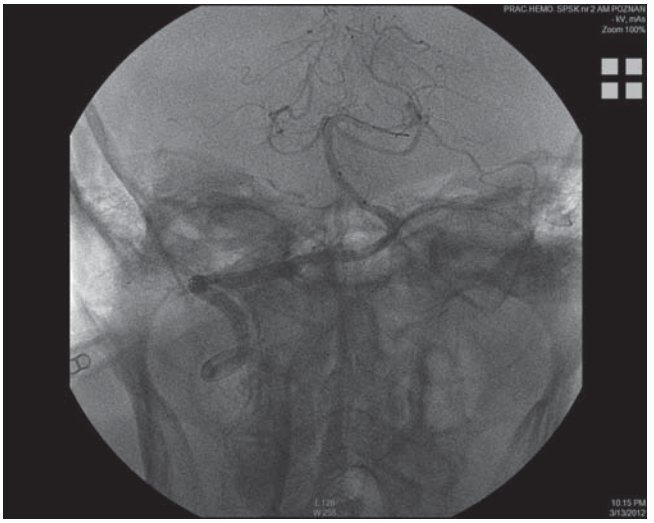
Dyskusja

Udar niedokrwienny jest trzecią co do częstości przyczyną śmiertelności w krajach rozwiniętych (4). Wiele czynników wpływa na jakość leczenia a następnie na jego wyniki (3, 5). Nie na wszystkie z tych czynników mamy wpływ - stan pacjenta w chwili przyjęcia, warunki anatomiczne, wywiad i choroby towarzyszące oraz wiek pacjenta. Jednak jednym z najważniejszych czynników, który poprawia rokowanie oraz decyduje o możliwościach terapeutycznych jest czas zgłoszenia się do lekarza od momentu wystąpienia pierwszych objawów niedokrwiennych (5). Ważna jest tym samym świadomość pacjentów o możliwości wystąpienia udaru, zwłaszcza w grupach zwiększonego ryzyka, jego wczesnych objawach oraz świadomość lekarzy pierwszego kontaktu o możliwościach współczesnej radiologii interwencyjnej w leczeniu udarów niedokrwiennych.

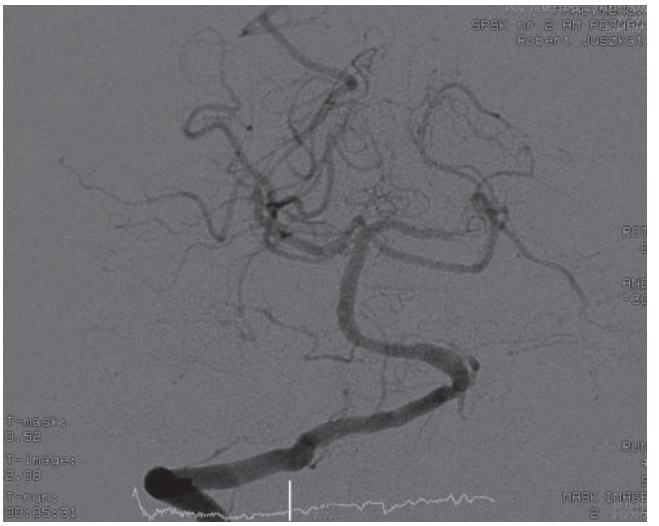
W piśmiennictwie dużo miejsca poświęca się na leczenie udarów mózgu jako jednej z głównych przyczyn niepełnosprawności i śmiertelności, w tych publikacjach ogromną uwagę zwraca się na leczenie udarów pochodzących z niedrożności tętnic tylnego krążenia. Czynnikami branymi pod uwagę w selekcji pacjentów kwalifikowanych do interwencji wewnątrznaczyniowej są: czas od pierwszych objawów epizodu niedokrwiennego, wiek, deficyt neurologiczny w chwili kwalifikacji, stan ogólny chorego, wywiad mogący sugerować przyczynę udaru oraz czynniki anatomiczne (3). Najczęstszym

Rycina 3. *Widoczny mikroprowadnik w tętnicy mózgu tylnej lewej.*

Rycina 4. *Angiografia po podaniu trombolizy oraz mechanicznym udrożnieniu. Widoczny przepływ przez tętnicę podstawną oraz obie tętnice móżdżku górne. W proksymalnym odcinku tętnicy podstawnej widoczne zwężenie.*



Rycina 5. *Angiografia prawej tętnicy kręgowej. Widoczne markery wszczepionego stentu.*



Rycina 6. *Angiografia kontrolna po zabiegu. Widoczny przepływ przez tętnice podstawną oraz obie tętnice mózgu tylne.*

czynnikiem, który dyskwalifikuje pacjentów z możliwości zabiegu jest czas od momentu wystąpienia objawów do zgłoszenia się do lekarza. Za okno terapeutyczne uznaje się czas do 6 godzin dla udarów na przednim krążeniu do nawet 24 godzin na krążeniu tylnym (3, 4). Kolejnym czynnikiem jest stan neurologiczny pacjentów przed zabiegiem. Z doniesień na dużej grupie pacjentów autorzy potwierdzają, że gorszy stan neurologiczny pacjentów przy przyjęciu skutkuje większą śmiertelnością w obserwacji 30 dniowej (5). Inne badanie obejmujące mniejszą grupę pacjentów, ale dotyczące jedynie pacjentów z niedrożnością tętnicy podstawnej dowodzi, iż nie ma korelacji między niskim GCS (Glasgow Coma Scale) przy przyjęciu, a mRS (Modified Rankin Scale) po 90 dniach i że warto podejmować ryzyko zabiegu nawet u pacjentów, którzy wydawać by się mogło mają gorsze rokowanie (6). W badaniach traktujących o udarach niedokrwiennych pochodzących z przedniego i tylnego krążenia większą śmiertelnością charakteryzowały się kobiety (9). Jednak największe prospektywne, randomizowane badanie BASIC (The Basilar Artery International Cooperation Study), które dotyczy pacjentów z objawową niedrożnością tętnicy podstawnej, wykazało, że nie ma różnic między mężczyznami i kobietami w efektach końcowych leczenia (7). Zakończenie badania BASIC zaplanowane jest na 2017 rok, do tego czasu powstają doniesienia wstępne z analizy pacjentów włączonych do badania. Jeden z wniosków mówi o czynnikach złego ro-

kowania u pacjentów z niedrożnością tętnicy podstawnej i zaliczono do nich znane do tej pory czynniki: wiek, długi czas od wystąpienia objawów do leczenia oraz objawy neurologiczne w chwili przyjęcia (7). Brak hiperlipidemii oraz wystąpienie mniejszego epizodu niedokrwiennego jako objawu prodromalnego uznano także za czynniki złego rokowania (11). W piśmiennictwie poza uznaną już metodą leczenia jaką jest dotętnicza tromboliza i mechaniczna trombektomia pojawiają się także doniesienia o zastosowaniu stentów w leczeniu niedrożności tętnicy podstawnej (8, 10). Stenty stosowane są głównie u pacjentów z nawracającymi epizodami objawów niedokrwiennych pochodzących z tylnej części krążenia mózgowego, u których potwierdzono zwężenie, jednak pojawiają się pojedyncze opisy przypadków pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwiennego (10). Tak jak w opisywanym przez nas przypadku stosowane były stenty kardiologiczne przeznaczone do naczyń wieńcowych. W przeciwieństwie do naszego przypadku były to stenty metalowe niepowlekane lekami antymitotycznymi, poza tym były do tych procedur wybierane stenty dedykowane do małych naczyń, o stosunkowo dużej elastyczności (8, 12). W większości opisanych przypadków były to procedury planowe i pacjenci byli przygotowani farmakologicznie podwójną terapią przeciwpłytkową (kwas acetylosalicylowy - ASA + klopidogrel) (12). W naszym przypadku użyliśmy stentu Promus Element (Boston Scientific), powlekanego everolimusem - pacjentka ze względu na wywiad kardiologiczny przyjmowała ASA przed przyjęciem, a w naszej Pracowni Naczyniowej podano 300 mg klopidogrelu.

Według naszej wiedzy jest to pierwszy w Polsce opublikowany przypadek leczenia niedrożności tętnicy podstawnej w ostrej fazie udaru niedokrwiennego za pomocą łączonej terapii wewnątrznaczyniowej - dotętnicza tromboliza, mechaniczna trombektomia i stentowanie zwężenia. Obraz radiologiczny uzyskany bezpośrednio po zabiegu oraz piśmiennictwo zachęcają do podejmowania ryzyka tego typu zabiegów. Czas, który został wyraźnie wydłużony od przyjęcia pacjentki do szpitala, do decyzji o leczeniu interwencyjnym wpłynął bezsprzecznie na brak sukcesu klinicznego w opisywanym przez nas przypadku.

Piśmiennictwo

1. *Arnold M, Fischer U., Compter A., Gralla J., Findling O., Mattle H.P.:* Acute Basilar Artery Occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study :Does Gender Matter? Stroke. 2010; 41:2693-2696
2. *Chandra R.V., Law C.P., Yan B., Dowling R.J., Mitchell P.J.:* Glasgow Coma Scale Does Not Predict Outcome Post-Intra-Arterial Treatment for Basilar Artery Thrombosis. AJNR Am J Neuroradiol. 2011, 32:576-80
3. *Gomez C.R., Misra V.K., Liu M.V., Wadlington V.R., Terry J.B.:* Roekchai Elective Stenting of Symptomatic Basilar Artery Stenosis. Stroke. 2000;31:95-99
4. *Gregg C. F., Saver J.L., Smith E.E., Broderick J.P.:* Relationship of National Institutes of Health Stroke Scale to 30-Day Mortality in Medicare Beneficiaries With Acute Ischemic Stroke. J Am Heart Assoc 2012, 1:42-50
5. *Greving J.P., Schonewille W.J., Wijman C.A. i wsp.:* Predicting outcome after acute basilar artery occlusion based on admission characteristics. Neurology. 2012, 3; 78(14), 1058-63
6. *Kansara A., Pandey P., Tiwari A.:* Stenting of acute and subacute intracranial vertebro-basilar arterial occlusive lesion. J. Neurointerv Surg. 2012 Jul; 4(4): 274-80
7. *Khalessi A.A., Sabareesh K., Natarajan M.S.:* Acute Stroke Intervention. Cardiovas. Interv., 2011, 4, 3, 261-9
8. *Kobayashi A.:* Wewnątrznaczyniowe leczenie ostrego udaru niedokrwiennego mózgu - aktualny stan wiedzy i zagadnienia organizacyjne. Postep Kardiol Inter 2012, 8, 3 (29), 220-224
9. *Meyers P.M., Schumacher H.C., Connolly E.S., Heyer E.J., William A.:* Current Status of Endovascular Stroke Treatment. Circulation. 2011, 123:2591-2601
10. *Niewada M., Kobayashi A., Sandercock P.A., Kaminski B., Czlonkowska A.:* International Stroke Trial Collaborative Group. Influence of gender on baseline features and clinical outcomes among 17 370 patients with con- firmed ischemic stroke in the International Stroke Trial. Neuroepidemiology. 2005;24:123-128
11. *Piotin M., Blanc R., Kothimbakam R., Martin D., Ross I.B., Moret J.:* Primary Basilar Artery Stenting:Immediate and Long-Term Results in One Patient. AJR 2000;175:1367-1369
12. *Schonewille W.J., Algra A., Serena J., Molina C.A., Kappelle L.J.:* Outcome in patients with basilar artery occlusion treated Conventionally J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005, 76:1238-1241

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

Zaburzenia w zakresie myślenia abstrakcyjnego jako objaw uszkodzenia mózgu. Sposoby oceny funkcji abstrahowania.

Disorders of abstract thinking as a sign of brain damage. Methods for assessment of function abstraction.

Ewa Laskowska

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

Streszczenie

Myślenie abstrakcyjne jest zdolnością człowieka nabytą w procesie ewolucji. W rozwoju osobniczym kształtuje się wraz z dojrzewaniem struktur płatów czołowych przez kilkanaście pierwszych lat życia, od stadium sensoryczno - motorycznego do stadium operacji formalnych przypadające na okres od 12 r.ż. Umiejętność abstrahowania charakterystyczna dla zdrowych osób może ulec obniżeniu w sytuacjach uszkodzenia mózgu. Objaw taki zaobserwowano u sporej grupy pacjentów z guzami mózgu o różnej lokalizacji. Z tego względu ocena tej funkcji może być istotnym elementem badania psychologicznego w PZP u pacjentów, co do których istnieje podejrzenie organicznego podłoża prezentowanych objawów. W pracy przedstawiono typowe metody oceny funkcji abstrahowania oraz scharakteryzowano zaburzenia w zakresie tej funkcji.

Summary

Abstract thinking is the ability of a human being obtained in evolution. In ontogenesis it forms alongside the maturation of frontal lobes' structures during several prime years of life from sensomotoric stadium to formal operational stage occurring up to 12 years of age. Ability to abstract which is typical of healthy individuals can deteriorate in case of brain damage. Such symptoms have been observed in a significant number of patients with brain tumors of various localization. In view of this fact, assessment of this function can be a significant part of psychological evaluation in outpatients suspected of organic basis of presented symptoms. Typical methods of evaluation of abstract thinking as well as the disorders of this function were presented in this paper.

Słowa kluczowe: myślenie abstrakcyjne, abstrahowanie, uogólnianie, płaty czołowe, metafory, przysłowia, piktogramy

Key words: abstract thinking, abstraction, frontal lobes, metaphors, proverbs, pictograms

Wprowadzenie

Do Poradni Zdrowia Psychicznego trafiają pacjenci z różnorodnymi dolegliwościami. Wśród nich są chorzy, u których zaburzenia psychiczne mogą mieć podłoże organiczne. W potwierdzeniu lub wykluczeniu hipotezy o takiej genezie prezentowanych objawów pomóc może badanie neuropsychologiczne. Szczegółowe i dokładne sprawdzenie poszczególnych funkcji poznawczych pozwala wychwycić nieprawidłowości i oszacować prawdopodobieństwo organicznego uszkodzenia mózgu. Praktyka psychologiczna pokazuje, że prośba o ocenę neuropsychologiczną jest kierowana do psychologa w poradniach dość często.

Rzetelna ocena neuropsychologiczna jest rzeczą czasochłonną dlatego od zawsze psychologowie usiłowali wyróżnić wśród metod i testów neuropsychologicznych te, których czułość na uszkodzenia mózgu jest największa. Kilkadziesiąt lat temu w oparciu o holistyczne teorie na temat lokalizacji funkcji w mózgu w użyciu znajdowały się zestawy prostych metod badawczych mające oszacować prawdopodobieństwo uszkodzenia mózgu poprzez wychwycenie owego „organicznego" czynnika. Dziś wiemy, że takie podejście i taka wyrywkowa i przesiewowa forma badania pacjenta jest merytorycznie niewłaściwa. Dawniej sądzono, że triada testów może potwierdzić bądź wykluczyć obecność uszkodzenia mózgu. Nie jest to możliwe, gdyż pojedyncze testy badają tylko mniejszy lub większy wycinek naszego poznawczego funkcjonowania a wnioski na podstawie uzyskiwanych w tych testach wyników powinny być stawiane rozważnie i dotyczyć tylko rzeczywistego obszaru badania.

Mimo, iż kładzie się nacisk na całościową ocenę procesów poznawczych mózgu, prowadzoną z użyciem

wielu narzędzi badawczych, eksperymentów i testów, to moja obserwacja pacjentów ze stwierdzoną patologią mózgową (guzy śródczaszkowe) wskazuje, że pewne funkcje mózgu są szczególnie wrażliwe na organiczne uszkodzenia. Tym samym czułość metod badających te strategiczne funkcje jest większa i pozwala uchwycić nieprawidłowości w zakresie pracy mózgu szybciej. Obok procesów pamięci i koncentracji uwagi do funkcji tych zaliczam myślenie abstrakcyjne. Mimo, iż anatomicznie czynność abstrahowania wiązana jest z płatami czołowymi, w praktyce neuropsychologicznej obniżenie tej funkcji zdarza się bardzo często i obserwowane jest u pacjentów z uszkodzeniami obejmującymi także inne obszary. Może to wynikać z dynamicznej lokalizacji funkcji i ścisłej współpracy wielu okolic w realizacji jednej czynności psychicznej. W związku z funkcjonalnymi połączeniami w mózgu lezje w jednym obszarze upośledzają czynnościowo funkcje innych (1).

Myślenie abstrakcyjne - definicja pojęcia, charakterystyka funkcji

Myślenie abstrakcyjne jest ewolucyjnym osiągnięciem charakterystycznym dla człowieka. Związane jest ściśle z rozwojem kresomózgowia a ściślej z rozwojem płatów czołowych. Słownik Języka Polskiego definiuje funkcję abstrahowania jako umiejętność tworzenia ogólnych pojęć oraz wyodrębniania cech istotnych od nieistotnych w danym zjawisku czy przedmiocie (9). Encyklopedia PWN podaje, że abstrahowanie [łac. *abstractio* - oddzielenie, odłączenie, oderwanie] jest jedną z podstawowych operacji myślowych polegającą na pomijaniu pewnych składników, cech lub relacji danego układu konkretnego (przedmiotu, stanu rzeczy), a wyodrębnianiu innych, uznanych za istotne (2).

Zdolność do myślenia abstrakcyjnego jest osiągnięciem zarówno w procesie filogenezy jak i ontogenezy. Małe dzieci nie są zdolne do operacji myślowych na poziomie abstrakcyjnym, ich myślenie przebiega na poziomie konkretno - sytuacyjnym. Umiejętność abstrahowania kształtuje się wraz z dojrzewaniem struktur płata czołowego. Według Goldsteina jednego z pionierów neuropsychologii, neurologa i psychiatry postawa abstrakcyjna wymaga pojawienia się nowej jakości zachowania, zasadniczo odmiennej od myślenia konkretnego (3).

Psycholog szwajcarski Jean Piaget wyodrębnił 4 stadia rozwoju poznawczego, polegające na przechodzeniu od myślenia sensoryczno - motorycznego do myślenia formalnego. W stadium sensoryczno - motorycznym, które trwa do drugiego roku życia, dziecko nie ma jeszcze zdolności do symbolicznego reprezentowania przedmiotów w umyśle. Między 2 a 7 rokiem życia w nazwanym przez Piageta, stadium przedoperacyjnym dziecko uczy się dopiero dokonywać operacji logicznych. W tym wieku w myśleniu dominuje egocentryzm, który utrudnia przybranie właściwej perspektywy w widzeniu świata. Ponadto myślenie ma charakter animistyczny co polega na przyznawaniu nieożywionym przedmiotom właściwości psychicznych. Wraz z rozwojem funkcji myślenia dziecko wchodzi w stadium operacji konkretnych (7-11 r.ż.). Nie umie ono jeszcze rozumować abstrakcyjnie ale potrafi już przeprowadzić logiczne operacje umysłowe i poprawnie wnioskować na materiale konkretnym. Osiągnięcie zdolności abstrahowania następuje wg Piageta w stadium operacji formalnych, które rozpoczyna się ok 11-12 r.ż. (7).

Wśród dorosłych ludzi zdrowych, istnieje pewna różnorodność w poziomie zdolności abstrahowania, zależna chociażby od poziomu funkcjonowania intelektualnego. Ocena zdolności tworzenia pojęć nadrzędnych, znajdowania podobieństw i uogólniania jest zresztą mierzona w jednym z podtestów standardowo używanej Skali Inteligencji Wechslera WAIS-R (10).

Myślenie abstrakcyjne w ujęciu psychopatologii klinicznej

Kurt Goldstein w swoich licznych pracach dotyczących myślenia abstrakcyjnego opisywał dwa jakościowo odmienne typy postaw w myśleniu abstrakcyjną i konkretną. Osoby zdrowe, elastycznie i adekwatnie do sytuacji operują obydwoma sposobami myślenia. Wybór odpowiedniego poziomu myślenia zachodzi prawie automatycznie bez udziału naszej świadomości. Osoby z uszkodzeniami mózgu mają natomiast skłonność do konkretno - sytuacyjnego rozumienia otaczającej rzeczywistości tracąc jednocześnie zdolność do abstrahowania. Goldstein rozumiał te dwa typy myślenia jako odrębne jakościowo. Badacz ten uważał, że postawa konkretna pozbawiona jest takich cech jak m.in. umiejętności równoczesnego dostrzegania różnych aspektów sytuacji, elastycznego przechodzenia między nimi, a także zdolności analizy złożonej sytuacji, wyodrębnienia poszczególnych jej części przy jednoczesnej zdolności do syntezy i globalnego spojrzenia. Charakterystyczne dla postawy abstrakcyjnej wg Goldsteina są też umiejętność tworzenia pojęć hierarchicznych i nadrzędnych oraz umiejętność myślenia symbolicznego (3).

W praktyce mamy do czynienia z pacjentami, u których obraz prezentowanych zaburzeń w zakresie myślenia jest różnorodny. Trudności jakie prezentują niektórzy badani ujawniają utratę zdolności abstrahowania, inni z kolei mają kłopoty z elastycznym przyjmowaniem tej postawy, nie tracąc jednak zupełnie tej umiejętności. Pacjenci ci różnią się wiekiem, rodzajem, rozległością i lokalizacją uszkodzenia. Konkretna czy abstrakcyjna postawa wydają się być elementami kontinuum.

Według Zeigarnik (11) myślenie, jako działanie analityczno - syntetyczne, charakteryzuje się możliwością operowania cechami uogólnionymi. Patologia w zakresie myślenia abstrakcyjnego może być związana z obniżeniem funkcji myślenia lub ze zniekształceniem tego procesu.

Obniżenie poziomu uogólniania przejawia się utratą zdolności do oderwania się od bezpośrednich wyobrażeń o przedmiotach i zjawiskach. Zostaje ono zastąpione konkretnymi związkami między przedmiotami. Z obniżeniem poziomu uogólniania mamy do czynienia bardzo często w przypadku pacjentów z uszkodzeniami mózgu.

Zniekształcenie procesu uogólniania jest w pewnym sensie odwrotnością obniżonego poziomu uogólniania. O ile pacjenci z obniżonym poziomem funkcji nie potrafią abstrahować od dosłownych, konkretnych znaczeń, uogólniać i tworzyć przenośni, tak chorzy z problemem zniekształcania procesu uogólniania dokonują tego z dużą łatwością. Tworzone jednak przez tych pacjentów związki są często oderwane od rzeczywistości, a dokonywane przez nich uogólnienia przestają łączyć się z rzeczywistymi przedmiotami, przez co zanika treściowa istota zjawisk. Zniekształcenie poziomu uogólniania jest często spotykane u pacjentów z rozpoznaniami psychiatrycznymi np. ze schizofrenią.

Metody oceny zaburzeń funkcji

W celu oceny zdolności pacjenta do abstrahowania stosuje się wiele różnorodnych prób. Należą do nich m.in. próby interpretacji przysłów i metafor, próby klasyfikacji przedmiotów oraz piktogramy. Otrzymane za pomocą różnych metod dane pozwalają ocenić sposób myślenia pacjenta, wykazać nieprawidłowości przyjmujące najczęściej postać obniżenia procesu uogólniania, co w praktyce przejawia się nadmierną konkretyzacją sądów, niezrozumieniem przenośni, metafory i umowności.

W próbie interpretacji przysłów i metafor pacjent proszony jest o wyjaśnienie znaczenia ogólnie znanych metaforycznych zwrotów takich jak np. „nie wszystko złoto co się świeci", „niedaleko pada jabłko od jabłoni", „mieć gołębie serce", „mieć złote ręce", „trzymać coś żelazną ręką", „kuć żelazo póki gorące" Materiał jest prezentowany pacjentowi w różnej formie - słownej bądź obrazowej. Sens przysłów i powiedzeń staje się zrozumiały dopiero wówczas kiedy badany potrafi oderwać się od konkretnych znaczeń i wyobrażeń, o których mówi przysłowie i kiedy je uogólnia. Zadaniem pacjenta jest albo samodzielne wytłumaczenie sensu przysłowia albo wskazanie zdania właściwie interpretującego dane powiedzenie lub też wskazanie obrazka oddającego znaczenie użytej metafory. Pacjenci z uszkodzeniami mózgu mają trudność w oderwaniu się od bezpośredniego znaczenia przysłów i uogólnienia ich na inne sytuacje, ich myślenie jest nadmiernie konkretne, co sprawia, że zwroty te rozumieją dosłownie. Na przykład dla wyrażenia „złapać grubą rybę" badany wskazuje obrazek przedstawiający ludzi ciągnących na wędce wielką rybę. Abstrahowanie od konkretnych, dosłownych znaczeń jest też niezbędne przy interpretacji innych wyrażeń prezentowanych pacjentom w testach, np. „być zmokniętym jak kura", „dobić targu", „trzymać buzię na kłódkę", „ważyć słowa" czy „przełamać lody".

Nieco odmienną formą oceny funkcji abstrahowania jest próba klasyfikacji przedmiotów. Badany ma za zadanie wykluczyć z grupy kilku prezentowanych graficznie przedmiotów jeden nie pasujący do reszty pod jakimś względem. Aby poprawnie wykonać to zadanie pacjent musi odnaleźć nadrzędną, ogólną cechę wspólną dla pozostałych przedmiotów. Pacjentom z uszkodzeniami mózgu sprawia to kłopot, nie potrafią oni odkryć związków logicznych występujących między przedmiotami ani odszukać nadrzędnej cechy łączącej te przedmioty i pozwalającej dokonać eliminacji jednego z nich. Nieprawidłowość uogólniania polega w przypadku tych chorych na eliminacji jednego z przedmiotów na podstawie cechy, która jest nieistotna.

Inną metodą oceny funkcji myślenia abstrakcyjnego jest metoda piktogramów. Wprowadził ją Łuria dla badania zapamiętywania upośrednionego za pomocą rysunków. Obecnie używa się tej metody do oceny zdolności myślenia. Zadaniem badanego jest graficzne przedstawienie podanych haseł. Przykładowe hasła: wesołe święto, rozwój, sprawiedliwość, przyjaźń, ciężka praca. Jest to zadanie o tyle trudne, że podanych haseł nie da się zobrazować dosłownie. Nie da się narysować czegoś tak abstrakcyjnego jak „sprawiedliwość" czy „rozwój" nie posługując się jakimś symbolem. Pacjenci z uszkodzeniami mózgu mają kłopot z wykonaniem zadania gdyż mają skłonność do konkretyzacji i żaden rysunek nie odzwierciedla w ich ocenie dość dokładnie i wyczerpująco znaczenia słowa.

Prezentowane tu zadania sprawiać mogą trudność nie tylko osobom z organicznym uszkodzeniem mózgu. Także inne grupy pacjentów (np. chorych na schizofrenię) mogą mieć kłopot w poprawnym wykonaniu tych zadań. W przeciwieństwie jednak do pacjentów z uszkodzeniem mózgu pacjenci schizofreniczni mają skłonność do nadmiernego uogólniania, co niekiedy przybiera postać dostrzegania związków nieistotnych lub opartych na skojarzeniach bardzo konkretnych, ale nie kluczowych. Użyta przez nich symbolika dla zobrazowania podanych zwrotów jest tak ogólna, że przestaje mieć związek z hasłem. Umowność rysunku staje się dowolna i bezprzedmiotowa przez co nie odzwierciedla realnej treści podawanego słowa, np. chory poproszony o zapamiętanie zwrotu „ciepły wiatr" rysuje przykładowo dwa trójkąty.

Umowność rysunków w tej grupie pacjentów prowadzi do schematyzacji i absurdu.

Materiał

Korzystając z prób klasyfikacji, piktogramów oraz zadań wymagających interpretacji przysłów i metafor przebadałam 56 - osobową grupę pacjentów ze stwierdzoną patologią mózgową (50 z guzami mózgu, 6 po urazach mózgu). Wśród tych chorych u 22 osób organiczne uszkodzenie zlokalizowane było w prawej półkuli, u 22 osób w lewej, a u 2 osób uszkodzenie obejmowało spoidło wielkie (guz ciała modzelowatego). Guz lub uraz w 32 przypadkach dotyczył płatów czołowych, 10 badanych miało stwierdzone uszkodzenie w płacie skroniowym, a 8 w płacie ciemieniowym. 4 przypadki dotyczyły płata potylicznego.

Celem badania była ocena funkcji myślenia abstrakcyjnego przy użyciu prób klasyfikacji, piktogramów, metafor i przysłów.

36 na 56 badanych pacjentów prezentowało widoczne, uchwytne w badaniu obniżenie w zakresie funkcji abstrahowania. Utrata postawy abstrakcyjnej lub trudności w jej przyjmowaniu dotyczyły zwłaszcza pacjentów z uszkodzonymi płatami czołowymi (tylko u 4 badanych z tą lokalizacją nie obserwowano deficytu). Widoczne zaburzenia były obecne także u pacjentów z uszkodzeniami w obrębie płatów skroniowych (4 przypadki), ciemieniowych (2 przypadki) i w obszarze ciała modzelowatego (2 przypadki).

Wyniki

Uzyskane wyniki pokazują, że utrata bądź obniżenie w zakresie funkcji abstrahowania dotyczyła sporej grupy pacjentów z uszkodzeniem obejmującym nie tylko płaty czołowe. Wydaje się, że przyczyną tego jest zarówno fakt istnienia licznych połączeń płatów czołowych z innymi obszarami mózgu, jak i niezwykłość funkcji abstrahowania zaliczanej do najbardziej złożonych. Obecność anatomiczno - czynnościowych połączeń między odległymi obszarami mózgu pozwala na zasadzie zjawiska diaschizy wyjaśnić obecność objawów klinicznych niezgodnych z miejscem uszkodzenia (6). Z drugiej strony lokalizacja anatomiczna funkcji abstrahowania, będącej nie prostą funkcją lecz procesem angażującym wiele ośrodków w mózgu, jest tzw. dynamiczną lokalizacją niezależną od jednego konkretnego miejsca lecz bazująca na współpracy wielu ośrodków w sposób komplementarny wpływających na realizację tej złożonej czynności (5). Z tych powodów z obniżeniem funkcji myślenia abstrakcyjnego spotkamy się niekiedy przy uszkodzeniach obejmujących nie tylko płaty czołowe ale także skroń, ciemię i tylne obszary mózgu zarówno w lewej jak i prawej półkuli mózgu.

Omówienie

Podobne obserwacje co do częstości występowania zaburzeń abstrahowania czynił w latach 40 XX w. Kurt Goldstein. Zwrócił on uwagę na dość częstą w przypadkach uszkodzeń mózgu „degradację postawy abstrakcyjnej". Badacz uważał, że obniżenie funkcji abstrahowania ma miejsce przy wielu różnie umiejscowionych uszkodzeniach mózgu, co dowodzić miało braku ścisłej lokalizacji wyższych funkcji w mózgu. Według Goldsteina utrata tej zdolności miała być zależna od wielkości uszkodzenia masy mózgu a nie od udziału różnych struktur (3). Dziś wiemy jednak, że wyższe funkcje mózgowe nie mogą mieć ścisłej lokalizacji. Ich działanie zależne jest bowiem od wielu istotnych i komplementarnych okolic mózgu wspólnie odpowiedzialnych za prawidłowy przebieg każdego złożonego procesu umysłowego. Współcześnie podkreśla się, że myślenie abstrakcyjne obejmujące między innymi rozumienie zwrotów metaforycznych, wymagające przetwarzania złożonego materiału językowego, którego treści są dwuznaczne, ukryte w kontekście, zabarwione humorystycznie bądź metaforyczne jest w dużej mierze związane z prawą półkuli mózgu (4).

Wnioski

1. Zaburzenia myślenia abstrakcyjnego są częstym objawem spotykanym u pacjentów leczonych psychiatrycznie a także u chorych z organicznym uszkodzeniem mózgu, obecność takiego deficytu ma więc istotne znaczenie diagnostyczne.
2. U pacjentów z uszkodzeniami mózgu zaburzenie tego aspektu myślenia przybiera najczęściej postać obniżenia poziomu uogólniania, konkretyzacji sądów i utraty umiejętności posługiwania się symbolem i przenośnią.
3. Objaw zaburzeń w myśleniu abstrakcyjnym nie ma wartości lokalizacyjnej, gdyż z dysfunkcją taką mamy do czynienia przy uszkodzeniach dotyczących różnych obszarów mózgu.
4. Pomiar zdolności abstrahowania nie wymaga użycia skomplikowanych testów. Narzędzie stanowi materiał językowy prezentowany badanemu ustnie bądź w formie graficznej. Najczęściej używanymi próbami do oceny abstrahowania są piktogramy, metafory, przysłowia i klasyfikacje.
5. Badanie funkcji myślenia abstrakcyjnego może być jednym z elementów ogólnej psychologicznej oceny funkcjonowania badanego.

Piśmiennictwo

1. *Domańska Ł., Borkowska A.:* Podstawy neuropsychologii klinicznej, UMCS, Lublin, 2009, 30-32
2. Encyklopedia Popularna PWN, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2012

3. *Goldstein K., Scheerer M.:* Abstract and concrete behavior: An experimental study with special tests. Psychological Monographs, 1941, 43, 1-151, W: K. Walsh, D. Darby, Neuropsychologia kliniczna Walsha, wydanie 5, GWP 2008, 139-142
4. *Łojek E.:* Podręcznik do Baterii Testów do Badania Funkcji Językowych Prawej Półkuli Mózgu RHLB-PL, PTP, Warszawa 2007
5. *Łuria A.R.:* Podstawy neuropsychologii. PZWL, Warszawa, 1976
6. *Paradowski B., Pawlik B.:* Zjawisko diashizy w różnych chorobach układu nerwowego, Wiadomości Lekarskie 2005, LVIII, 11-12
7. *Piaget J.:* Narodziny inteligencji dziecka, PWN, Warszawa, 1966
8. Prigatano G., Rehabilitacja neuropsychologiczna, PWN, Warszawa, 2009, 103-109
9. Słownik Języka Polskiego, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2011
10. WAIS-R(PL) - Skala Inteligencji Wechslera dla Dorosłych - Wersja Zrewidowana. Renormalizacja. PTP, Warszawa 2004
11. *Zeigarnik B.W.:* Podstawy patopsychologii klinicznej, wydanie II, PWN, Warszawa 1983, 124-176

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

Jakość i ocena opieki pielęgniarskiej

The quality and estimate of nursery care

Danuta Garczyk

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

Streszczenie

Jakość opieki pielęgniarskiej jest celem badań w różnych specjalnościach medycznych, szpitalach lub placówkach opieki podstawowej, ale także w poszczególnych chorobach. Badania nad zadowoleniem pacjenta związanym z procesem leczenia obejmuje XIII Narodowy Program Zdrowia (lata 2007-2015). Opracowanie ma na celu omówienie zagadnień związanych z jakością opieki pielęgniarskiej i przedstawienie sposobów jej oceny.

Summary

The quality of nursing care is the goal of research in various specialties, hospitals and primary care, but also in various diseases. Research on patients satisfaction associated with the treatment involves XIII National Health Program (2007-2015). The study aims to discuss issues related to the quality of nursing care and provide ways of assessing.

Słowa kluczowe: opieka pielęgniarska, jakość, ocena
Key words: nursing, quality, estimation

Jakość opieki pielęgniarskiej jest określana, jako zespół cech stanowiących o wartości świadczonych usług. W aspekcie filozoficznym jest ona stopniem doskonałości i wyrazem konstytucji moralnej osób wykonujących swoje obowiązki.

Według Arystotelesa (384-322 r. p.n.e.) jakość została określona, jako „jedna z podstawowych kategorii myśli i rzeczywistości", co mogło oznaczać zespół swoistych cech, które odróżniają jeden przedmiot od drugiego.

W czasach starożytnych pierwsze pojęcie związane z jakością wprowadził Platon (427-347 r. p.n.e.), który użył słowa „poiotes". Określił on, „jakość", czyli „poiotes", jako stopień osiąganej przez przedmiot doskonałości zwanej idealizmem obiektywnym. Według Platona świat rzeczywisty stanowił niedoskonałe odzwierciedlenie realnie istniejących idei (3).

Florence Nightingale (1820-1910) w 1860 roku w swojej książce pt. „Notes on nursing. What it is and what is not" wskazała pewne standardy opieki nad pacjentem, co było początkiem wprowadzenia pojęcia związanego z jakością opieki pielęgniarskiej (21).

Jakość została określona przez swoje właściwości: rodzaj, gatunek, wartość. Zespół opisywanych cech stanowił o tym, że dany przedmiot jest tym przedmiotem, a nie innym. Wprowadzone cechy umożliwiły ocenę, w jakim stopniu dany przedmiot lub usługa odpowiada wymaganiom oceniającego. W zakresie ochrony zdrowia pojawił się także bardzo ważny aspekt jakości, utożsamiany z działaniami profilaktycznymi, a nie, jak było dotychczas, z działaniami naprawczymi (19).

Pojęcie jakości w opiece pielęgniarskiej w Polsce zostało zdefiniowane przez Annę Piątek w 1999 roku, jako „stopień, w jakim opieka ta przyczynia się do osiągnięcia pożądanych efektów w stanie zdrowia osób (grup), zwiększa zdolność do samoopieki lub samopielęgnacji oraz wykazuje zgodność z aktualną profesjonalną wiedzą i przyjętymi standardami" (12, 27).

W ochronie zdrowia „jakość" ma szczególne znaczenie, gdyż dotyczy zdrowia i życia człowieka. Duże znaczenie mają rosnące oczekiwania pacjenta i rozwój konkurencji, które zmuszają szpitale do ciągłej pracy na rzecz poprawy właściwości i zakresu oferowanych usług. Istotną rolę w zarządzaniu jakością odgrywają pielęgniarki. Zmieniła się filozofia opieki, która dotychczas skupiała się głównie na potrzebach biologicznych. Aktualne podejście do pacjenta powinno uwzględniać aspekt holistyczny. Ustawa o zawodzie pielęgniarki i położnej odnosi się również do zagadnień dotyczących jakości opieki pielęgniarskiej. Dlatego pielęgniarki powinny mieć świadomość znaczenia jakości wykonywanych działań.

Obecnie najczęściej używana definicja jakości stosowaną w ochronie zdrowia, jest następująca: „Jakość opieki zdrowotnej to stopień, do jakiego usługi zdrowotne obejmujące jednostki, jak i całe populacje, zwiększają prawdopodobieństwo osiągania pożądanych efektów zdrowotnych oraz wykazują zgodność z aktualną profesjonalną wiedzą" (25).

O poziomie jakości opieki zdrowotnej decyduje nie tylko jakość realizowanych świadczeń zdrowotnych, ale także sposób finansowania, zasoby, warunki organizacyjno - techniczne, relacje między pracownikami ochrony zdrowia oraz sposób zarządzania opieką zdrowotną (25, 26).

Programy Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), zwłaszcza Ljubljańska Karta Reformowania Opieki Zdrowotnej, stały się podstawą sformułowania programów podnoszenia i zapewniania jakości działań. W praktyce zarządzania jakością, w wielu krajach, stosowane są wewnętrzne i zewnętrzne metody zapewniania odpowiedniej jakości świadczonych usług medycznych (16).

Wewnętrzne metody zapewnienia jakości koncentrują się na opracowywaniu przez zakłady opieki zdrowotnej i wprowadzaniu do praktyki własnych programów zapewnienia odpowiedniej jakości, przy wykorzystaniu własnych zasobów. Do metod tych należą m.in. badanie i ocena jakości opieki pielęgniarskiej dokonywane przez kadrę kierowniczą, monitorowanie „zdarzeń niepożądanych" (szczególnie zakażeń szpitalnych) i wdrażanie programów zapobiegania ich występowania. Powszechnie, stosowanym działaniem w zakładach opieki zdrowotnej jest badanie satysfakcji pacjentów, oparte na ich subiektywnych ocenach, indywidualnym doświadczeniu i wymaganiach oraz oczekiwaniach. Poziom zadowolenia pacjentów ze świadczonej opieki jest jednym z najważniejszych wskaźników jej efektywności (22, 27).

Zewnętrzne metody zapewniania jakości to oddziaływania wywierane na zakłady opieki zdrowotnej przez instytucje nadrzędne, grupy ekspertów lub pozarządowe organizacje, zajmujące się certyfikowaniem wytwórców wyrobów i usług. Są one stosowane w zakresie całego systemu opieki zdrowotnej i należą do nich:

- licencjonowanie - urzędowe zezwolenie na prowadzenie określonej działalności, przy wskazaniu profesjonalnego uzasadnienia decyzji. Przykładem są określone przepisami prawnymi wymagania dotyczące świadczeń zdrowotnych i organizacji zakładów opieki zdrowotnej, np. przepisy sanitarne, wymagania stawiane przy wydawaniu zezwoleń (licencji) na prowadzenie zakładów opieki zdrowotnej oraz wydawanie przez samorządy zawodowe zaświadczeń o prawie wykonywania praktyki pielęgniarskiej i położniczej
- rekomendacje - wytyczne i zalecenia dotyczące wykonywania określonych świadczeń zdrowotnych wydawane przez zespoły ekspertów, konsultantów krajowych lub wojewódzkich albo instytuty naukowo-badawcze w poszczególnych specjalnościach medycznych, opiece pielęgniarskiej i położniczej
- certyfikaty - poświadczenie przez uprawnione jednostki certyfikujące zgodności funkcjonowania jednostki lub jej części z określonymi normami np. certyfikat ISO (International Organization for Standarization), dotyczący zarządzania zakładem, ochroną środowiska, czy przeprowadzania badań laboratoryjnych
- akredytacja - nadawanie przez Krajową Radę Akredytacyjną certyfikatu jakości zakładom opieki zdrowotnej, które dobrowolnie poddały się przeglądowi i uzyskały wysoką ocenę zgodności ze standardami akredytacyjnymi.

Kolejną metodą wdrażania i polepszania poziomu jakości świadczonych usług przez zakłady opieki zdrowotnej jest system zarządzania jakością według PN-EN ISO 9001:2000. System polega na spełnianiu określonych standardów i poddaniu się zakładu opieki zdrowotnej obiektywnej ocenie przez niezależną organizację. Wyniki oceny warunkują otrzymanie certyfikatu ISO w zakresie zarządzania jakością (30). System ISO obejmuje ocenę wszystkich faz trwania danych usług medycznych, określa strukturę organizacyjną zakładu ochrony zdrowia oraz ogólną i szczegółową odpowiedzialność pracowników za jakość usług, ocenia usprawnianie sposobów w przepływie informacji i dokumentów. Szczególną uwagę zwraca na zapobieganie wystąpienia niezgodności z procedurami: sposób systemowego zapobiegania zakażeniom wewnątrzszpitalnym, błędom w sztuce lekarskiej, pielęgniarskiej i diagnostyce medycznej (2).

Jednym z głównych postanowień zawartych w normach ISO 9001:2000 jest udokumentowanie systemu zarządzania jakością. Dokumentacja ma na celu usprawnienie organizacji pracy szpitala, ułatwienie zarządzania i stanowi dowód wiarygodności placówki. Normy ISO określają strukturę dokumentacji na trzech poziomach w formie piramidy (ryc. 1):

Rycina 1. *Poziomy ważności dokumentacji ISO (10).*

- poziom strategiczny - księga jakości, która zawiera politykę i cele systemu zarządzania jakością, obszar objęty systemem, spis ustanowionych procedur i opis wzajemnego oddziaływania między procesami leczniczymi
- poziom taktyczny - procedury systemu zarządzania jakością (dokumenty opisujące działanie poszczególnych komórek i oddziałów szpitala)

- poziom operacyjny - instrukcje, plany działań i inne dokumenty robocze, zawierające szczegółowy opis sposobu realizacji działań podejmowanych na szczeblu wykonawczym (10).

Zapewnienie właściwego poziomu jakości świadczeń zdrowotnych, w tym także opieki pielęgniarskiej, nie jest możliwe bez określenia obowiązujących reguł. Określanie misji, celów i zadań oraz odpowiadających im standardów jest niezbędnym wymogiem profesjonalnego działania wszystkich organizacji i grup zawodowych w służbie zdrowia, które gwarantują zapewnienie świadczeń na odpowiednio wysokim poziomie (5).

W Polsce prace nad standardami opieki pielęgniarskiej zostały rozpoczęte w 1991 roku z chwilą powołania ustawy Samorządu Pielęgniarki i Położnej. Wypracowane standardy są zbieżne z zaleceniami WHO i kierunkami rozwoju pielęgniarstwa na świecie.

Standardy praktyki pielęgniarskiej przyjęto traktować, jako: zbiór wymagań, norm, które określają uzgodniony, możliwy do zrealizowania poziom wykonywania praktyki pielęgniarskiej, jaki został ustanowiony w celu zapewnienia, jakości opieki pielęgniarskiej, podstaw kształcenia i doskonalenia zawodowego pielęgniarek i położnych oraz inspirowania kierunków rozwoju naukowego w dziedzinie pielęgniarstwa (25).

Międzynarodowa Rada Pielęgniarek (MRP) zaleca, aby standardy opracowane, na szczeblu krajowym formułowane były w kategoriach ogólnych tak, aby mogły one być zastosowane w każdym środowisku. Standardy tworzone przez krajowe stowarzyszenia, pielęgniarek stanowią istotny element strategii zmierzającej do realizacji celu pielęgniarstwa, a tym samym systemu opieki zdrowotnej (5).

Standardy opracowywane przez zespoły krajowe i zatwierdzane przez Krajowy Zjazd Pielęgniarek i Położnych mają charakter ogólnych wytycznych. Sformułowane zostały w nich podstawy teoretyczne praktyki pielęgniarskiej. W przepisach tych przedstawiono definicję pielęgniarstwa: jako dziedzinę nauki, jako składową systemu ochrony zdrowia i jako działalność praktyczną. Przepisy te wyjaśniają też pojęcia: pielęgniarka, położna, pielęgniarka/położna, specjalistka oraz przedstawiają podstawowe wymagania dotyczące pielęgniarskiej praktyki w warunkach klinicznych i w podstawowej opiece zdrowotnej. Naczelna Rada Pielęgniarek i Położnych (NRPiP) opublikowała też ogólne standardy pielęgniarskiej praktyki klinicznej i praktyki w podstawowej opiece zdrowotnej.

Jakość w opiece pielęgniarskiej jest jednym z elementów opieki medycznej, dotyczy bezpośrednio działań i relacji między personelem pielęgniarskim a pacjentem. Według wymogów współczesnego pielęgniarstwa każda interwencja podejmowana przez pielęgniarkę powinna być oparta na wiedzy, doświadczeniu zawodowym oraz wartościach normatywnych, do których należą: preferencje pacjentów, koszty opieki, aspekty etyczne, kulturowe i prawne. Jest to „świadome, jasne i uzasadnione stosowanie najwyższej jakości aktualnych dowodów w procesach decyzyjnych dotyczących opieki nad indywidualnymi pacjentami" (10, 11).

Kryteria oceny jakości stosowane w praktyce pielęgniarskiej odnoszą się najczęściej do realizacji głównych funkcji pielęgniarstwa, a także wynikających z nich zadań, sposobu zorganizowania opieki oraz osiągania odpowiednich rezultatów. Badania prowadzone w celu ustalenia pomiaru jakości opieki pielęgniarskiej ukierunkowane zostały na ocenę dwóch obszarów: działania pielęgniarek i stanu zdrowia pacjenta, jako procesu opieki pielęgniarskiej (27).

W Stanach Zjednoczonych opracowano „narzędzie" do retrospektywnej analizy i oceny opieki pielęgniarskiej na podstawie badania dokumentacji. Jest to bilans opieki pielęgniarskiej zwany Nursing Audit lub Phaneut Audit (tab. 1).

Ocena polega na porównaniu założonych standardów i kryteriów zawartych w arkuszu z działaniami opisanymi w zgromadzonej dokumentacji pacjentów wypisanych ze szpitala lub innych zakładów leczniczych. Analizy dokonuje przygotowana do tego pielęgniarka (27). Arkusz zawiera 50 kryteriów, które dotyczą siedmiu funkcji pielęgniarskich:

Na podstawie uzyskanych wyników opieka pielęgniarska jest oceniana od poziomu niewystarczającego: 0-40 punktów do poziomu doskonałego: 161-200 punktów. Metoda została opracowana przez Marię C. Phaneuf, profesor pielęgniarstwa, i opublikowana w 1972 roku. Udowodniła ona, że pomiar i doskonalenie jakości pielęgnowania jest podstawą opieki. Jej zamiarem była profesjonalizacja pielęgniarstwa na całym świecie. Metoda ta może być wykorzystywana w każdej specjalności pielęgniarstwa. Obliczanie wyników jest proste, łatwe do zrozumienia i porównania. Metoda Nursing Audit spotkała się z krytyką. Pielęgniarka może szybko nauczyć się tak dokumentować wykonane zlecenia, aby uzyskać dobry wynik bez konieczności rzeczywistego doskonalenia praktyki (16).

Innym „narzędziem" oceny jakości pielęgniarskiej w Stanach Zjednoczonych jest Rush Medicus Index (27). Początkowo zawierał 350 kryteriów oceny, po zmodyfikowaniu zmniejszono ich liczbę do 250. Ogólnie kryteria odnoszą się do procesu pielęgnowania, potrzeb pacjentów i działalności służb pomocniczych. Oceny dokonuje pielęgniarka, która zbiera informacje na podstawie obserwacji pacjentów, pracy pielęgniarek, wywiadów przeprowadzonych z chorymi, analizy dokumentacji oraz wyników badania satysfakcji pracowników. Dokonuje ona opisu struktur oddziału, liczebności i kwalifikacji

Tabela 1. Ocena i analiza opieki pielęgniarskiej na podstawie badania dokumentacji metodą Nursing Audit (27)

L.p.	Funkcje pielęgniarskie	Punkty	Procent
1.	wykonywanie zleceń lekarskich	42	21%
2.	obserwowanie objawów choroby oraz wpływu choroby i stosowanego leczenia na stan pacjenta	40	20%
3.	wykonywanie zabiegów i innych czynności pielęgniarskich	32	16%
4.	nadzorowanie chorych	28	14%
5.	dokumentowanie i raporty	20	10%
6.	nadzorowanie innych pracowników ochrony zdrowia (z wyjątkiem lekarzy), którzy biorą udział w opiece nad chorym	20	10%
7.	promowanie prawidłowych wzorców fizycznego i emocjonalnego stanu zdrowia przez nauczenie i doradzanie	18	9%
	Razem	**200**	**100%**

Tabela 2. Ocena jakości opieki pielęgniarskiej zaproponowana przez Lenartowicz - 1998 (16)

L.p.	Standard	Punkty	Procent
B	bezpieczeństwo pacjenta	35	14,6%
O	ochrona przed zakażeniami	23	9,6%
H	hotelowe usługi i potrzeby egzystencjalne	30	12,5%
I	informowanie	14	5,8%
P	podmiotowość pacjenta	37	15,4%
S	samopielęgnacja	25	10,4%
Z	zabiegi leczniczo-pielęgnacyjne	46	19,2%
O	organizowanie i dokumentowanie opieki pielęgniarskiej	30	12,5%
	Razem	**240**	**100%**

kadr, technik i procedur medycznych, obsługi stanowisk pracy oraz działalności służb pomocniczych. Ocenę jakości opieki dokonuje się metodą losową w odniesieniu do co najmniej 10% pacjentów przebywających w oddziale w ciągu miesiąca, w odniesieniu do poszczególnych kategorii pacjentów (27).

Lenartowicz przedstawiła propozycję oceny jakości opieki pielęgniarskiej w oparciu o zaproponowane standardy opieki pod nazwą: BOHIPSZO. Nazwa „bohipszo" pochodzi od pierwszych liter standardów uznanych za najważniejsze w pielęgnowaniu. Jest to zestaw ośmiu standardów, każdy z nich ma przypisaną wartość punktową (tab. 2).

Poziom zadowolenia pacjentów ze świadczonej opieki jest bardzo ważnym wskaźnikiem jej efektywności. W miejscu świadczenia opieki mogą być rozpoznane i spełnione wymagania oraz oczekiwania pacjentów, to one stanowią podstawowe wyznaczniki oceny jakości. Dlatego zaleca się, aby monitorowanie i ocena jakości opieki dokonywane były przy użyciu „narzędzi" skonstruowanych przez praktyków, jednakże na podstawie zaleceń sporządzonych przez specjalistów od standaryzacji opieki.

Ocena jakości opieki pielęgniarskiej dokonywana jest na podstawie analizy losowo dobranej grupy pacjentów, która stanowi od 10 do 20% chorych przebywających w oddziale w tym samym okresie czasu. Pielęgniarka dokonująca oceny powinna zgromadzić niezbędne informacje o każdym wylosowanym chorym. Informacje dotyczą stanu zdrowia, potrzeb, oczekiwań, metod diagnostycznych i leczenia, działań pielęgnacyjnych, sposobu udzielania informacji, promocji zdrowia, wsparcia psychicznego, a także współpracy z rodziną. Następnie sformułowany zostaje model opieki, jakiej wymaga pacjent zgodnie z przyjętymi standardami oraz dokonuje się analizy stanu realizowanej opieki odniesieniu do obowiązującego w oddziale standaryzowanego modelu opieki, którą

pacjent powinien otrzymać. Wynik oceny przedstawiony jest w postaci procentowego wskaźnika opieki, co ułatwia porównanie obecnego stanu z poprzednimi wynikami jakości, a także jakością w innych oddziałach. Dobór właściwego „narzędzia" oceny jest bardzo ważnym czynnikiem skuteczności działań zmierzających do poprawy i zapewnienia jakości opieki wytyczonej przez przyjęte standardy. Publikowane standardy obecnie wyposażone są w narzędzia służące do monitorowania jakości. Należą do nich: arkusze, wykresy, karty ewidencji pacjentów, kwestionariusze, ankiety umożliwiające ocenę stanu zdrowia, jakości życia, satysfakcji pacjenta (16, 25).

Pacjent zajmuje bardzo ważną pozycję w procesie wydawania opinii i ocenie jakości opieki pielęgniarskiej. Na zadowolenie (satysfakcję) pacjenta z opieki wpływają następujące czynniki: spełnienie jego oczekiwań, cel usługi, bezpieczna i szybka jego realizacja, trwałość efektu leczenia (9).

Ocena jakości z punktu widzenia pacjenta jest nie tylko jego opinią dotyczącą opieki, ale również wyrażana jest przez jego stan emocjonalny i określana jest, jako satysfakcja lub jej brak (37).

Badania nad zadowoleniem pacjenta związane z procesem leczenia wpisane są również w program operacyjny XIII Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015. Wśród zalecanych zadań w tym programie znajdują się między innymi prowadzenie i rozwój badań dotyczących opinii pacjenta (30).

Pułyska i wsp. piszą, że „ocena opieki pielęgniarskiej z punktu widzenia pacjenta jest dzisiaj bardziej, niż kiedykolwiek, ukierunkowana na odczuwanie poprzez niego satysfakcji". Dotyczy ona takiego stopnia opieki, w którym jakość opieki odpowiada oczekiwaniom pacjenta i jest dla niego korzystna. W ocenie subiektywnej jakości usług medycznych chory bierze pod uwagę jakość świadczeń, a także całe ich otoczenie, stosunek personelu medycznego i relacje pomiędzy pracownikami szpitala (23, 37).

Trudności w sformułowaniu kryteriów oceny wiążą się z tym, że satysfakcja jest subiektywnym odczuciem zadowolenia, które wynika z osobistych doświadczeń, oczekiwań, a także hierarchii wartości człowieka. Pielęgniarka natomiast jest świadczeniodawcą, która jakość opieki określa, jako zgodność świadczonej usługi z profesjonalną wiedzą i standardem opieki. Z tego powodu w niektórych przypadkach pacjent postrzega jakość opieki pielęgniarskiej odmiennie niż pielęgniarka.

Zadowolenie pacjenta z opieki pielęgniarskiej zależy też od innych czynników: wieku, płci, poziomu wykształcenia, stanu cywilnego oraz fizycznego i psychicznego stanu zdrowia (24). Wśród aspektów opieki pielęgniarskiej, mających wpływ na satysfakcję pacjenta, wymienia się: profesjonalność, wsparcie w zakresie edukacji i umiejętności interpersonalne.

Ware i wsp. 1978 r. (36) przedstawili trójwymiarowy system klasyfikowania wyznaczników zadowolenia pacjenta z opieki pielęgniarskiej. Zgodnie z nim są to: sztuka pielęgnowania, jakość opieki instrumentalnej, jakość środowiska. W tym kontekście w ocenie satysfakcji pacjentów w zakresie opieki pielęgniarskiej szczególnie istotne wydają się badania, w których określa się oczekiwania pacjentów wobec pielęgniarek.

W Polsce badania nad oczekiwaniami pacjentów wobec pielęgniarek przeprowadziła między innymi Król - 1998. Podaje, że pacjenci oczekują od pielęgniarki: kompetencji i fachowej pomocy, szybkiego likwidowania uciążliwych objawów, informacji, zapewnienia poczucia bezpieczeństwa, poważnego traktowania, zapewnienia intymności (12).

Satysfakcja jest odczuciem subiektywnym, dlatego każdy człowiek ma własną skalę i określony pułap oczekiwań oraz wymagań (4). Ważne jest także ze strony pacjenta odczucie, w jakim stopniu jakość opinii o opiece pielęgniarskiej zgodna jest z jego wymaganiami i daje oczekiwaną korzyść i zadowolenie.

W ciągu ostatnich lat w systemie ochrony zdrowia coraz więcej uwagi poświęca się zagadnieniom jakości, między innymi w opiece pielęgniarskiej nad chorym. Uwarunkowane jest to holistycznym modelem opieki pielęgniarskiej nad pacjentem i wzrostem oczekiwań wobec instytucji ochrony zdrowia. Opieka pielęgniarska obejmuje nie tylko wykonywanie zabiegów, ale też obszar działalności decyzyjnej, kontakty interpersonalne, indywidualne oddziaływanie psychoterapeutyczne na człowieka zarówno chorego, jak i zdrowego, oraz środowisko, w którym przebywa. Zmiany organizacyjne, które nastąpiły w ostatnim dwudziestoleciu w polskiej służbie zdrowia, spowodowały pojawienie się konkurencji na rynku usług medycznych i zabieganie o świadczeniobiorcę, czyli pacjenta (24). Jakość oferowanej opieki pielęgniarskiej oceniana jest na podstawie odpowiednich wskaźników np. pomiar poziomu satysfakcji (20).

Satysfakcja jest stanem psychicznym, emocją wyrażającą zadowolenie w przypadku, gdy dana usługa spełnia oczekiwania odbiorcy (29).

Słowo satysfakcja (łac. *„satio"*) oznacza zaspokoić lub wystarczyć, czyli tyle, ile potrzeba do pełnego zaspokojenia oczekiwań, potrzeb, tak, aby nie było miejsca na skargę (8).

Według słownika języka polskiego (31) „satysfakcja to przyjemność, jaką odczuwamy, gdy osiągniemy coś, na czym nam zależało" lub „zadośćuczynienie za wyrządzoną komuś krzywdę lub za obrazę". Poczucie satysfakcji, tak jak poglądy, mogą zmieniać się pod wpływem czynników zewnętrznych i wewnętrznych (29).

Akceptowana i szeroko stosowana w środowisku pielęgniarskim jest definicja satysfakcji z opieki pielęgniarskiej podana przez Risser - 1975. Według Risser

satysfakcja to „stopień zgodności między oczekiwaniami pacjenta, co do idealnej opieki pielęgniarskiej a percepcją opieki, którą realnie on otrzymuje" (28).

W pomiarze satysfakcji istotne jest określenie potencjalnego wpływu indywidualnych oczekiwań pacjenta na ocenę poziomu satysfakcji z opieki pielęgniarskiej. Pacjent w ocenie jakości opieki musi porównać własne doświadczenia z własnymi oczekiwaniami (33).

Różne czynniki wpływają na satysfakcję z opieki pielęgniarskiej (18, 35). Duży wpływ na ocenę satysfakcji mają oczekiwania ze strony pacjenta. Pacjenci z niskimi oczekiwaniami wykazują wyższy stopień satysfakcji z opieki. Pacjenci z oczekiwaniami niemożliwymi do spełnienia są najmniej zadowoleni z opieki pielęgniarskiej (18, 33).

Skala Likerta jest pięciostopniową skalą porządkową. Nazwa skali pochodzi od nazwiska Rensis Likerta (1932 r.) (17) i wykorzystywana jest w kwestionariuszach i wywiadach, dzięki której uzyskać można odpowiedź dotyczącą stopnia akceptacji zjawiska lub poglądu itp. Skala ta obejmuje pięć odpowiedzi ułożonych w porządku od stopnia pełnej dezaprobaty do całkowitej akceptacji. Osoba badana wybiera, w jakim stopniu zgadza się z danym twierdzeniem: 1. Zdecydowanie nie zgadzam się; 2. Raczej nie zgadzam się; 3. Nie mam zdania; 4. Raczej zgadzam się; 5. Zdecydowanie zgadzam się. Liczba odpowiedzi możliwych do wyboru jest nieparzysta (najczęściej 5). Środkowe stwierdzenie powinno być najbardziej neutralne. Każdej odpowiedzi przypisana jest ilość punktów od 1 do 5, gdzie 1 oznacza postawę najbardziej pozytywną wobec badanej cechy, a 5 postawę najbardziej negatywną (6).

W 1975 roku Risser opracowała Skalę Zadowolenia Pacjenta (PSS - Patient Satisfaction Scale) (28). Skala obejmuje 25 pytań, z możliwością udzielenia odpowiedzi w sposób zaproponowany przez Likerta, składa się z trzech podskal. Aspekty dotyczące opieki i edukacji pacjenta oraz czynniki psychometryczne były podstawą do modyfikacji skali. Modyfikacje skali uwzględniały opinie pacjentów dotyczących różnych aspektów opieki pielęgniarskiej w kontekście zaspokojenia ich specyficznych potrzeb. Skala została zaadoptowana do zastosowania w Finlandii i USA. Ocena właściwości psychometrycznych potwierdza trafność i rzetelność skali (13, 32).

W USA w 2005 r. opracowano „narzędzie" badawcze nazwane Oceną Przez Pacjenta Służby Zdrowia lub Systemu Opieki (CAHP - Consumer Assessment of Health Providers and Systems), którym pacjent dokonuje pomiaru jakości opieki świadczonej w szpitalu. Pytania w kwestionariuszu powstały na podstawie zaleceń rządowych i instytucji odpowiedzialnych za ochronę zdrowia, przeglądu piśmiennictwa i na podstawie wywiadów przeprowadzonych z pacjentami. Wykorzystano również informacje z innych dotychczas stosowanych ankiet. Kwestionariusz obejmuje pytania z różnych aspektów opieki. Ocena zadowolenia z opieki pielęgniarskiej dotyczy: sposobu traktowania pacjenta przez pielęgniarkę, wysłuchiwania próśb chorego, sposobu informowania i reagowania na wezwania do chorego. Inne, podlegające ocenie aspekty opieki szpitalnej obejmują: nawiązywanie kontaktu z lekarzami, skuteczność łagodzenia dolegliwości bólowych, informacje dotyczące podawanych leków, informacje uzyskane przez chorego przy wypisie ze szpitala oraz stopień czystości i poziom hałasu w oddziale (1, 7).

Skala Newcastle satysfakcji z opieki pielęgniarskiej (The Newcastle Satisfaction with Nursing Scale, NSNS) została opracowana w Centrum Badawczym Ochrony Zdrowia Uniwersytetu Newcastle w Anglii (34). Skala służy do pomiaru satysfakcji z opieki pielęgniarskiej. Zamierzeniem autorów było dokonanie oceny opieki pielęgniarskiej w taki sposób, aby na ocenę nie wpływały inne aspekty opieki medycznej.

Skala NSNS składa się z trzech części. Pierwsza dotyczy doświadczenia z opieki pielęgniarskiej i zawiera 26 twierdzeń. Druga część skali jest opinią chorego na temat satysfakcji z opieki pielęgniarskiej i obejmuje 19 pytań. Trzecia część skali obejmuje pytania dotyczące danych socjodemograficznych pacjenta i ogólne pytania związane z pobytem w szpitalu. Po przekodowaniu danych uzyskanych z kwestionariusza oblicza się ostateczny wynik, oddzielny dla pierwszej i drugiej części skali.

W pierwszej części skali (doświadczenia z opieki pielęgniarskiej) ocena mieści się w przedziale od 0 do 100 punktów. Wartość 100 punktów oznacza doświadczenia z opieki najlepsze z możliwych, a wartość 0 punktów doświadczenia z opieki tak złe, jak to tylko możliwe. W ocenie drugiej części skali (satysfakcja z opieki pielęgniarskiej) zakres uzyskiwanych wyników jest identyczny, jak w pierwszej części skali. Wartość 100 punktów oznacza pełną satysfakcję ze wszystkich aspektów opieki pielęgniarskiej, a wartość 0 punktów świadczy o całkowitym braku zadowolenia z jakiegokolwiek aspektu opieki pielęgniarskiej.

Badania dotyczące pomiaru satysfakcji pacjentów z opieki pielęgniarskiej z zastosowaniem skali NSNS rozpoczęto w Polsce w 2006 roku. Wieloośrodkowy projekt badawczy był prowadzony pod kierunkiem Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Adaptacja kulturowa (walidacja) skali NSNS umożliwia zastosowanie formularza badań w Polsce (8).

Wśród innych „narzędzi", zastosowanych do pomiaru satysfakcji z opieki pielęgniarskiej, używanych na świecie należy wyróżnić: Skalę Satysfakcji Pacjentów z Opieki Pielęgniarskiej (PSNCC - The Patient Satisfaction with Nursing Care Checklist) (18), Skalę Satysfakcji Pacjenta (LOPSS - LaMonica-Oberst Patient Satisfaction Scale) (18), Kwestionariusz Jakości Opieki Pielęgniarskiej z Satysfakcji Pacjenta (PSNCQQ - The Patient Satisfaction with Nur-

sing Care Quality Questionnarie) (15), Określenie przez Pacjenta Skali Jakości (PAQSACCV - The Patient's Assesstment of Quality Scale) (14).

Piśmiennictwo

1. *Arah O., Asbroek A., Delnoij D., Koning J., Stam P., Poll A., Vriens B., Schmidt P., Klazinga N.:* Psychometric Properties of the Dutch Version of the Hospital-Level Consumer Assessment of Health Plans Survey Instrument. Health Serv Res 2006, 41, 284-301
2. *Borek-Wojciechowska R., Kłokow S.:* Zapewnienie jakości w opiece zdrowotnej - stan aktualny. Zdrowie Publiczne 2007, 117, 374-380
3. *Brzeziński T.:* Historia medycyny. Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa PZWL 2000
4. *Bulzacka M.:* Jakość i organizacja opieki nad pacjentem po przeszczepie narządów. Problemy Pielęgniarstwa 2008, 16, 1, 2, 54-59
5. Development of Standarts for Nursing Education and Practice. Guidelines for National Nurses' Associa-tion, International Council of Nurses, Geneva 1989
6. *Garratt A.M., Helgeland J., Gulbrandsen P.:* Five-point scales outperform 10-point scales in a randomized comparison of item scaling for the Patient Experiences Questionnaire. Journal of Clinical Epidemiology 2011, 64, 200-207
7. *Goldstein E., Farquhar M., Crofton C., Darby C., Garfinkel S.:* Measuring Hospital Care from the Patients' Perespective: An Overview of the CAHPS Hospital Survey Development Process. Part II. Health Serv Res 2005, 40, 1977-1995
8. *Gutysz-Wojnicka A., Dyk D.:* Adaptacja polskiej wersji The Newcastle Satisfaction with Nursing Scale (NSNS). Problemy Pielęgniarstwa 2007, 15, 133-138
9. *Kochman D., Łykowska M.:* Satysfakcja pacjenta z opieki Medycznej w placówkach chirurgicznych. Pielęgniarstwo Polskie 2008, 1, 19-28
10. *Kózka M.:* Procedury jako element jakości opieki zdrowotnej. W: Procedury Pielęgniarskie. Red: Kózka M., Płaszewska-Żywko L. Wydawnictwo Lekarskie. Warszawa PZWL 2009, 25-28
11. *Kózka M.:* Zastosowanie badań naukowych w praktyce zawodowej pielęgniarki. W: Procedury Pielęgniarskie. Red: Kózka M., Płaszewska-Żywko L. Wydawnictwo Lekarskie. Warszawa PZWL 2009, 21-24
12. *Król B.:* Oczekiwania pacjentów wobec personelu pielęgniarskiego w momencie przyjęcia do szpitala. Praca magisterska. UM Wydział Pielęgniarstwa i Nauk o Zdrowiu, Poznań 1998
13. *LaMonica E.L., Oberst M.T., Modea A.R., Wolf R.M.:* Development of a patient satisfaction scale. Res Nurs Health 1986, 9, 43-50
14. *Larrabee J., Bolden L.:* Defining Patient-Perceived Quality of Nursing Care. J Nurs Care Qual 2001, 16, 34-60
15. *Laschinger H., McGills Hall L., Almost J.A.:* Psychometric Analysis of the Patient Satisfaction with Nursing Care Quality Questionnaire. An Actionable Approach to Measuring Patient Satisfaction. J Nurs Care Qual 2005, 20, 220-230
16. *Lenartowicz H.:* Zarządzanie jakością w pielęgniarstwie. Materiały dydaktyczne specjalizacji, organizacji i zarządzania. Centrum Edukacji Medycznej. Warszawa 1998
17. *Likert R.:* A Technique for the Measurement of Attitudes. Arch Psychol 1932, 140, 55
18. *Lynn M., McMillen B., Sidani S.:* Understanding and Measuring Patients' Assessment of the Quality of Unrsing Care. Neurosci Res 2007, 56, 159-166
19. *Łańcucki J.:* Podstawy kompleksowego zarządzania jakością TQM. Wydawnictwo Akademii Ekonomicznej w Poznaniu. Poznań 2001, 9-28
20. *Mahon P.Y.:* An analysis of the concept of patient satisfaction as it relates to contemporary nursing care. J Adv Nurs 1996, 24, 1241-1248
21. Nightingale F.: Notes on nursing. What it is and what is not. D. Appleton and Company. New York and London 1922
22. *Opolski K., Dykowska G., Możdżonek M.:* Zarządzanie przez jakość w usługach zdrowotnych. Ce De Wu. Warszawa 2003
23. *Pałyska M., Janczewska M., Raduj J.:* Znaczenie zmiennych społecznych dla różnicowania ocen jakości usług medycznych przez pacjentów. Postępy w Psychiatrii i Neurologii 2007, 16, 309-314
24. *Peterson W.E., Charles C., DiCenso A., Sword W.:* The Newcastle Satisfaction with Nursing Scale: a valid measure of Materna satisfaction with inpatient postpartum nursing care. J Adv Nurs 2005, 52, 672-681
25. *Piątek A.:* Standardy opieki pielęgniarskiej w praktyce. Naczelna Izba Pielęgniarek i Położnych. Warszawa 1999
26. *Piątek A.:* Standardy praktyki w zawodach pielęgniarki i położnej. W: Podstawy organizacji pracy pielęgniarskiej. Podręcznik dla studentów studiów licencjackich Wydziału Pielęgniarstwa oraz Wydziału Nauk o Zdrowiu. Red. Ksykiewicz-Dorota A.Czelej. Lublin 2004, 185-205
27. *Piątek A.:* Zarządzanie jakością. W: Zarządzanie w pielęgniarstwie. Podręcznik dla studentów studiów licencjackich Wydziału Pielęgniarstwa oraz Wydziału Nauk o Zdrowiu. Red. Ksykiewicz-Dorota A. Czelej. Lublin 2005, 303-328
28. *Risser N.L.:* Development of an instrument to measure patient satisfaction with nurses and nursing care in primary care settings. Neurosci Res 1975, 24, 45-52
29. *Rudawska I.:* Satysfakcja pacjenta czy postrzegana jakość usługi zdrowotnej? O sposobach oceny relacji pacjent-usługodawca. Zeszyty Naukowe Ochrony Zdrowia. Zdrowie Publiczne i Zarządzanie 2005, 3, 101-106
30. *Sielska J., Wieja E., Głowacka M.D.:* Badania satysfakcji pacjenta, jako przejaw orientacji na klienta w systemie zarządzania jakością. Pielęgniarstwo Polskie. 2009, 1, 25-31
31. Słownik języka polskiego. Red. B. Dunaj. Wydawnictwo Naukowe PWN. Warszawa 2007
32. *Sohonen R., Leino-Kilpi H., Valimaki M., Kim H.S.:* The patient satisfaction scale-an empirical investigation in to Finnish adaptation. J Eval Clin Pract , 2007, 13, 31-38
33. Suhonen R., Schmidt L., Radwin L.: Measuring individualized nursing care: assessment of reliability and validity of three scales. J Adv Nurs 2007, 59, 77-85
34. *Thomas L.H., McColl E., Priest J., Bond S., Boys R.J.:* Newcastle Satisfaction with Nursing Scale: an instrument for quality assessments of nursing care. Qual Health Care 1996, 5, 67-72
35. *Uzun O.:* Patient satisfaction with Nursing Care at a University Hospital in Turkey. J Nurs Care Qual 2001, 16, 24-33
36. *Ware J., Davies-Avery A., Steward A.:* The measurement and meaning of patient satisfaction. Health and Medical Care Services Review 1978, 1, 1-15
37. *Wasilewski T.:* Subiektywna ocena wybranych aspektów satysfakcji z pobytu w szpitalu pacjentów oddziałów zabiegowych. Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne 2008, 3, 81-86

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

Stefan Borowiecki - z krakowskiej szkoły Piltza na Uniwersytet Poznański

Stefan Borowiecki - from the Cracow school of Professor Piltz to the University of Poznań

Sławomir Michalak[1,2]

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

[2] *z Zespołu Badawczo-Leczniczy Chorób Neuroimmunologicznych Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Massakowskiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Losy*

Streszczenie

Stefan Borowiecki pozostaje w pamięci współczesnych jako twórca Poznańskiej Kliniki Neurologii. Jego droga do Poznania prowadziła przez oddział doktora Mazurkiewicza w Kochanówce, Klinikę Profesora Piltza w Krakowie i oddział chorób nerwowych i umysłowych Krajowego Szpitala im. Św. Łazarza w Krakowie. Na wczesnych etapach swojego rozwoju klinicznego i naukowego Stefan Borowiecki zetknął się ze światowej sławy neurologami, psychiatrami i neuropatologami: Babińskim, Raymondem, Dejerine, Bleulerem, Jungiem i von Monakowem. Te wybitne osobistości wpłynęły na późniejsze obszary zainteresowań i badań Borowieckiego. Zajmował się on genetycznymi aspektami zaburzeń psychicznych, nerwicami, anatomią i histologią mostu, neuropatologią otępień oraz korelacjami kliniczno - anatomicznymi.

Organizując Poznańską Klinikę Neurologii wpłynął bez wątpienia na późniejszy jej rozwój i kształt organizacyjny, włączając w jej struktury, już na początku jej powstania, pracownię biochemiczną i neuropatologiczną.

Jako Dziekan Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Poznańskiego nadzorował powstawanie Collegium Anatomicum, Zakładu Medycyny Sądowej oraz polikliniki stomatologicznej.

Przez swoich uczniów wspominany był jako wyjątkowy i skromny Człowiek.

Summary

Stefan Borowiecki is remebered for his role in creation of Neurological Clinic in Poznań. On his way to Poznań he worked in doctor Mazurkiewicz's ward in Kochanówka, Professor Piltz's Clinic in Kraków and Saint Lazare hospital in Kraków. At the very early steps of his clinical and scientific development Stefan Borowiecki met world-famous neurologists, psychiatrists and neuropathologists: Babiński, Raymond, Dejerine, Bleuler, Jung and von Monakow. Those distinguished persons influenced further areas of Borowiecki's interests and research. He focused on genetic aspects of mental disorders, neurosis, pontine anatomy and histology, neuropathology of dementias and clinico - anatomical correlations.

As the organizer of Neurological Clinic in Poznań he undoubtedly influenced further directions of its structural development by inclusion of biochemical and neuropathological laboratories.

During his Dean cadence at Medical Faculty of Poznań University Borowiecki supervised the organization of Collegium Anatomicum, Department of Forensic Medicine and dentist polyclinic.

Stefan Borowiecki was remembered by his pupils as an exceptional and humble Man.

Słowa kluczowe: Stefan Borowiecki, Klinika Neurologii, Poznań

Key words: Stefan Borowiecki, Neurological Clinic, Poznań

W dniu 01 grudnia 1921 roku, w wyniku wydanego przez Naczelnika Państwa postanowienia z dnia 17 listopada 1921, Profesor Stefan Borowiecki objął kierownictwo

Poznańskiej Kliniki Neurologii. Z okazji przypadającej w bieżącym roku 75 rocznicy jego śmierci warto przypomnieć sylwetkę wybitnego klinicysty, badacza i pierwszego organizatora poznańskiej kliniki neurologii.

Losy życiowe i droga zawodowa

Stefan Borowiecki urodził się 20 sierpnia 1881 w Warszawie, jako syn Alfreda Borowieckiego, urzędnika Banku Polskiego. Początkowe etapy jego edukacji związane były z V gimnazjum filologicznym, które ukończył w 1900 roku, by natychmiast podjąć studia medyczne na wydziale lekarskim Uniwersytetu Warszawskiego.

Rycina 1. *Prof. Stefan Borowiecki (1881-1937).*

Przyjaciel z okresu studiów wspomina: „interesował się poza medycyną i naukami przyrodniczymi, wszystkim i mógłby o sobie powiedzieć: homo sum et nil humani a me alienum esse puto. Interesował się filozofią i etyką, psychologią i estetyką, obchodziły Go zagadnienia społeczne, pociągała Go silnie ku sobie muzyka, wabiły Go sztuki plastyczne, nęcił Go teatr i poezja" (15). Stefan Borowiecki ukończył studia w 1905 roku, jednakże nie zdał egzaminów dyplomowych, gdyż ów rok pamiętnej rewolucji, po dramatycznych wypadkach w Petersburgu, strajkach robotniczych przyniósł także protest na Uniwersytecie Warszawskim (15). Eskalacja studenckich postulatów doprowadziła do zamknięcia Uczelni (14). Borowiecki nie chcąc zbywać czasu podjął pracę, w kierowanym przez doktora Kazimierza Chełkowskiego, oddziale chorób wewnętrznych Szpitala Dzieciątka Jezus. Jednakże prawdziwym przeznaczeniem Borowieckiego w tym czasie wydawał się być szpital w Kochanówce, a zwłaszcza jego dyrektor - doktor Jan Mazurkiewicz. Autor „studyum psychologicznego" poświęconego Towiańskiemu stanął przed trudnym wyborem pomiędzy Łuniewskim i Borowieckim - dwoma kandydatami na jedno asystenckie stanowisko. Podjął, wydaje się, jedynie słuszną decyzję i przyjął obu. Borowiecki udał się w międzyczasie do Kazania, aby zdać egzamin państwowy, którego nie złożył ze względu na wypadki na Uniwersytecie Warszawskim (15). Borowiecki pracował w Kochanówce do 22 kwietnia 1907 roku, a następnie przeniósł się do Krakowa, gdzie włączył się do zespołu Profesora Jana Władysława Piltza, dzięki którego pomocy wkrótce wyjechał do Rheinau w Szwajcarii. Tam w Psychiatrycznym Zakładzie Opiekuńczym (Die Psychiatrische Pflegeanstalt Rheinau, Kanton Zürich) rozpoczął pracę pod kierunkiem znanego patologa Dr Friedricha Risa. Wkrótce, 1 maja 1908 roku, Stefan Borowiecki przeniósł się do Zurichu do zespołu słynnego neuropatologa Constantina von Monakowa (15), gdzie pozostał do 6 kwietnia 1910 (11). Należy przypuszczać, że praca w tym wyjątkowym miejscu nie pozostała bez wpływu na dalszy rozwój i ukształtowanie naukowe i zawodowe Stefana Borowieckiego. Nie tylko mógł prowadzić wartościowe badania nad istotą szarą mostu, ale spotkał niezwykłe postacie światowej psychiatrii: Paula Eugena Bleulera oraz Carla Gustava Junga.

Kolejnym etapem drogi życiowej i zawodowej Borowieckiego był Paryż, a zwłaszcza oddziały Józefa Babińskiego, Fulgence Raymonda i Josepha Jules Dejerine'a. Bogatszy w doświadczenia po dwóch miesiącach wrócił do Krakowa. W dniu 21 października 1910 otrzymał nominację na stanowisko asystenta w krakowskiej Klinice Chorób Nerwowych i Umysłowych. Następnie w 1915 roku został jej pierwszym asystentem, a od 5 września 1917 - prywatnym docentem Uniwersytetu Jagiellońskiego w zakresie neurologii i psychiatrii. Wkrótce, 4 marca 1919, został mianowany przez Wydział Krajowy Królestwa Galicji i Lodomerii z Wielkim Księstwem Krakowskim, prymariuszem oddziału chorób nerwowych i umysłowych Krajowego Szpitala im. Św. Łazarza w Krakowie. Pracował tu do czasu powołania na kierownika Poznańskiej Kliniki Neurologii. W Poznaniu Stefana Borowieckiego spotkały kolejne zaszczyty. Oto 31 lipca 1923 Prezydent Rzeczypospolitej mianował go profesorem zwyczajnym neurologii i psychiatrii. Natomiast w roku akademickim 1929-1930 Profesor Borowiecki był Dziekanem Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Poznańskiego.

Ostatnie chwile życia Profesora Borowieckiego następująco opisuje dziennikarz „Dziennika Poznańskiego", pisownia oryginalna (11):

„Prof. dr. Borowiecki leczył się już od listopada ub. roku u p. prof. Wincentego Jezierskiego, na chorobę naczyń serca. W ostatnim czasie miał przeprowadzić kurację i w tym celu miał wyjechać do Krynicy. Wyjazd na kurację uległ pewnej zwłoce. Tymczasem w ostatnich dniach stan chorego pogorszył się. Wczoraj w południe prof. Borowiecki udał się do szpitala miejskiego, aby poradzić się u prof. Jezierskiego. Kiedy wychodził z windy zasłabł nagle i upadł twarzą na posadzkę. Natychmiast pospieszono z pomocą. Prof. Borowieckiego przeniesiono na salę. Lekarze zastosowali wszystkie możliwe zabiegi. Pomimo to nie dało się już chorego uratować. Po półtorej godzinie prof. Borowiecki zmarł. (....)

Polski świat naukowy, a szczególnie Uniwersytet Poznański okrył się żałobą z powodu zgonu ś.p. dra Stefana Borowieckiego. Znany powszechnie psychiatra i neurolog, profesor Uniwersytetu Poznańskiego zmarł wczoraj (tj. 09.09.1937, przyp. SM) o godz. 14-tej."

Działalność kliniczna i badania naukowe

Na zainteresowania i późniejszą działalność kliniczną Profesora Stefana Borowieckiego niewątpliwy wpływ miały wybitne osobowości, z którymi spotkał się w początkowych latach swojej pracy począwszy od doktora Mazurkiewicza w Kochanówce, poprzez profesora Piltza w Krakowie, po Bleulera i Junga w Zurychu, czy Babińskiego, Raymonda i Dejerine'a w Paryżu. Dzielił on swą aktywność kliniczną pomiędzy psychiatrię i neurologię i choć wydaje się, że pierwszej z dziedzin poświęcał się bardziej, to znaczenia jego dorobku w badaniach układu nerwowego nie można umniejszać.

Stefana Borowieckiego bardzo interesowały zagadnienia genetyczne w psychiatrii co znalazło wyraz w jego pracach im poświęconych (5, 9), a zwłaszcza „psychozie maniakalno-depresyjnej", czy zespołowi zależności alkoholowej (8). Chciał stworzyć Polski Instytut Badań Dziedziczności, ale przedwczesna śmierć przerwała realizację tego planu. Znamiennym było, ze ostatni wygłoszony przed śmiercią referat, podczas XVII Zjazdu Psychiatrycznego 5 lipca 1937, zatytułowany był „Badania nad rodzinami oligofreników". Jego współpracownikami w realizacji tych badań byli pani dr Halina Dowżenko-Łęcka i późniejszy kierownik poznańskiej kliniki neurologii dr Anatol Dowżenko. Drugi kierunek zainteresowań psychiatrycznych Borowieckiego stanowiły nerwice. Szczególnym tego wyrazem, a jednocześnie dowodem na rozległość horyzontów myślowych twórcy poznańskiej kliniki neurologii był, nieukończony z powodu śmierci, artykuł poświęcony „Lękom sytuacyjnym Prusa" (10).

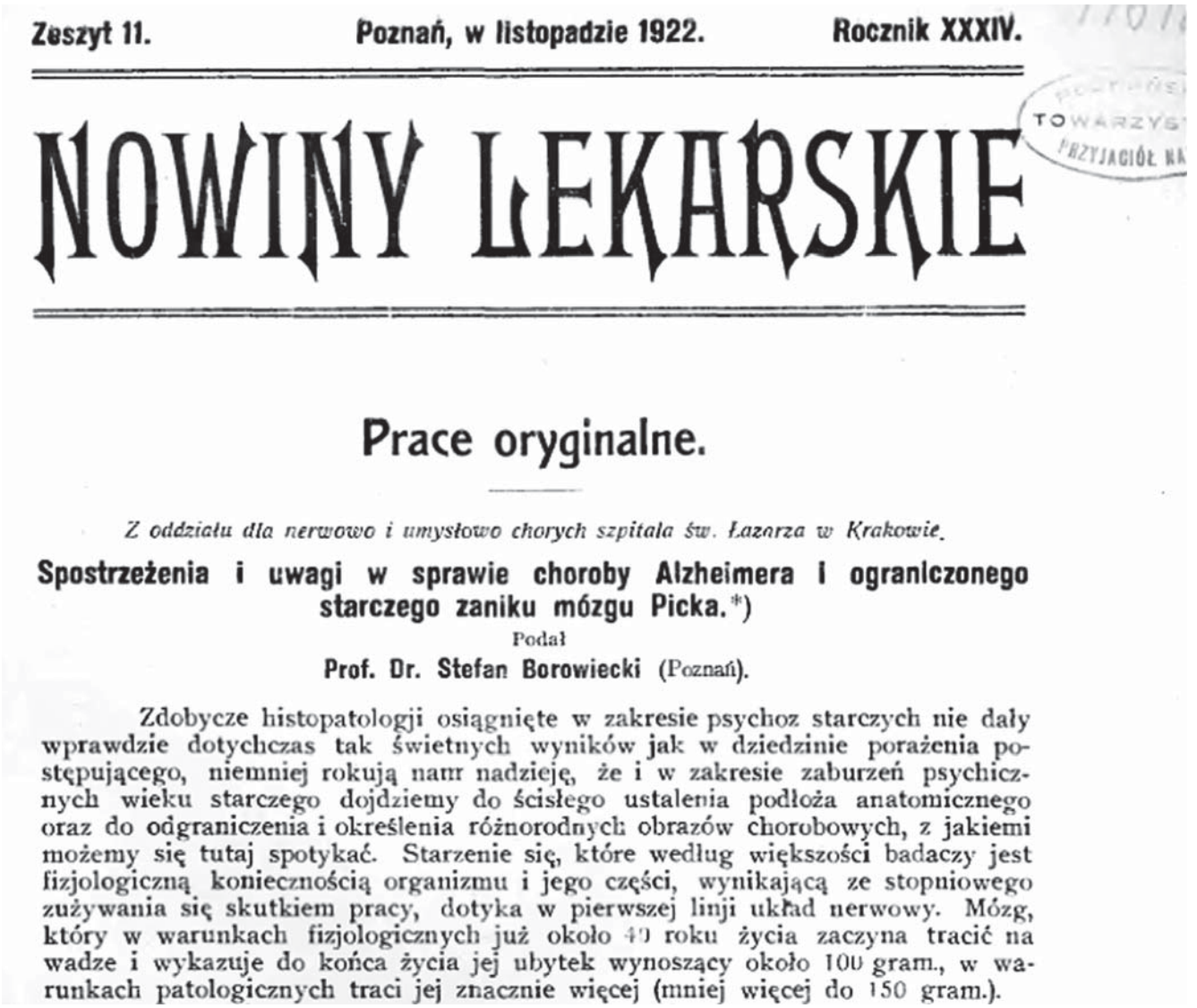
Ponadto troszczył się on o drogi rozwoju psychiatrii podkreślając w swoich wypowiedziach znaczenie zarówno biologicznego, jak i psychologicznego:

„przy dzisiejszym stanie naszej nauki nie pozostaje nam nic innego, jak iść stosownie do swego uzdolnienia i zamiłowania w badaniach naukowych, drogą badania cielesnego lub psychicznego umysłowo chorych, nie czas natomiast rozważać kwestię wyższości jednej metody nad drugą (...)"(12).

Badania anatomiczne prowadzone w laboratorium von Monakowa były podstawą rozprawy doktorskiej Stefana Borowieckiego (1). W oparciu o doświadczalne badania na zwierzętach (pies, królik, kot, owca) i porównawcze u ludzi Borowiecki określił cytoarchitektonikę mostu wyróżniając część brzuszną, środkową, przyśrodkową, konarową, boczną i grzbietowo-boczną. Na podstawie zwyrodnienia istoty szarej mostu obserwowanego w następstwie zabiegów ablacyjnych polegających na przecięciu ramienia mostu (czyli konara środkowego móżdżku) po stronie przeciwnej i tożstronnie do uszkodzonego konara mózgu Borowiecki wykazał nie znane wcześniej relacje anatomiczne. Otóż stwierdził on, ze przyśrodkowe grupy neuronów obu stron mostu mają połączenia między sobą, a część grupy przyśrodkowej i środkowej daje początek włóknom, które docierają do wstęgi przyśrodkowej, tworu siatkowatego i wzgórka wzrokowego.

W swoich pracach poświęconych zagadnieniom związanym z problematyką neurologiczną Stefan Borowiecki ukazuje się już w pierwszych publikacjach jako uważny obserwator - klinicysta. Oto już w 1912 roku opisał przypadek uszkodzenia ogona końskiego w następstwie złamania kręgosłupa (2). Natomiast w 1915 roku opublikował pracę „Kilka spostrzeżeń z przebiegu uszkodzeń postrzałowych nerwów obwodowych" (3), w której opisuje i podkreśla znaczenie zaburzeń autonomicznych w następstwie pourazowego uszkodzenia nerwów obwodowych. Orzechowski (17) przypisuje Borowieckiemu pierwszeństwo w opisaniu tego zjawiska wśród ofiar I Wojny Światowej. Kolejne prace kazusityczne, jak choćby poświęcona arincefalii (1917), niedowładowi nie skrzyżowanemu (4), współruchom oczu, głowy, tułowia i kończyn w przebiegu udaru mózgu (7) i urazom czaszkowo - mózgowym ukazują Borowieckiego, jako wnikliwego badacza i klinicystę, który wykorzystywał wiedzę i doświadczenie zdobyte podczas prowadzenia prac anatomicznych we wczesnym okresie swego rozwoju zawodowego.

Natomiast jego „Spostrzeżenia i uwagi w sprawie choroby Alzheimera i ograniczonego starczego zaniku mózgu Picka" (6) (ryc. 2) stanowią zbiór ciekawych obserwacji zmian neuropatologicznych związanych z otępieniami. Borowiecki w oparciu o przeprowadzoną przez Teofila Simchowicza analizę neuropatologiczną trzech przypadków dochodzi do ciekawego wniosku, że choroba Alzheimera i choroba Picka nie stanowią oddzielnych jednostek chorobowych, ale odmiany kliniczne związa-



Zeszyt 11. Poznań, w listopadzie 1922. Rocznik XXXIV.

NOWINY LEKARSKIE

Prace oryginalne.

Z oddziału dla nerwowo i umysłowo chorych szpitala św. Łazarza w Krakowie.

Spostrzeżenia i uwagi w sprawie choroby Alzheimera i ograniczonego starczego zaniku mózgu Picka.*)

Podał

Prof. Dr. Stefan Borowiecki (Poznań).

Zdobycze histopatologji osiągnięte w zakresie psychoz starczych nie dały wprawdzie dotychczas tak świetnych wyników jak w dziedzinie porażenia postępującego, niemniej rokują nam nadzieję, że i w zakresie zaburzeń psychicznych wieku starczego dojdziemy do ścisłego ustalenia podłoża anatomicznego oraz do odgraniczenia i określenia różnorodnych obrazów chorobowych, z jakiemi możemy się tutaj spotykać. Starzenie się, które według większości badaczy jest fizjologiczną koniecznością organizmu i jego części, wynikającą ze stopniowego zużywania się skutkiem pracy, dotyka w pierwszej linji układ nerwowy. Mózg, który w warunkach fizjologicznych już około 40 roku życia zaczyna tracić na wadze i wykazuje do końca życia jej ubytek wynoszący około 100 gram., w warunkach patologicznych traci jej znacznie więcej (mniej więcej do 150 gram.).

Rycina 2. *Pierwsza strona „Spostrzeżeń i uwag w sprawie choroby Alzheimera i ograniczonego starczego zaniku mózgu Picka" Stefana Borowieckiego (6).*

ne ze wspólna patologią. W kontekście współczesnych badań neuropatologicznych nad otępieniami obserwacje te wydają się być niezwykle trafne.

Borowiecki był w 1937 roku promotorem rozprawy doktorskiej Ewy Marii Jeżewskiej „Dwa przypadki tzw. „neuromyelitis optica" z punktu widzenia klinicznego" rozpoczynając w ten sposób nowy kierunek późniejszych zainteresowań chorobami demielinizacyjnymi kolejnych pokoleń badaczy wywodzących się z poznańskiej kliniki neurologicznej.

Aktywność organizacyjna

Pełnię zdolności organizacyjnych Profesora Stefana Borowieckiego, który zdobywał wcześniej doświadczenia w tym zakresie w szpitalu Św. Łazarza w Krakowie, środowisko neurologów poznać mogło po jego powołaniu na stanowisko kierownika Poznańskiej Kliniki Neurologii. W dniu 1 grudnia 1921 roku przy ulicy Koziej otworzył on Katedrę Neurologii i Psychiatrii Uniwersytetu Poznańskiego. Wkrótce Borowiecki objął także kierownictwo oddziału dla umysłowo chorych przy ulicy Grobla 26 (ryc. 3). Jednakże dopiero po otwarciu w dniu 1 września 1925 Kliniki Neurologicznej przy ulicy Północnej 10, w nieistniejącym obecnie budynku byłych koszar, Stefan Borowiecki rozpoczął tworzenie i rozbudowę jej struktur. Początkowo Klinika liczyła 24 łóżka, później ich liczba zwiększyła się do 54. Natomiast opisane powyżej cechy Borowieckiego jako klinicysty i uważnego badacza znalazły swój wyraz w jego skutecznym dążeniu do stworzenia w strukturach Kliniki

Rycina 3. *Obecny wygląd budynku przy ul. Grobla 26 (Fot. SM).*

pracowni biochemicznej i neuropatologicznej oraz biblioteki (13).

Zdolności organizacyjne Stefana Borowieckiego dostrzeżono wkrótce w Uniwersytecie Poznańskim powołując go w roku akademickim 1929-1930 do pełnienia funkcji Dziekana Wydziału Lekarskiego. Podczas jego kadencji rozpoczęto adaptację pomieszczeń dawnego Pałacu Sztuki (ryc. 4) w Collegium Anatomicum, ukończono tworzenie Zakładu Medycyny Sądowej oraz poliklinikę stomatologiczną (13).

Aktywność organizacyjną Profesor Borowiecki wykazywał także poprzez działalność w towarzystwach naukowych. Był on bowiem w latach 1927-1931 zastępcą przewodniczącego Sądu Izby Lekarskiej Poznańsko-Pomorskiej, w latach 1929-1935 - Prezesem Wydziału Lekarskiego Poznańskiego Towarzystwa Przyjaciół Nauk, a od 1933 roku do śmierci - Prezesem Poznańskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego.

Jeden z późniejszych następców Profesora Borowieckiego na stanowisku Kierownika Poznańskiej Kliniki Neurologii - Profesor Tadeusz Markiewicz tak oto wspomina i charakteryzuje postać swojego przełożonego:

„(...) wysokie Jego poczucie obowiązku ponadindywidualnego, znaczenia naszej pracy dla postępu ogólnego w pokoleniach. „Pracujemy dla Kliniki" mawiał zawsze (...)

(...) był też takim w życiu, jakim się realizował w swej twórczości. Człowiek o znanej skromności, nienawidzący łatwych efektów i pozorów, skromności płynącej z głębokiej wiedzy i świadomości przemijania wszystkich rzeczy. Cechująca Go harmonia słów i konsekwencja słów z czynami przeciwstawia Go takim, którzy realizują i utrwalają w pracy inne „ja", niż w życiu„ (16).

Piśmiennictwo

1. *Borowiecki S.:* Vergleichend anatomische und experimentelle Untersuchungen über das Brückenbaugrau und die richtigsten Verbindungen der Brücke. Arbeiten aus dem hirnanatomischen Institut in Zürich. 1911
2. *Borowiecki S.:* Uszkodzenie ogona końskiego przez złamanie kręgosłupa. Przegl. Lek. 1912, 736

Rycina 4. *Pałac Sztuki, na krótko przed przekształceniem w Collegium Anatomicum.*

3. *Borowiecki S.:* Kilka spostrzeżeń z przebiegu uszkodzeń postrzałowych nerwów obwodowych. Przeg. Lek. 1915
4. *Borowiecki S.:* O niedowładzie nieskrzyżowanym (homolateralnym). Przegl. Lek. 1920, 59 (5), 49-52
5. *Borowiecki S.:* Badania genealogiczne trzech rodzin ciężko obarczonych usposobieniem do chorób umysłowych. Rozprawy Akademii Nauk Lekarskich 1921 (1), 274-301
6. *Borowiecki S.:* Spostrzeżenia i uwagi w sprawie choroby Alzheimera i ograniczonego starczego zaniku mózgu Picka. Nowiny Lek. 1922, 34 (2), 433-438
7. *Borowiecki S., Reich Z.:* Analiza przypadku niezwykłych współruchów oczu, glowy, tułowia i kończyn po obustronnym napadzie udarowym. Pol. Gaz. Lek. 1923, 7-8
8. *Borowiecki S.:* Alkohol i dziedziczenie. Rocz. Psych. 1931, 16, 24-32
9. *Borowiecki S.:* Dziedziczność w chorobach umysłowych i jej zwalczanie. Hig. Psych. 1936, 2 (1-3), 1-20
10. *Borowiecki S.:* Lęki sytuacyjne Prusa. Rocz. Psych. 1938, 32, 39-86
11. Dziennik Poznański, 10 września 1937, 209, 4
12. *Handelsman J.:* Działalność Stefana Borowieckiego w Polskim Towarzystwie Psychiatrycznym. Rocz. Psych. 1938, 32, 8-13
13. *Herman E.:* Neurolodzy polscy. PZWL Warszawa 1958, 146-153
14. *Kieniewicz S.:* Dzieje Uniwersytetu Warszawskiego 1807-1915. PWN, Warszawa 1981, 508-517
15. *Łuniewski W.:* Profesor Stefan Borowiecki życie i człowiek. Rocz. Psych. 1938, 32, 1-7
16. *Markiewicz T.:* Profesor Borowiecki jako pedagog. Rocz. Psych. 1938, 32, 31-36
17. *Orzechowski K.:* Twórczość neurologiczna Profesora Stefana Borowieckiego. Rocz. Psych. 1938, 32, 14-21

Adres do korespondencji:
Sławomir Michalak
Zakład Neurochemii i Neuropatologii, Katedra Neurologii
UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
60-355 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49
e-mail: swami622@gmail.com

Regulamin przygotowania pracy

1. W „Neuroskopie" drukowane są prace oryginalne, poglądowe, doniesienia kazuistyczne, listy do redakcji, sprawozdania ze zjazdów. Ilość stron prac oryginalnych nie może przekraczać - 20 stron, poglądowych - 25, kazuistycznych - 15, łącznie z tabelami, rycinami, piśmiennictwem. Streszczenie należy pisać w językach polskim i angielskim (nie więcej niż dwieście słów).

2. Pracę należy przesłać pocztą poleconą w formie maszynopisu, w 1 egzemplarzu, oraz w postaci pliku w formacie MS WORD na dyskietce. Format maszynopisu:
- kartki A4 zapisane jednostronnie, ponumerowane,
- około 45 linii na stronę (odstępy szerokości jednego wiersza),
- rozmiar czcionki komputerowej 12 punktów.

Dodatkowo do maszynopisu prosimy dostarczyć tzw. „kartę tytułową" wg schematu:
autorzy (imię i nazwisko, jeżeli jest ich więcej niż ośmiu proszę dopisać „i wsp."), miejsce pracy autorów, nazwisko kierownika lub ordynatora, tytuł pracy (nie blokowymi literami), adres do korespondencji.

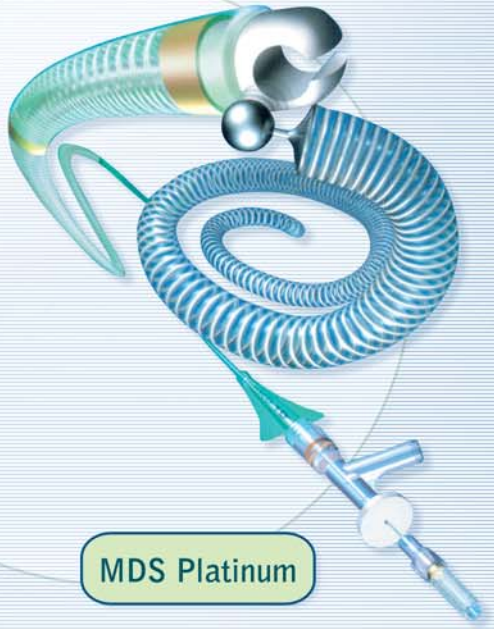
Tekst prac powinien być podzielony na kolejne rozdziały: streszczenie, słowa kluczowe (w jęz. pol. i ang.) - do 10, wstęp, materiał i metodyka, wyniki, omówienie wyników, wnioski, piśmiennictwo.

Wykaz piśmiennictwa w porządku alfabetycznym powinien zawierać nazwiska i inicjały imion autorów, pełny tytuł pracy, skrót tytułu czasopisma (wg Index Medicus), rok, tom, oraz pierwszą i ostatnią stronę.

Nie można przesyłać prac uprzednio już opublikowanych.

BALT

Gold balon

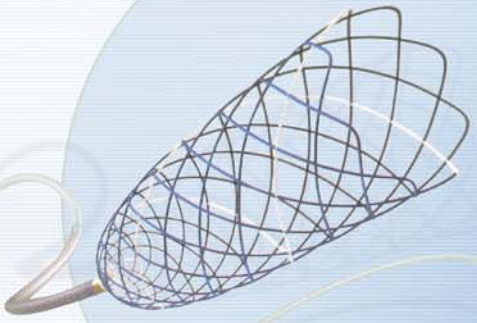


MDS Platinum

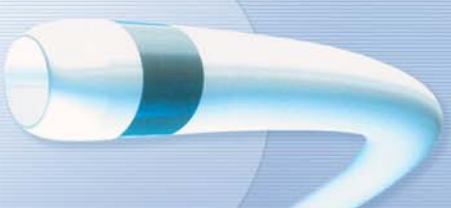
14

Vasco

Sorcerer-007"



Leo+



Baltacci

BALTON

PRODUCENT SPRZĘTU MEDYCZNEGO

BALTON na rynku od 1980

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