

KRAKOWSKA SZKOŁA WYŻSZA
IM. ANDRZEJA FRYCZA MODRZEWSKIEGO

MEDYCYNA I SPOŁECZEŃSTWO

**MATERIAŁY KONFERENCYJNE
POD REDAKCJĄ
PROF. DR HAB. STANISŁAWA KONTURKA**

KRAKÓW 2003

Rada Wydawnicza:

Klemens Budzowski, Andrzej Kapiszewski, Jacek Majchrowski,
Zbigniew Maciąg

Opracowanie redakcyjne:

Zofia Cześniakiewicz

Copyright © by Krakowskie Towarzystwo Edukacyjne sp. z o.o., Kraków 2003

ISBN: 83-916758-9-0

Żadna część tej publikacji nie może być powielana ani magazynowana w sposób umożliwiający ponowne wykorzystanie, ani też rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie za pomocą środków elektronicznych, mechanicznych, kopiujących, nagrywających i innych, bez uprzedniej pisemnej zgody właściciela praw autorskich.

Na zlecenie:

Krakowskiej Szkoły Wyższej
im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

**Wydawca:**

Krakowskie Towarzystwo Edukacyjne sp. z o.o., Kraków 2003

Skład:

DANBERT

Druk:

UNIDRUK

Spis treści

<i>Z. Czeźnikiewicz</i>	
Słowo wstępne.....	5
<i>Z. Szawarski</i>	
„Cierpię, więc jestem”.....	7
<i>Z. Szawarski</i>	
Dlaczego tak trudno jest dyskutować o eutanazji?.....	13
<i>Z. Szawarski</i>	
Wisdom and the art of healing.....	17
<i>R. Gajdosz</i>	
Rola monitorowania zwiotczenia w aspekcie fizjologii płytki nerwowo-mięśniowej.....	29
<i>J. Majka, S.J. Konturek, T. Róg, A. Szczudlik</i>	
Zaburzenia autonomiczne w chorobie parkinsona.....	33
<i>I. Nalepa</i>	
Patologiczne formy białek w schorzeniach neurodegeneracyjnych.....	49
<i>M. Śmiałowska</i>	
Pobudzające aminokwasy - anatomia w ośrodkowym układzie nerwowym.....	61
<i>S. Kwiecień, S.J. Konturek</i>	
Zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego.....	69
<i>M. Czeźnikiewicz, W. Bielański, M. Płonka</i>	
Zagrożenia żołądka przez niesterydowe leki przeciwzapalne i infekcję <i>Helicobacter pylori</i>	83
<i>M. Kapiszewska, A. Cierniak</i>	
Metody analizowania wpływu sposobu odżywiania oraz niedoborów witamin i związków mineralnych na stabilność genetyczną.....	93
<i>M. Kapiszewska, K. Pyrc</i>	
Anty-nowotworowe i anty-miażdżycowe działanie flawonoidów. Warzywa i owoce w żywieniu człowieka.....	101

Spis treści

<i>A. Reroń, H. Huras, K. Wąs</i> Współczesne metody i środki antykoncepcyjne.....	109
<i>T. Niedźwiedzki, P. Szeliga</i> Metoda Hackethala w leczeniu złamań trzonu kości ramiennej.....	117
<i>J. Splawiński, J. Kuźniar, T. Chruściel</i> Ocena leków w świetle rewizji Deklaracji Helsińskiej.....	123

Słowo wstępne

Z inicjatywy i pod patronatem Krakowskiej Szkoły Wyższej im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie odbyła się w styczniu 2003 r. konferencja naukowa lekarzy, farmaceutów, biochemików, filozofów, fizjopatologów, farmakologów i klinicystów, których rozważania skupiały się wokół obszernego tematu „MED YCYNALISPOLĘCZEŃSTWO” Spotkanie otworzył JM Rektor Prof. KSW dr hab. Zbigniew Maciąg. Rektor wyraził podziękowanie wykładowcom i wyraził głęboką nadzieję, że kolejny numer wydawnictwa Szkoły Acta Academiae Modreviana, złożony z wybranych prac prezentowanych na konferencji, służyć będzie społeczeństwu.

Temat konferencji był tak szeroki, że każde z przedstawionych doniesień wносиło nowe treści do medycyny służącej społeczeństwu i odpowiadało jego zapotrzebowaniu w odniesieniu do medycyny. Autorzy prac, z których wybrane i recenzowane publikujemy w tym wydawnictwie, zwrócili uwagę na ważne zagadnienia z zakresu medycyny i jej pogranicza oraz nie mniej ważnych dziedzin, jak psychologia i etyka medyczna. Wybrano głównie te tematy, na które istnieje społeczne zapotrzebowanie.

Jakże często zmagamy się z zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego i przewodu pokarmowego, męczą nas stany dyspepsji i stoimy wobec wyboru użycia aspiryno-podobnych leków przeciwzapalnych, zastanawiając się nad skutecznością i objawami ubocznymi tych leków. W związku z coraz częstszym występowaniem chorób serca oraz nowotworów złośliwych żołądka i jelita grubego, w których patogenezie kluczową rolę pełnią infekcja *Helicobacter pylori*, wolne rodniki i niedobór antyoksydantów w diecie, przedstawiono prace omawiające wpływ diety na rodnikogenezę. Takie choroby, jak Alzheimera lub Parkinsona, które odbierają sprawność psychiczną i fizyczną zarówno ludziom prostym, jak i tym na najwyższych poziomach intelektualnych, stają się społecznym problemem. W wydanych tu pracach przedstawiono mechanizmy patofizjologiczne oraz sposoby postępowania diagnostycznego i leczniczego w tych chorobach.

Spoleczeństw żywo interesuje się problem eutanazji i ona była również przedmiotem rozważań. Może tytuł doniesienia „ Cierpię, więc jestem ”potrafi uśmierzyć jakąś dolegliwość. Wjednym artykule motto T. Foxa „ Pacjent czuje się bezpieczniej z lekarzem mądrym, niż sztucznie wykształconym ” wyraża opinię dużej części społeczeństwa. „Autor analizuje pojęcie i składniki mądrości, a następnie próbuje je odnieść do praktyki lekarskiej. Nielatwo jest jednak znaleźć odpowiedź na pytanie co jest naprawdę warte w ludzkim życiu. W tzw. sztuce leczenia poddaje analizie trzy siły odgrywające rolę w procesie leczenia: siłę leczniczą natury (przyrody), moc leczniczą nauki i moc leczniczą mądrości. Stwierdza, że jest oczywiste, iż nie można być mą-

Słowo wstępne

drym i dobrym lekarze, nie będąc mądrym i dobrym człowiekiem. Tymczasem obecny system nauczania medycyny jest nastawiony na produkcję „sztucznie wyedukowanych lekarzy”. Mądrego lekarza może ukształtować mądry mistrz oraz kontakt z chorym. Bowiem „ naturalnie mądry pacjent ” woli szukać pomocy u „ naturalnie mądrego lekarza ” ” - pisze w recenzji pracy prof, dr hab. Z. Ryn.

Nie obojętnym dla społeczeństwa jest również wpływ sposobu odżywiania na zdrowie ludzkie, czy posiadanie świadomości, co sprzyja zachowaniu dobrego zdrowia, a także opóźnia wystąpieniu chorób związanych z wiekiem - taki problem stanowił również temat rozważań na wspomnianej konferencji w Krakowskiej Szkole Wyższej im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie. Zastanawiano się też nad chorobami neurodegeneracyjnymi, które są obecnie jednymi z najpoważniejszych schorzeń z jakimi zmagają się ludzkość, a wynikające z nich problemy są natury społecznej. Wzrost występowania takich schorzeń związany jest z ogólnym starzeniem się ludzkiej populacji.

Również problemem dotykającym dużą część społeczeństwa jest sprawa współdecydowania małżonków o wielkości własnej rodziny, co zostało podniesione w dyskusji przy okazji jednego z wygłoszonych referatów, dotyczącego środków antykoncepcyjnych.

Reasumując, tematyka spotkania była zróżnicowana, ale koncentrowała się na aktualnych problemach dotykających społeczeństwo. Mamy zamiar rozwijać podjęte tematy na kolejnych spotkaniach i publikować ich treść. Wyrażamy głęboką nadzieję, że nie zabraknie nam zagadnień i interesujących autorów, chętnych do dzielenia się swoimi opracowaniami i doświadczeniami.

Krakowska Szkoła Wyższa im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie wydając takie publikacje, chciałaby w ramach działalności naukowej i dydaktycznej podsunąć swoim wykładowcom, studentom i sympatykom tomik prac, gdzie nietatwe sprawy zdrowotne są podane w sposób przystępny i użyteczny.

*Za Kolegium Redakcyjne
Mgr Zofia Cześniakiewicz*

„Cierpię, więc jestem”

Zbigniew Szawarski

„Praca dotyka delikatnego i czasem kontrowersyjnego problemu do jakich granic medycyna i badacz mają działać w kierunku zmniejszenia bólu i cierpienia. Ujmuje to w pytaniu: co wolno i czego absolutnie nie powinien czynić lekarz, walcząc z cierpieniem? Bardzo interesujące jest rozważanie o granicy i stosunku między bólem i cierpieniem a chorobą. Zasadniczą różnicę upatruje Autor w sferze wartości. Ilustruje to opis przypadku. W terapii istotne jest zrozumienie cierpienia i nadanie mu sensu. Koresponduje to z tezami papieskiego listu apostołskiego o chrześcijańskim sensie cierpienia.”
(pisze w recenzji prof, dr hab. Z. Ryn)

Niepodobna jest respektować autonomię pacjenta, nie dając mu możliwości wyboru decydowania o sobie. Pacjent zaś nie może podjąć najlepszej jego zdaniem decyzji, jeśli nie dysponuje prawdziwą lub przynajmniej wysoce prawdopodobną wiedzą, dotyczącą przebiegu choroby i możliwości jej wyleczenia...

Nawet najbardziej radykalny sceptyk nie ośmieli się zakwestionować *mojego* przeżycia bólu i cierpienia. To prawda, nie mogę przeżyć i bezpośrednio poznać bólu drugiego człowieka, czym innym jest jednak doświadczenie własnego bólu, a czym innym wysłuchanie najprawdziwszej nawet relacji cierpiącego bliźniego, której nigdy nie będzie można obiektywnie zweryfikować. Oczywiście wydaje mi się więc, iż niepodobna zwątpić w realność własnego cierpienia. „Cierpię, więc jestem”, a jeśli jestem, cierpienie wyda-

je mi się konstytutywnym atrybutem mojego istnienia. Z drugiej jednak strony, filozofowie i moralisci sądzą, iż byłoby lepiej, gdyby udało nam się istotnie zmniejszyć sumę bólu i cierpienia we wszechświecie. Wiele radykalnych ruchów religijnych i społecznych próbowało usprawiedliwić moralnie istnienie cierpienia w świecie, albo stworzyć taki porządek społeczny, w którym niemal całkowicie zanikną przynajmniej społeczne przesłanki cierpienia. Rzecz charakterystyczna, owo przeświadczenie o konieczności minimalizacji cierpienia jest także jednym z zasadniczych wątków medycyny współczesnej. Lekarz, powiada się, powinien czynić wszystko co możliwe, by chronić życie pacjenta, łagodzić jego ból i cierpienia. Na tym właśnie polega głęboko humanitarna misja medycyny. Jeśli jednak zdolność doznawania cierpienia jest istotnie atrybutem naszego człowieczeństwa, wydaje się, iż ist-

nieją pewne granice ingerencji lekarskiej. Pojawia się więc zasadnicze pytanie, co wolno i czego absolutnie nie powinien czynić lekarz walcząc z cierpieniem? Chciałbym rozważyć bliżej pojęcie bólu i cierpienia, odnosząc je do dominującego w medycynie współczesnej modelu człowieka. Wydaje mi się bowiem, że wiele nieporozumień i sporów moralnych dotyczących cierpienia, przede wszystkim w terminalnej fazie naszego życia, bierze się zarówno z niewłaściwego rozumienia pojęcia cierpienia, jak też niewłaściwego modelu człowieka, przyjmowanego przez współczesną medycynę.

Ból i cierpienie

W języku potocznym nie odróżnia się zwykle bólu od cierpienia. Można cierpieć na chroniczny ból głowy, związać się z bólem z powodu kolki nerkowej i prawdę mówiąc nie ma większego znaczenia, czy zamieszkując w niedo-grzanym zimą pokoju odczuwamy jedynie pewną niewygodę, czy też istotnie cierpimy wskutek permanentnego chłodu. Filozof jednak, który, jak pisał ironicznie Witkacy, potrafi sobie dowolnie łatwo utrudnić każde zagadnienie, chciałby wiedzieć czy rzeczywiście jest tak, że ból i cierpienie oznaczają dokładnie ten sam stan. A jeśli są to różne zjawiska, na czym polega właściwie różnica? Czy ból jest naprawdę złem bezwzględny? I czy rzeczywiście zawsze powinniśmy dążyć do usunięcia wszelkich przyczyn bólu i cierpienia? Są to wszystko kwestie filozoficznie ważne i chociaż każdy z nas potrafi bez trudu rozpoznać własny ból, kłopotliwa jest decyzja, co stanowi rodzaj w definicji bólu i na czym polega różnica gatunkowa. Nie jest moim celem zdefiniowanie bólu i cierpienia. Wystarczy jeśli uda mi się wskazać zaledwie na pewne znaczące podobieństwa i różnice pomiędzy obydwojma pojęciami oraz rozważyć wynikające z nich konsekwencje.

W przypadku podobieństw, sprawa jest względnie prosta. Po pierwsze, wydaje się, że ból i cierpienie są czymś złym lub przynajmniej niepożądanym, czego - jeżeli w grę nie wchodzi inne względy - powinniśmy z reguły uniknąć. Po drugie, zarówno ból, jak też

cierpienie zakładają istnienie wystarczająco rozwiniętego systemu nerwowego, umożliwiającego reakcje organizmu na bodźce zewnętrzne i wewnętrzne. Innymi słowy, nie mogą doświadczać bólu, ani cierpieć, jeżeli pozbawiony jestem biologicznego systemu przenoszenia i przetwarzania bodźców zmysłowych. I w tym punkcie w zasadzie podobieństwa się kończą. Jeśli bowiem zaczniemy głębiej analizować różnicę pomiędzy bólem i cierpieniem okaże się, że całe zagadnienie jest znacznie bardziej skomplikowane niż się na pozór wydaje.

Ból jest z reguły wyraźnie umiejscowiony w naszym ciele. Boli mnie głowa, ucho, ząb. Odczuwam ostre bóle w okolicy klatki piersiowej, czuję piekący ból oparzonego palca. Ból pojawia się nagle lub powoli narasta, a jego efekty psychologiczne bywają niekiedy wręcz porażające. Dzieje się tak podczas zawału serca, czy ostrego ataku dusznicy bolesnej. Zdumiewające jest bogactwo naszego słownika opisującego ból. Ale bez względu na rodzaj i natężenie bólu, jest on zawsze wyraźnie zlokalizowany. „To jest właśnie to miejsce - mówimy lekarzowi - gdzie odczuwam najsilniejszy ból”. Ból ma więc charakter zdecydowanie cielesny. Jeżeli dzięki odpowiednim środkom farmakologicznym uda się skutecznie stłumić aktywność neurotransmiterów, pacjent przestaje odczuwać ból i chirurg (lub dentysta) może spokojnie przystąpić do działania.

Cierpienie jest kategorią bardziej ogólną i abstrakcyjną. Cierpienie nie ma żadnego wyraźnego miejsca w moim ciele. Jeżeli cierpię, to z pewnością nie w jednym, szczególnym punkcie ciała, lecz niejako totalnie. Można powiedzieć, że cierpię nie tylko jako ciało, lecz jako w pełni świadoma swego stanu osoba.

Widać więc wyraźnie, na czym polega główna różnica w ontologicznym statusie obu doznań. Ból jest swoistym *doświadczeniem* ciała spowodowanym przez bodźce zewnętrzne lub wewnętrzne, które naruszają naturalną ciszę zdrowego i sprawnie funkcjonującego ciała. Cierpienie stanowi natomiast swoiste „doświadczenie duszy”. Rzekłbym wręcz, iż jest to pewien szczególny rodzaj *napięcia*, za-

chodzący w obrębie całej osoby. Przyczyny owego napięcia mogą być różne. Bywa oczywiście i tak, że źródłem cierpienia jest choroba lub banalny ból fizyczny, jednak w większości wypadków człowiek cierpi, ponieważ nie potrafi sobie poradzić z własną naturą, z osaczającym go światem lub też tzw. przeciwnościami losu.

Stosunek między bólem a cierpieniem jest złożony. Nie jest tak, żeby ból był koniecznym lub wystarczającym warunkiem cierpienia. Kiedy dla eksperymentu głaszczę łagodnie kolczasty kaktus, odczuwam wyraźnie niezbyt bolesne ukłucia, trudno to jednak nazwać cierpieniem. Z drugiej jednak strony, lekkie, w zasadzie bezbolesne zeszywnienie palca może być wręcz katastrofą, jeśli sensem mojego życia jest gra na jakimś wymagającym absolutnej sprawności palców instrumencie muzycznym. W podręcznikach historii psychiatrii można znaleźć opis zabiegu zwanego lobotomią czołową. W swoim czasie była to całkiem popularna metoda leczenia epilepsji na Zachodzie. Okazało się jednak, że fizyczna manipulacja na płatach czołowych mózgu, tak dalece zmienia zdolność odczuwania bólu przez pacjenta, że faktycznie przestaje on reagować emocjonalnie na własny ból. Doświadczą on oczywiście bólu, ale - paradoksalnie wcale z tego powodu nie cierpi, bo jest mu to niejako (podobnie jak wiele innych rzeczy) całkowicie obojętne. I ta właśnie obojętność na świat i siebie samego (całkiem nieoczekiwany efekt tej skądinąd skutecznej metody leczenia) zdecydowała o zaniechaniu stosowania lobotomii czołowej w leczeniu epilepsji. Z drugiej jednak strony, człowiek często doświadcza niewymownych cierpień, nie odczuwając przy tym żadnego bólu fizycznego. Samotność, poczucie beznadziei czy absurdalności życia, utrata wolności lub ukochanego człowieka, niepokój, trwoga, lek przed śmiercią, nieszczęśliwa miłość, czy też dojmujące poczucie winy - wszystko to są powszechnie znane doznania naszego życia.

Istnieje, to warto zauważyć, wyraźna specjalizacja w traktowaniu bólu i cierpienia.

Doświadczenie bólu, naturalny efekt ewolucji życia, pełni rolę swoistego mechanizmu

chroniącego organizm przed zniszczeniem. W przypadku zwierząt ból powoduje reakcję wycofania lub ucieczki. W przypadku człowieka pełni określoną funkcję diagnostyczną; ostry ból zęba jest zazwyczaj pierwszym sygnałem postępującej infekcji, ból stawów sugeruje zmiany zwyrodnieniowe, a ból w okolicach serca - niedotlenienie mięśnia sercowego. Dopóki nasze narządy i systemy wewnętrzne milczą, znaczy to na ogół (choć nie zawsze), że organizm jest w pełni sprawny i zdrowy. Kiedy odczuwamy ból, pora szukać porady lekarza.

Inaczej jest z cierpieniem. Oczywiście, kiedy źródłem cierpienia jest choroba lub zagrożenie dla integralności i sprawności ciała, medycyna pełni rolę zasadniczą - ratuje życie, łagodzi ból, przywraca lub zastępuje - jeżeli to możliwe - naruszoną funkcję takiego lub innego narządu. Mówi się, iż odkrycie aspiryny bardziej przyczyniło się do minimalizacji bólu i cierpienia w świecie niż dziesiątki traktatów filozoficznych. Jeśli jednak można chemicznie łagodzić ból, nie ma powodu, żeby nie traktować w ten sam sposób cierpienia. Oszałamiająca kariera leków psychotropowych i spiralnie rosnące zyski firm farmaceutycznych świadczą wyraźnie, iż proces medykalizacji naszego cierpienia stał się faktem. Straciłeś pracę i masz problemy z sensem życia - oto dostajesz receptę na prozak. Zmarła ci żona — nie przejmuj się, oto znakomity środek, który ułatwi ci sen i wyraźnie poprawi nastrój. Czujesz pierwsze oznaki zbliżającej się starości, nie ma problemu - istnieje cała gama leków, które dodadzą ci wigoru i pozwolą zachować pełną sprawność ciała i duszy. Odnosi się niekiedy wrażenie, iż nie ma takiego problemu egzystencjalnego, którego nie można by rozwiązać stosując odpowiednie kompozycje leków. Rzecz jednak w tym, czy owo farmakologiczne balsamowanie duszy istotnie cokolwiek rozwiązuje? Czy nie jest to j jeszcze j eden rodzaj, j ak by po wiedział Fromm, ucieczki od wolności, ucieczki od autentycznego życia?

Myszę, iż jeśli dusza człowieka jest chora, jeśli głównym powodem jego cierpienia jest choroba psychiczna, wówczas nie tylko po-

winniśmy, ale wręcz mamy obowiązek moralny stosować wszelkie dostępne środki lecznicze, by usuwając przyczynę cierpienia, umożliwić mu w miarę normalne życie. Jeśli towarzyszący psychozie maniako-depresyjnej (zwanej obecnie dwubiegunowym zaburzeniem afektywnym) ból istnienia powoduje, iż pacjenci często wybierają raczej śmierć niż życie, a wiemy, iż regularne przyjmowanie przez nich soli litu niemal całkowicie likwiduje wszelkie objawy choroby, byłoby doprawdy rzeczą moralnie złą, gdybyśmy w tym przypadku próbowali zastąpić sole litu modlitwą. Jeśli jednak źródłem cierpienia nie jest choroba psychiczna, lepiej chyba będzie zachować powściągliwość w medykalizacji naszego cierpienia. Medycyna nie jest bowiem jedyną dyscypliną, która może skutecznie łagodzić nasze cierpienie. Tradycyjnie funkcje te pełni religia, filozofia, czy sztuka. I w tym sensie nadal aktualne są słowa Epikura: „Próżne są słowa filozofa, który nie leczy cierpienia. Bo tak jak medycyna, która nie usuwa choroby z ciała człowieka nie jest medycyną, tak samo też filozofia, która nie leczy ran duszy nie jest filozofią”. Nie jest to oczywiście jedyna możliwa koncepcja filozofii. Nie ulega jednak wątpliwości, że w łagodzeniu cierpienia słowo jest równie ważne, a być może nawet o wiele ważniejsze niż środki farmakologiczne. Niestety, owa szczególna ranga, jaką zajmuje farmakologia w naszym życiu duchowym jest jednym z efektów dominującego we współczesnej medycynie modelu człowieka.

Cierpienie i medyczny model człowieka

Główny cel medycyny współczesnej stanowi znalezienie odpowiedzi na pytanie: jak jest zbudowany i działa człowiek pojmowany jako pewien niebywale złożony mechanizm biologiczny. Jakkolwiek skomplikowany jest dany system organiczny, daje się on ostatecznie rozłożyć na elementy pierwsze, a jego prawidłowe funkcjonowanie jest wypadkową prawidłowej funkcji niezliczonej liczby podsystemów. Jest to podejście mechanistyczne i programowo redukcjonistyczne, ma ono określone konsekwencje etyczne. Lekarz czując się specjalistą w określonej dziedzinie me-

dycyny skłonny jest rozwiązywać problemy medyczne, dokładnie tak, jakby były to proste problemy techniczne. Jeśli jednak przyjmuje się mechanistyczny i redukcjonistyczny model człowieka, ulega zatarciu różnica pomiędzy bólem i cierpieniem. Usunięcie przyczyn bólu traktowane jest wówczas fałszywie, jako rozwiązanie problemu cierpienia. Oczywiście bywa i tak, że w wielu jednak wypadkach walka z chorobą i bólem może paradoksalnie prowadzić do jeszcze większego bólu i cierpienia. Oto historia zaczerpnięta z jednego z najbardziej prestiżowych czasopism medycznych w świecie:

„35-letnia rzeźbiarka z przerzutowym nowotworem piersi, leczona przez kompetentnego lekarza, stosującego nie tylko najnowsze osiągnięcia nauki, lecz także kierującego się autentyczną troską o dobro pacjenta. Przez cały czas pacjentka cierpiała nie tylko wskutek choroby, lecz także z powodu samego procesu leczenia. Choć była przerażona i niepewna własnej przyszłości, niewiele jednak mogła uzyskać informacji od lekarza, a to co jej mówił nie zawsze było prawdą. Nikt jej np. nie powiedział, iż naświetlanie może spowodować tak duże zniekształcenie piersi. Wycięcie jajników i dalsza chemoterapia spowodowały, iż twarz oraz całe ciało pokryło się nadmiernym owłosieniem. Pacjentka gwałtownie przybrała na wadze, a jej libido uległo stłumieniu. Umiejscowiony w bruzdzie nadobojczykowej nowotwór spowodował, iż utraciła ona sprawność ręki - ręki rzeźbiarki. Pacjentka popadła w głęboką depresję. Na domiar złego, doszło do złamania kości udowej, której leczenie uległo znacznemu opóźnieniu wskutek wyraźnego sprzeciwu lekarza. Ilekroć nowotwór zaczynał reagować na chemoterapię i rozbudzała się w niej nadzieja, pojawiały się dalsze objawy choroby. Kolejny cykl chemoterapii spowodował więc dramatyczny konflikt - pomiędzy pragnieniem życia a lękiem, iż budząc na nowo nadzieję naraża się jedynie na dalsze cierpienie, jeśli terapia zawiedzie. Powodowane przez chemoterapię mdłości i wymioty były przykre, lecz nie bardziej niż lęk przed utratą włosów. Pacjentka obawiała się przyszłości. Każde nadchodzą-

ce jutro było dla niej tylko zwiastunem pogłębiającej się choroby, rosnącego bólu i niesprawności, nigdy natomiast nie zapowiadało nadejścia lepszych czasów. Pacjentka czuła się osamotniona, ponieważ odbierała swoją odmienność i nie mogła żyć tak jak inni żyją. Bała się, iż wkrótce przestaną ją odwiedzać przyjaciele. Była pewna, że umrze” [1].

Widać wyraźnie, jak bardzo złożony jest związek pomiędzy chorobą, bólem i cierpieniem. Rozumienie, a nawet kontrola mechanizmu przebiegu choroby wcale nie wystarczają, by zrozumieć cierpienie naszej pacjentki. Kobieta cierpi nie tylko z powodu choroby i powodowanego przez nią bólu, cierpi ponieważ choroba całkowicie zmieniła jej sytuację życiową. Nie jest już tym samym człowiekiem, jakim była w okresie przed chorobą. Przestała być kobietą. Jeśli nie może dłużej rzeźbić, życie straciło wszelki sens, a życie społeczne uległo całkowitej zmianie. Przestała być niezależna, musi polegać na pomocy lekarzy i personelu medycznego. I chociaż lekarze są w stanie skutecznie kontrolować ból jej ciała, ignorują w istocie ból duszy. A nie można zrozumieć cierpienia pacjentki, jeśli się nie uwzględni całej historii jej życia, stosunku do przeszłości i przyszłości, sytuacji rodzinnej, stosunku do własnego ciała, swoistego systemu wartości, czy nawet - jak powiada Cassell - stosunku do transcendencji.

Cassell nie wspomina w cytowanym artykule, ile miesięcy (tygodni) życia uzyskała pacjentka dzięki zastosowanej metodzie leczenia. Być może, gdyby powiedziano jej prawdę o kosztach moralnych terapii, nie zgodziłaby się na kolejne zabiegi, wybierając raczej spokojną i bezbolesną śmierć niż kolejne bolesne i całkowicie bezskuteczne zabiegi. Niemal 10 lat później w tym samym periodyku inny lekarz Timothy E. Quill opisał przypadek leczonej przez niego pacjentki [2], Cierpiała ona na pewien szczególnie złośliwy rodzaj białaczki (białaczka mielomonocytowa) i po zasięgnięciu opinii lekarza na temat prognozy i przebiegu choroby odmówiła po prostu dalszego leczenia. Postanowiła umrzeć z godnością, biorąc pełną odpowiedzialność

za swoją śmierć i towarzyszące jej cierpienie. Wymagało to oczywiście pełnej współpracy lekarza, który towarzyszył jej aż do końca, dozując odpowiednio leki przeciwbólowe. Diana zmarła spokojnie w swoim domu kilka miesięcy od momentu postawienia diagnozy, całkowicie pogodzona ze sobą i bez żadnych złudzeń co do własnej nieśmiertelności.

Mam wrażenie, że zasadnicza różnica pomiędzy obydwoma przypadkami dotyczy sfery wartości. Niepodobna jest respektować autonomię pacjenta, nie dając mu możliwości wyboru decydowania o sobie. Pacjent zaś nie może podjąć, najlepszej jego zdaniem, decyzji, jeśli nie dysponuje prawdziwą lub przynajmniej wysoce prawdopodobną wiedzą, dotyczącą przebiegu choroby i możliwości jej wyleczenia. Pierwsza pacjentka była wyraźnie przedmiotem manipulacji kompetentnego i dobrze życzącego jej lekarza. Wiadomo przecież doskonale, że nie wszystkie przypadki nowotworu piersi kończą się źle. Znane są takie, kiedy potrafi się kontrolować przez znaczny czas nawet kolejną przerzutową fazę choroby. Lekarz nie może po prostu stać bezczynnie i patrzeć jak gaśnie życie. Powołaniem lekarza jest aktywne działanie. Nie powinien on nigdy - powiada się - rezygnować dobrowolnie z walki o życie. A jednak w sytuacji, kiedy to pacjent i tylko pacjent płaci moralne koszty tej walki - tylko do niego należy ostateczna decyzja, jak wiele bólu i cierpienia gotów jest znieść w walce z chorobą. Medycyna potrafi kontrolować ból, nie zawsze jednak potrafi i w wielu wypadkach nie powinna wręcz kontrolować cierpienia. Diana umarła spokojnie, bez bólu i jeśli cierpiała, potrafiła zapewne zrozumieć i nadać sens swemu cierpieniu. Jeśli bowiem wiem, iż mogę położyć kres swemu cierpieniu rezygnując z dalszej walki, a moja decyzja będzie w pełni uszanowana, ma to dla mnie zasadnicze znaczenie moralne; znaczy to, że nadal jestem traktowany przez innych jako w pełni autonomiczna osoba, jako autentyczny podmiot moralny, który ponosi pełną odpowiedzialność moralną za swe istnienie lub nieistnienie. Kiedy nie potrafię już cierpieć, nie ma mnie.

Śmierć i cierpienie

Sprawa nie wygląda jednak tak prosto w przypadku opieki terminalnej, kiedy wskutek starości lub różnego rodzaju chorób wieku podeszłego człowiek zatracą zdolność jasnego myślenia i decydowania o sobie. Mało kto umiera w pełni świadomy momentu i znaczenia własnej śmierci. Starożytny ideał „dobrej śmierci” nie daje się łatwo przełożyć na język nowoczesnej technologii medycznej. Mam wrażenie, iż w kręgu naszej kultury nadal ignoruje się dwa fakty elementarne: po pierwsze - człowiek jest istotą śmiertelną. Śmierć jest wpisana w nasze geny i podobnie jak każda żywa istota, przechodzimy przez cykl narodzin, życia i śmierci, ustępując miejsca późniejszemu pokoleniom. Medycyna nie może przewyciężyć śmierci i walka z nią nie jest właściwym celem medycyny. Medycyna może uczynić wiele, by wydłużyć oraz istotnie zwiększyć komfort życia, nie potrafi jednak wyeliminować śmierci.

Po drugie - człowiek jest istotą zdolną do doznawania zmysłowego. Nie mogę doświadczać przyjemności, jeśli nie odczuję również bólu i cierpienia. Zniesienie naszej zdolności do doznawania zmysłowego oznacza faktycznie unicestwienie człowieczeństwa. Jeśli potrafię jeszcze cierpieć, być może potrafię jeszcze cieszyć się muzyką Mozarta. Jeśli potrafię cierpieć, znaczy to, że istnieje jeszcze w moim życiu coś, czego mogę doświadczać i co mogę zaakceptować lub odrzucić. Jak już mówiono, medycyna jest w stanie dowolnie łatwo kontrolować ból, może również łagodzić i uśmierzać cierpienia, nie jest jednak celem medycyny wyzwolenie nas od wszelkich naszych cierpień.

Swoiste dla medycznego modelu człowieka przeświadczenie, iż nie ma większej różnicy pomiędzy bólem a cierpieniem ma zasad-

nicze konsekwencje w opiece terminalnej. Sadzi się bowiem, iż wystarczy farmakologicznie stłumić przyczynę bólu i zadbać o elementarną wygodę pacjenta, aby tym samym zapewnić mu komfort spokojnej śmierci. Nie jest to jednak takie proste i oczywiste. Pacjent może nadal odczuwać straszliwe zmęczenie i permanentne mdłości, może nieustannie rozmyślać i niepokoić się o losy własnej rodziny. I chociaż może w pełni akceptować i nie obawiać się śmierci (jak to się często dzieje w przypadku pacjentów umierających w hospicjach) istnieją tysiące innych powodów, dla których cierpi, poczynając od samotności, a kończąc na wyrzutach sumienia i poczuciu zmarnowanego życia. Czy i one także powinny być tłumione litościwą pigułką na sen? Czy też może ważniejsze jest współczujące słowo i przyjazna, ludzka akceptacja, pozwalająca zrozumieć i nadać sens własnemu cierpieniu? Być może powinno się więcej mówić o śmierci i umieraniu, przygotowując niejako człowieka na moment ostateczny. Jest jednak tragicznym paradoksem medycyny współczesnej, że chociaż śmierć jest jedynym sposobem radykalnej ucieczki od cierpienia, [A TO JUŻ BYŁA INGERENCJA CENZURY OBYCZAJOWEJ] próbuje ona czynić wszystko, by maksymalnie oddalać śmierć, nawet jeśli oznacza to dramatyczny wzrost naszego cierpienia.

Piśmiennictwo:

1. **E.J. Cassell**, The Nature of Suffering and the Goals of Medicine, „The New England Journal of Medicine”, 1982,306, s. 639-645. Swe poglądy na temat cierpienia przedstawił Cassell obszernie w znakomitej książce pod tym samym tytułem - The Nature of Suffering and the Goals of Medicine, Oxford University Press 1991.
2. **T.E. VVuill**, Death and Dignity, „The New England Journal of Medicine”, 1991, 315, s. 681-694.

Dlaczego tak trudno jest dyskutować o eutanazji?

Zbigniew Szawarski

Autor wychodzi / założenia, że trudność dyskutowania o przyspieszeniu własnej śmierci, wynika ze sporu o samo pojęcie eutanazji. Analizuje szczegółowo klasyfikacje i definicje eutanazji. Proponuje dwa sposoby ujęcia istnienia porządku wartości w świecie- monistyczny i pluralistyczny. Nie łatwo jest wykazać, które z ujęć jest absolutnie prawdziwe. Spór o eutanazję nie może być rozwiązany, gdyż wymaga „fundamentalnej deklaracji filozoficznej” (pisze w recenzji prof, dr hab. Z. Ryn)

Śmierć jest jedynym pewnym faktem w naszym życiu. Wiem, że prędzej czy później nieuchronnie umrę. Takie są prawa przyrody. Nie wiem natomiast, kiedy i w jaki sposób umrę. Istnieje bowiem wiele sposobów umierania. Można je naturalnie szczegółowo opisać i uporządkować ze względu na rozmaite kryteria. Można je również ocenić. Myślę, że każdy z nas z łatwością potrafi powiedzieć, w jaki sposób nie chciałby umierać. Ma więc pewne wyobrażenie złego sposobu umierania. Dlaczego zatem jest tak, że kiedy zaczynam mówić o dobrej śmierci, o tym, w jaki sposób i w jakich warunkach chciałbym umierać, natychmiast pojawia się argument oskarżający mnie o zbrodnię eutanazji i hołdowanie cywilizacji śmierci? Odpowiedź na to pytanie jest prosta. Idea dobrej śmierci zakłada ingerencję w proces umierania. Kiedy ingerujemy w proces umierania, opowiadając się po stronie życia, mówi się, iż postępujemy słusznie i szlachetnie, kiedy jednak ingerujemy w proces

umierania opowiadając się po stronie śmierci, powiada się, iż popełniamy zło. Ja jednak chciałbym umierać raczej dobrze niż źle i myślę, że podobnie chciałby umierać każdy rozumny człowiek. Dlaczego zatem tak trudno przychodzi nam dyskutować o ostatnich chwilach naszego życia, dlaczego sama myśl o przyspieszeniu własnej śmierci napawa grozą?

Myślę, że istnieje wiele powodów tego stanu rzeczy. Ale powodem najgłówniejszym jest spór o pojęcie eutanazji. Spór ten toczy się na kilku płaszczyznach i odwołuje do różnego rodzaju argumentów. Jest to, po pierwsze, spór o klasyfikację działań eutanazyjnych, po drugie, spór o definicję eutanazji, po trzecie, spór o genezę moralności i po czwarte, spór o porządek wartości. Oto pokrótce zwięzła charakterystyka owych sporów.

Spór o klasyfikację

We współczesnej bioetyce odróżnia się troskliwie różne typy działań eutanazyjnych.

Rozróżnienie podstawowe to eutanazja czynna i bierna. Eutanazja czynna ma miejsce wtedy, gdy z rozmysłem powoduje się śmierć pacjenta. Eutanazja bierna - gdy po prostu rezygnuje się z dalszego leczenia i pozwala się pacjentowi umrzeć. Drugie fundamentalne dla bioetyki rozróżnienie to eutanazja dobrowolna i niedobrowolna. Mówiąc o eutanazji dobrowolnej mam na myśli sytuację, w której lekarz kierując się dobrem pacjenta terminalnego *na wyraźne jego życzenie* podejmuje działania zmierzające do śmierci pacjenta. Równie dobrze może to być podanie zwiększonej (śmiertelnej) dawki środka przeciwbólowego, jak też zaniechanie kolejnej dializy, czy też procedur resuscytacyjnych. Eutanazja niedobrowolna ma miejsce wtedy, kiedy z takich czy innych względów pacjent *nie jest w stanie wyrazić swojej woli*, lekarz jednak lub rodzina pacjenta sądzą, że lepiej będzie dla pacjenta, jeśli umrze. Dzieje się tak przede wszystkim w sytuacji noworodków obciążonych głębokimi i nieodwracalnymi wadami genetycznymi, a także w terminalnej fazie życia człowieka dorosłego, kiedy bardzo często wskutek zmian degeneracyjnych mózgu nie jest on zdolny do wyrażenia swojej woli. Przypadek, kiedy rzekomo w interesie pacjentów, ale w gruncie rzeczy z pobudek ideologicznych, *wbrew ich woli*, pod takim lub innym pretekstem powoduje się na skalę masową śmierć pacjentów, nie jest w literaturze bioetycznej nazywany eutanazją, lecz eksterminacją i jest zdecydowanie i powszechnie potępiany. Wszystkie natomiast pozostałe przypadki eutanazji stanowią przedmiot niezwykle gorących sporów i kontrowersji moralnych. Po pierwsze wielu autorów kwestionuje zasadę rozróżnienia eutanazji czynnej i eutanazji biernej. Można bowiem dowodzić, że w sytuacji terminalnej zaniechanie stosowania tzw. nadzwyczajnych środków leczenia lub rezygnacja z leczenia daremnego (*futile treatment*) wcale nie jest aktem eutanazji, lecz zachowaniem całkowicie racjonalnym i godnym aprobaty moralnej, wypływającym nadto z zasad dobrej praktyki klinicznej. Po drugie, można też nie bez podstaw twierdzić, że nie ma żadnej moralnej różnicy pomiędzy za-

niechaniem leczenia i aktywnym spowodowaniem śmierci pacjenta. Jeśli zatem bez względu na to, czy się działa, czy nie działa skutek jest ten sam, to nie ma żadnego znaczenia moralnego, że będziemy działali, czy też powstrzymamy się od działania.

W obu wypadkach głównym powodem sporu jest przyjęcie całkowicie odmiennej koncepcji czynu oraz kryteriów jego oceny moralnej. Inaczej więc będziemy oceniali ten sam czyn przyjąwszy, że miarą jego wartości moralnej są intencje sprawcy, a inaczej gdy przyjmiemy, że o jego wartości decydują przede wszystkim jego konsekwencje.

Spór o definicję

Pozostawmy jednak na uboczu spór od klasyfikację działań eutanazyjnych i zajmijmy się paradygmatycznym przypadkiem eutanazji - tzn. eutanazją dobrowolną. Natychmiast okaże się, że wcale nie jest oczywiste, jak powinno się definiować eutanazję. Oto zaledwie dwa przykłady konkurencyjnych definicji:

Def 1. Dany czyn jest aktem eutanazji dobrowolnej wtedy i tylko wtedy, gdy lekarz kierując się *współczuciem, miłosierdziem lub litością* wobec cierpienia pacjenta terminalnego *na jego wyraźne jego życzenie* podejmuje działania zmierzające do śmierci pacjenta i nie ma przy tym żadnego znaczenia, czy działania te będą miały charakter aktywny (np. podanie zwiększonej dawki odpowiedniego leku), czy też bierny (np. zaniechanie podania odpowiedniego leku lub zaniechanie wszczęcia lub też wstrzymanie odpowiedniej procedury podtrzymującej życie - *withdrawing and withholding treatment*).

W definicji tej akcent pada przede wszystkim na cierpienie pacjenta i to stanowi jej główną słabość. Skoro bowiem medycyna współczesna dysponuje tak ogromnymi możliwościami kontroli bólu i cierpienia, nie ma powodu - twierdzą krytycy eutanazji - aby ulegać tak radykalnym życzeniom pacjenta. Nie jest to jednak argument w pełni przekonujący. Nie kwestionując bynajmniej twierdzenia, że medycyna potrafi dowolnie łatwo

łagodzić ból, twierdzą, że ból i cierpienie nie są tym samym [1], I myślę, że to właśnie nie dające się w żaden sposób zrozumieć i usprawiedliwić cierpienie, ów dojmujący „ból istnienia”, stanowi i dla wielu pacjentów i dla lekarzy główny powód obrony eutanazji i niekiedy może stanowić istotną rację dla rezygnacji z życia. Z drugiej jednak strony, jeżeli moralnie uzna się i zalegalizuje praktykę eutanazji, twierdzając krytycy, z pewnością dojdzie do nadużyć w jej stosowaniu. A niebezpieczeństwa równi pochyłej nie należy bynajmniej lekceważyć.

Def. 2. Dany czyn jest aktem eutanazji dobrowolnej wtedy i tylko wtedy, gdy lekarz kierując się *dobrem pacjenta na wyraźne jego życzenie* podejmuje działania zmierzające do śmierci pacjenta i nie ma przy tym żadnego znaczenia, czy działania te będą miały charakter aktywny (podanie zwiększonej dawki odpowiedniego leku), czy też bierny (zaniechanie podania odpowiedniego leku lub też zaniechanie wszczęcia odpowiedniej procedury podtrzymującej życie - *withdrawing and withholding treatment*).

Nie trudno dostrzec dyskusyjne punkty tej definicji. Czy istotnie śmierć może być dobrem dla pacjenta? Żyjemy w tradycji, w której śmierć tradycyjnie uznawana jest za zło. A jednak mimo wszystko można wyobrazić sobie sytuację, w której dalsze życie jest czymś gorszym niż śmierć. Jak należy postępować w sytuacji konfliktu wartości? Jeśli pacjent decyduje, że w jego sytuacji śmierć jest lepszym, bardziej racjonalnym rozwiązaniem niż pełne bólu lub zupełnie jałowe życie, jakie racje ma lekarz, by nie uszanować autonomicznej decyzji pacjenta? Można naturalnie kwestionować samo życzenie pacjenta, próbując wykazać, że choroba tak zaciemniła jego umysł, że nie jest on całkowicie zdolny do podjęcia w pełni swobodnej i kompetentnej decyzji. Ale nie mówimy wówczas o dobrowolnej eutanazji. Można je także całkowicie zlekceważyć, ale wtedy pojawia się zarzut braku szacunku oraz przedmiotowego traktowania pacjenta: ważniejsza dla lekarza staje się czystość jego rąk niż dobro pacjenta.

Zwróćmy nadto uwagę, że w odróżnieniu od pierwszej definicji, ta nie ogranicza się bynajmniej do pacjentów terminalnych. Można zatem doskonale wyobrazić sobie pacjentkę z głęboką depresją, która błaga o eutanazję i otrzymuje ją. Taki właśnie przypadek miał miejsce w Holandii kilka lat temu.

Przytoczyłem zaledwie dwa przykłady definicji eutanazji, nie wspominając nawet o najnowszych próbach jej zredefiniowania jako samobójstwa z pomocą (*assisted suicide*), czy też terminalnego uspienia (*terminal sedation*). Którą definicję powinniśmy wybrać? Ze względu na jakie racje? Czy możliwa jest w ogóle moralnie neutralna definicja eutanazji? Czy możliwy jest całkowicie bezstronny i obiektywny jej wybór? Główny problem z definiowaniem eutanazji ma charakter logiczny. Wszelka bowiem definicja tego pojęcia będzie zawsze definicją perswazyjną, tzn. taką definicją, która manipulując odpowiednio znaczeniem deskryptywnym tego słowa, pozostawia bez zmian jego znaczenie emotywnie. W znaczeniu deskryptywnym - eutanazja jest rodzajem rozmyślnego powodowania śmierci człowieka. To zaś jest w naszej tradycji i moralnej zawsze traktowane jako zło. I takie też jest też niezwykle mocne ematywne przesłanie tego terminu. Apeluje on do nas - nie czyni zła. Widać jednak wyraźnie, że tradycja ta wskutek postępującej sekularyzacji naszej kultury powoli ulega zmianie.

Spór o podstawy moralności

Argument ten, sformułowany po raz pierwszy w filozofii pitagorejskiej opiera się na przeświadczeniu, iż istnieje Bóg i Bóg jest twórcą porządku moralnego. Dalsze rozumowanie jest oczywiste. (1) Każdy człowiek ma bezwzględny obowiązek respektowania woli Boga. (2) Bóg powiada człowiekowi „Nie zabijaj” i znaczy to także „Nie zabijaj samego siebie” (3). Samobójstwo jest zatem zawsze złe. (4) Eutanazja jest rodzajem śmierci samobójczej. (5) Zatem eutanazja jest zawsze zła i człowiek nigdy nie powinien popełniać lub współdziałać w popełnieniu działań eutanazyjnych. Wystarczy zakwestionować choćby jedną z przytoczonych przesłanek, aby tym

samym zakwestionować wniosek. Jeśli nawet zgodzimy się, że eutanazja jest rodzajem śmierci samobójczej, pojawi się natychmiast problem definicji i klasyfikacji samobójstw oraz konieczność rozważenia, czy rzeczywiście powodowana przez siebie samego śmierć jest zawsze bezwzględnie zła.

Spór o porządek wartości

Myślę, że ten właśnie spór tkwiący głęboko u podstaw wszelkich szczegółowych sporów i konfliktów moralnych, przesądza ostatecznie o niemożności rozstrzygnięcia sporu o eutanazję. Spór ten dotyczy bowiem sposobu istnienia oraz poznania wartości moralnych i wymaga od nas złożenia fundamentalnej deklaracji filozoficznej. Otóż możliwe są dwa sposoby ujęcia sprawy istnienia porządku wartości w świecie - monistyczny i pluralistyczny. W pierwszym wypadku zakładamy, że istnieje pewien obiektywny porządek wartości w świecie z właściwą mu wartością strukturalną. Nazwijmy to stanowisko monizmem moralnym. W drugim wypadku kwestionujemy istnienie takiego porządku, przyjmując, że wartości jest tak wiele, że są one z natury rzeczy niewspółmierne i nieporównywalne i wobec tego, gdy pojawia się konflikt moralny typu, co jest ważniejsze wolność, czy życie, nie ma jedyne go dobrego rozwiązania tego konfliktu, bo nie ma stałej raz na zawsze danej hierarchii tych wartości. Każdy konflikt jest zatem *a priori* konfliktem tragicznym. Widać teraz wyraźnie, na czym polega natura tego sporu - spór ten ma w istocie charakter epistemologiczny i dotyczy możliwości poznania moralnego. Ktoś, kto jest głęboko przekonany, że istnieje wiedza moralna, będzie skłonny do ostrych i radykalnych ocen, obo-

jętnie, czy występuje przeciwko, czy też w obronie eutanazji. Ktoś, kto jest usposobiony bardziej sceptycznie i stoi na stanowisku pluralizmu moralnego, skłonny będzie natomiast twierdzić, że w sytuacji tej nie ma dobrych rozwiązań i że każdy z nas musi we własnym sumieniu dokonać ostatecznego wyboru. Jasne jest, że możemy wybrać i zdecydowanie bronić jednego bądź drugiego stanowiska, ale nie potrafimy ostatecznie wykazać, że jedno i tylko jedno z nich jest absolutnie prawdziwe. Ogromna siła perswazyjna pluralizmu moralnego polega właśnie na zakwestionowaniu możliwości istnienia jakiegokolwiek tylko uniwersalnego porządku moralnego, jakiejś jednej jedynej absolutnej prawdy moralnej. Wyraził to bardzo sugestywnie współczesny filozof brytyjski I. Berlin mówiąc: „Mało rzeczy spowodowało więcej zła niż wiara żywiona przez jednostki i grupy społeczne (w tym także grupy etniczne, państwa, narody lub kościoły), że są one jedynymi posiadaczami prawdy, a w szczególności prawdy o tym, jak żyć, czym być, jak postępować - i że ci, którzy różnią się od nich w przekonaniach, nie tylko błędzą, lecz są źli lub szaleni i wobec tego należy ich powściągnąć i ujarzmić. Jest to przerażająca i ogromna arogancja, kiedy ktoś sądzi, że tylko on ma rację, że tylko jego magiczne oko widzi prawdę i że inni, którzy się z nim nie zgadzają, nie mogą mieć racji”.

Piśmiennictwo:

1. **Burleigh M.:** *Death and Deliverance. „Euthanasia” in Germany 1900-1945*, Cambridge University Press 1994 oraz tenże, *Ethics and Extermination. Reflections on Nazi Genocide*, Cambridge University Press 1997.

Wisdom and the art of healing

Zbigniew Szawarski

It is neither nature itself, nor the pure theoretical science of medicine which can heal a contemporary patient. The central figure in the healing process is simply a wise physician. It is someone who is able to find a bridge between theoretical knowledge of disease and practical, clinical knowledge of patient. If he has good clinical judgment he will know what is good for his patient and his wisdom will have sometimes an equally powerful therapeutic effect as a standard medication. And this is why „naturally wise patients’ prefer to seek the help of „naturally wise physicians”.

*The patient may well be safer with a physician who is naturally wise rather than one who is artificially learned.
(T.Fox, The Lancet, 23 Oct. 1965)*

The central idea of my lecture is precisely expressed in the above motto. These are the words of Sir Theodore Fox, a long time editor of *The Lancet*. I doubt if there is a single person who would like to challenge the wisdom of that statement. It seems to belong to the same category of trivial sayings like: it is better to be rich rather than poor, it is better to live a long life rather than the short one or it is better to be wise than a fool. These are so called trivial truths which are difficult to deny. On the other hand, although it is quite easy to explain what it means to live a long or a short life or what does it mean to be rich or poor, things get complicated when we are to explain what it means to be wise. Yet, I am confident that each of us would rather have his children

treated by a wise doctor rather than an „artificially learned one”. The structure of my lecture is simple. First, I am going to say what is the object and constituent elements of wisdom. Second, I will try to apply that idea of wisdom to medical practice. And, third, I will try to reflect on a more practical issue - why is it so difficult to find a wise doctor?

Wisdom

There are three things which seem to be constitutive of wisdom. These are: knowledge, good judgment, and self-trust. A wise man knows what is essential for a good life and how to live well. He has also a specific capacity of good judgment and has good reasons to trust his judgment. Although it may sound

absolutely evident to lay people, it is not for a philosopher. The philosopher would like to know more about the kind of knowledge that is essential for being wise. He would like to learn something positive about the faculty and the art of sound judgment and, of course, he would appreciate having some concept of self-trust. In what follows I will try to explain my understanding of those fundamental ideas.

Knowledge. What need I know to be wise? The typical answer is of course: „I need to know as much as possible about the world. So I should perhaps spend all my life in an endless process of collecting information. If I learn all my life, if I acquire all available information, I will certainly be wise”. This however is not a safe road to wisdom. Erudition is not wisdom. You can feed the computer with all the available information about the world but it does not make it wise. Even if our brains had an infinite capacity to store information, the very fact of remembering and using that information would not make us wise. People know and are very competent about different kinds of things. One can know eg. absolutely everything about European ants, Napoleon or genes but one can still live an unhappy life. On the other hand, there are people who, although deprived of any formal education or any particular knowledge about the world are, nevertheless wise and one can rely on their advice in matters of life. So if knowledge of the facts is not enough to be wise, what is that special ingredient which makes some simple people wise despite their lack of comprehensive knowledge of the facts?

One possible answer is that they know what is really *worthwhile* in human life and how to achieve it. They have knowledge the values. So it is not knowledge of the facts but knowledge of values which seems to be essential in achieving wisdom. If you know what are the worthy *ends* of the human life and what *means* are indispensable to achieve them, you will live well and that is the obvious sign of your wisdom. Yet it is not so simple, because, first, it is not clear at all how we choose what is really worthwhile in human life and how it is possible to improve our choices, and second,

even if we knew perfectly what wise men say, it would not mean of course that we have no problems in implementing that knowledge in our own life. If knowledge of values is simply knowledge of what wise people think about worthwhile ends of the human life, it is still knowledge of the facts - namely the facts *that* certain people prefer or recommend certain kinds of values. You can of course read with understanding all Plato, Aristotle, St. Thomas or Kierkegaard but it may have absolutely no impact on the way you live. You will still remain at most „the artificially learned philosopher”. And so we are coming back to the original question, if it is not just the facts and not just values, what should I know to be wise?

I think that the most promising way of sorting out this question is to follow a suggestion of contemporary American philosopher John Kekes. He makes a useful distinction between two kinds of knowledge - descriptive knowledge and interpretative knowledge. Descriptive knowledge is about facts, interpretative knowledge is about the significance of those facts. We can easily agree in description of some facts and at the same time strongly disagree in interpretation of their significance. History, politics, medical diagnosis, or ethics provide numerous fine examples of disagreements caused by the conflicting interpretation of undeniable facts. There is however a special class of facts that are particularly relevant for wisdom. These are the most fundamental facts of the human condition, human predicament, and human situation in the world; facts that are so basic, so primary that they are known by „all normal and mature human beings /.../ simply in virtue of being human” . If you are human, you know that you have a body, that you have some capacities to do things, that you can experience the world by your senses, that given the situation you happen to live in, you are a subject to various limitations and adversities, and that you can be ill and old and will die some day. These are all examples of, as Kekes calls them, „basic assumptions” and in a way they define the scope of descriptive knowledge which is essential to wisdom. „Everybody has descriptive knowl-

edge of these common places, but not everybody has interpretative knowledge of their significance” . We all know very well that one day we shall die but very few people understand the significance of that simple fact. „The facts a wise man knows are known by everybody. Wisdom consists, partly, in understanding the significance of what everybody knows /.../ what a wise man knows, therefore is simply to construct a pattern that, given the human situation, is likely to lead to a good life”. Thus, if there is any knowledge relevant for wisdom it is knowledge of what matters, what is important, what has merit, and what is really significant in the human predicament. Yet, it is not yet clear how we come to know what is and what is not important in the human predicament. This is the question of good judgement.

Good judgment. We normally know what good things are and how to decide what is good for us. We all share a common moral tradition, a common set of values, obligations, norms, and life ideals. Following a moral tradition is not however identical with being wise. Life is always richer and more complicated than the precepts of a moral tradition and we are often confronted with so called hard cases, or moral conflicts, where different rules or values clash and any decision seems to have bad consequences. Good judgment is a capacity of perceiving and deciding which value (or rule) is overriding in a conflict of values. It is also a capacity of applying general knowledge or general rules in particular situations. Normally, eg. we tend to think that life is always good and death is always an evil. However, it happens sometimes that it seems to be better for a patient to die than to live in a totally demented state. There are situations when death seems to be more desirable than being kept alive as long as possible. But even if we accept a general rule that all terminal patients have a right to die in peace, we shall still have a serious practical problem with deciding that X is a terminal patient; ie. if the general rule applies in this particular situation.

There are philosophers who following Plato argue that the capacity for good judgement

is an inborn disposition and cannot be acquired. Some people are simply born with it the same way as they are born with a gift to music, mathematics or languages. Some others teach that good judgement is rather a trait of character which can be carefully fostered. These two approaches are entirely compatible. You may have a natural talent for playing a violin but if you do not care about it and develop you will never be a good violinist. And we cannot recognize a gifted musician unless he is able to play his instrument well and does it in such a way that nobody can doubt his talent. Similarly if someone does not exercise his good judgment how can we recognize his wisdom. You cannot be wise unless you are able to judge well. And «to judge well» means merely that you have *to know* what you are looking at, what is the object and criteria of your judgment. Thus, one can claim, it is impossible to exercise good judgment without having some basic knowledge about the world and the human condition and without having a coherent pattern of world defining beliefs and values. There is an apt word in the German philosophical tradition to describe that pattern, it is called *die Weltanschauung*. Whatever your decisions and choices in everyday life are they are always influenced by that general and all-embracing pattern of organizing your way of seeing the world. But having a coherent system of world beliefs is only a necessary but not a sufficient condition of good judgment. You must trust your beliefs, you must trust your choices. And here is where trust comes.

Self-trust. We are rational beings and whatever are our feelings, beliefs, or desires we accept them as our own only if they are trustworthy. What makes a feeling, belief, or desire worthy of my trust is one of those perpetually disputable issues philosophers feed on and flourish and which, for the reasons of space I cannot discuss in this paper. One thing however seems to be certain: trust is always „a solution for specific problems of risk” and „risk’ is a general feature of life”. Because our life consists mostly in acting and deciding in a situation of uncertainty or limited knowl-

edge, we simply have no other option than to trust ourselves and to trust and rely on other people in the hope that they will not abuse our inherent epistemic vulnerability. So I trust and rely on the competent advice of my doctor believing, not without reason, that he will not exploit my natural vulnerability and will care about my health and well-being.

There is however a subtle difference between trust, and self-trust. Self-trust is logically prior to trusting other people. You cannot trust the other unless you can trust your own judgment that he is worthy of your trust. There are doctors you blindly trust in and there are doctors you regard with suspicion and disbelief. But if you think about the sources of your trust or distrust, you will discover that it is always a result of some more or less explicit reasoning which refers to your knowledge and system of preferences. There are always some qualities you will notice and approvingly accept in a trustworthy doctor and which you will miss in his less credible colleague. What you will choose as an object and criteria of your judgment follows naturally from your idea of a good doctor. But whatever your idea of a good doctor you have some reasons to accept it and the reasons are always related to your defining system of values and beliefs.

So if I trust myself it implies that I am worthy of my trust concerning how I reason; it implies that I am worthy of my trust concerning what I prefer, and it implies that I am worthy of my trust concerning what I accept as my beliefs. The ultimate foundation of my self-trust, my knowledge, and consequently of my wisdom is then my capacity to reason in a certain (trustworthy) way. If I do not trust my reason I can neither construct, nor critically evaluate the structure, content, coherence and practical implications of that general pattern of my world defining values and beliefs which Germans call *Weltanschauung*.

The art of healing

What is the place of wisdom in the art of healing? What is the art of healing? In its broadest, anthropological meaning the art of healing denotes a system of medical practices

and procedures which aim to restore health and well-being of the patient. In this sense both a contemporary Western doctor and an African medicine man have the same aim - to restore the physical and mental integrity of the patient and reestablish the delicate balance between the patient and his environment. They differ of course dramatically in the array of means they use to accomplish their aim but it does not change the meaning of their activity. In its generic sense healing means making the whole again. (The Greek *holon* means «the whole», hence the idea of holistic medicine). They have of course to *know* what is the cause of illness and the best ways of treating their patient (the practical art (*techne*) is always based on some theoretical knowledge (*episteme*)) but the relation between the both aspects of medical activity is quite complicated because both the concept of medical knowledge and that of medical art have changed their meaning throughout history and philosophers of medicine still argue in what sense medicine is an art, and in what it is a science. Probably the best way to approach that issue from the perspective of „a naturally wise doctor” is to focus our attention on one aspect of medical practice only, *i.e.* the idea of „healing powers”. We shall see then that historically there are at least three main approaches to that idea and all of them have different implications to the problem of medical wisdom. These are: the idea of the healing power of nature, the idea of the healing power of science, and the idea of the healing power of the wise physician.

The healing power of nature. This is the most ancient and traditional approach to medicine which is literally expressed by the old maxim - *Vis medicatrix naturae* and which is still alive. In its modern version it is present to some extent in the idea of the wisdom of the body and in the complex theory of natural systems and evolutionary medicine. The main assumptions of that approach are simple. The human being is a complex natural whole (a natural system) which normally is in the state of equilibrium. Health, well-being, happiness or pleasure are natural signs of that equilibrium. If the internal balance in the human or-

ganism is disrupted or seriously disturbed man becomes ill, unhappy, and suffers. Each organism has, however, its own powers of defence. So the patient does not always have to be treated to fully recover. If illness is a state of disequilibrium of the organism and if the organism has a special disposition to restore its disturbed balance, then it means that it is the nature which is the real healer. The doctor will act wisely if he will trust the healing powers of nature and wait patiently for the breakthrough in the course of disease. Traditional medicine did not have the concept of the chronic disease. The patient either had been cured, or died. The Hippocratic *primum non nocere* means primarily „do not harm your patient by a stupid interference with the healing powers of nature”. Patience becomes a cardinal virtue of the healer and his main role is simply to observe, listen, and obey nature. Being obedient does not exclude using knowledge in helping the nature’s labors. But even the best knowledge is no guarantee of success. The great XVIth century French surgeon Ambrose Paré (1510-90) said once: „I dressed his wounds, and God cured him”. It is perhaps the best expression of that traditional model of the physician as a steward to nature. Traditional medicine was based on the idea of perfectibility of nature. You can admire and respect the perfection of nature, you can assist in God’s or nature’s labors but you never even dare think to challenge it.

„The medical art” - writes George Canguilhem - „originated, developed and was perfected as a gauge of the power of nature. Depending on whether nature as healer is stronger or weaker, the physician must either allow nature to take its course, intervene to support it or help it out, or refuse to intervene on the grounds that there are diseases for which nature is no match. Where nature gives in, medicine must give up. Thus, Hippocrates wrote, 'To ask art for what art cannot provide and ask nature what nature cannot provide is to suffer from an ignorance that is more akin to madness than to lack of education'”. This still could be, I think, the central core of medical wisdom if modern science has not radically

challenged the idea of the perfectibility of nature and respect for the healing powers of nature.

The healing power of science. The emergence of modern science and scientific method in the XVIIth century dramatically transformed the idea of healing powers. The old humoral theory of disease was critically examined and rejected, ancient medical authorities challenged, and nature became an object of meticulous study and aggressive conquest. The traditional passive contemplation of miraculous powers of nature has been replaced by the dynamic active drive of scientific investigators to reveal all its secrets. The main object of the interest of medicine became the human body and its anatomy, physiology, and pathology. The biomedical model of disease emerged.

It is not my task here to present the history and discuss the significance of the biomedical model in contemporary medicine. I want only to point out those characteristics of the biomedical model that are directly relevant to the art of healing.

1. The model assumes a materialist and determinist view of the world. Life is a form of matter, and all life processes are subject to definite natural laws. The task of science is to explain and describe each life process, and to formulate relevant laws. This is the subject of biology. Since it is possible to describe each biological system in the language of chemistry and physics, it does not really matter which system is the subject of scientific investigation, for it is assumed that scientific laws are universal and equally relevant to all life processes. As a biological organism man differs from other living organisms only in the degree of complexity.

2. Individual survival and reproduction are the fundamental purpose for every living organism. Hence the structure and all functions of each organism are subordinate to this general purpose. In this respect, a biological organism does not essentially differ from a machine. Just as the proper function of a clock is to measure time, and the function of a thermostat is to regulate temperature, so the prop-

er function of all living organisms is to survive and reproduce. A broken or unwound clock does not carry out its proper function. Similarly, a severely damaged living organism is not able to perform its proper function. The understanding of a living organism's functioning is possible through dismantling a complex biomechanism to simpler parts and sub-systems which can be examined in detail. Just as each organism is the sum of organs and functions which constitute a complex whole, so medical knowledge is a sum of disciplines which are concerned with particular organs or organic systems of man.

3. The mind and mental life are not necessary conditions for the biomechanism to function properly. „From the very perfection of animal actions” - wrote Descartes - „we suspect that they do not have free will” Neither a clock, nor a homeostat, nor any animal possesses a soul. And if man differs from an animal in that he thinks or possesses a soul, then the mind either exists independently of the body (the Cartesian *cogito*) and it is thus difficult to understand how it can be the cause of physical processes, or the mind is entirely reducible to the material processes of the brain.

4. A human being is healthy if he is able to properly function as a biological organism. As disease means a substantial disturbance in the normal functioning of the organism, the concept of norm plays thus the basic role in the biomedical model. If we assume that it is possible to define a proper norm of the functioning of the human animal this has a fundamental influence on the concept of medical knowledge. Because if we believe that medical knowledge is, as a matter of fact, the sum of information necessary to treat and prevent diseases, then in the biomedical model this knowledge concerns mainly the perfect (proper) and imperfect (improper) functioning of the human body, and physiology and pathophysiology are the theoretical foundation of the biomedical model.

5. Such a conception of medical knowledge directly determines medical practice. Examination consists thus in determining all

irregularities and deviations from the norm. Diagnosis concentrates on defining the cause of the irregularities, and treatment focuses on the search for means to restore the organism's biological abilities.

The philosophy specific to the biomedical model is simple to express. The subject of medical activity is a damaged or malfunctioning biological mechanism - the human body. The cause of damage may be internal (a virus, bacteria, a genetic error) or external (acquired injury or exposure to detrimental environmental factors). However, in each case the main objective of therapy is to restore the damaged biological function or to replace the lost one. In other words, the main goal of medicine is to preserve life and help regain full ability for survival and reproduction. If, for instance, due to an organic defect, a patient is unable to have an offspring in a natural way, he or she can be easily helped through IVF. If the patient's pancreas does not produce a sufficient amount of insulin, the patient can nevertheless function normally if he does not neglect regular insulin injections. Similarly, proper diet introduced in time can prevent the onset of such a serious disease as PKU (phenylketonuria). And if a patient suffers from severe depression, there is not, apparently, any more effective way of treating this than raising the level of serotonin in the brain through administration of Prozac. It is evident, that there are still many diseases (like AIDS, MS (multiple sclerosis), or some types of cancer) that are not yet entirely curable by modern medicine. It is also true that medicine is, to some extent, also the victim of its own success, due to the effective extension of the patients' life-span which results in the growing occurrence of chronic and old-age diseases. However, the possibilities of scientific progress are theoretically unlimited. And it is not entirely out of the question that Descartes's dream of constructing a living machine will perhaps some day come true. It would be sufficient to be able to decode and reassemble the molecular structure of the ovum and the sperm, and the rest seems dead easy.

It is not difficult to point out the weak points of the model. Apart from the standard critique of the reductionist and mechanical model of man, the basic drawback for this model is the belief that there is a perfect norm for every biological structure and function. A properly built protein or enzyme has a priori a perfect structure. H_2O is always H_2O , $NaCl$ is always $NaCl$ and insulin is always insulin. Yet, when we proceed from simple chemical compounds to complex biological human systems, problems arise and if we reach the level of the human person it turns out that it becomes practically impossible to provide a value neutral definition of what is normal or abnormal in her biology or mental life. Moreover, assuming that disease dwells in the body, and it is the body (and not a human person!) which is actually the patient, the model completely ignores the significance of psychological factors in etiology and the treatment of diseases. The discovery and ensuing debate about stress as well as further advancement of psychosomatic medicine, which brought about a substantially revised version of the biomedical model - the biopsychosocial model of disease - have not significantly changed the main features and orientation of modern medicine. The best exemplification of this is the phenomenon and popularity of a new medical fashion - evidence based medicine.

Modern medicine is based on the paradigm of modern science and like all science is above all dedicated to passionate search and accumulation of knowledge. According to a common cliché knowledge means power. It seems that the more we know about the origin and the course of disease, the more we are able to help the patient to cope with his illness. I do not share that optimism of modern medicine. It is of course true that medical knowledge like any other knowledge grows exponentially nowadays, yet it does not mean that the growth of medical knowledge makes us more healthy or at least less ill. Because there is always a crucial question left: who pays the cost of all those sophisticated treatments?.

I think that we have now gathered enough premises to explain and discuss the signifi-

cance of the opening statement of Dr. Fox. The whole process of medical reasoning is based on the following practical syllogism:

If a patient has a condition p , then he *should* be treated with q or r , or s , or t or whatever combination of them.

The patient *has* the condition p .

Therefore, the patient *should* be treated with r , or s , or t , or whatever combination of them.

So if the patient has the CHD (coronary heart disease) he should be treated by advising him to change his life style, prescribing beta-blockers (or calcium antagonists), perhaps some cholesterol lowering drugs or, if he is in a serious condition, bypass surgery.

Both premises are absolutely imperative for the clinical decision but it is a specific feature of modern, science oriented medicine that it is totally concentrated on the major premise assuming falsely that there is no epistemologically relevant difference between knowledge of disease and knowledge of the patient. I think it is a serious mistake which leads to steady dehumanization and (paradoxically) deprofessionalization of medicine leaving the patient a victim of quackery and all sorts of alternative and non-conventional medical treatments. If someone focuses mostly on the theoretical study of disease and its treatment, then of course his knowledge is both general and universal, and applicable in all cases which are similar in relevant respects. We can say in the scientific idiom: „For *each* X , if X has a condition p , then q is the proper treatment of p ”. There are thousands of pages of elaborate reports written about the nature of p and q but all this massive literature totally and with premeditation ignores the genuine nature of a particular X . X is merely understood as a typical, abstract specimen of the species of *Homo Sapiens* without any trace of individuality, any personal history, any personal suffering or tragedy. Science *exdefinitio* is always abstract, general, and universal. But those who are seeking medical advice are always some individual human beings with their particular life

stories who have suddenly lost control over their bodies, minds, and the future. Concentration on theoretical knowledge of disease makes the patient only a more or less interesting „case” of a general syndrome or condition. The personal history, the human predicament of the patient are mostly irrelevant in the process of diagnosis and treatment. The judgment that a patient has disease *p* is simply a statement of fact but the meaning of that statement is absolutely different for the patient and the physician. Compare the two statements: the doctor’s „No doubt, Mrs A’has MS” and the patient’s „I’ve been just told it is MS”. The apparently value neutral, objective, and detached statement of fact „The patient has MS” loses its cool detachment when you are *the patient*.

I am not denying, of course, the genuine value and significance of medical knowledge. But, as I said, theoretical knowledge of disease is only one kind of medical knowledge and there is another kind of medical knowledge - let’s call it *clinical knowledge* - which is more relevant for medical practice. Clinical knowledge is the knowledge of the patient. It originates at the bed of a sick person who wants to see her doctor because she feels ill, unhappy, and is suffering. And it is the attending physician who first sees the patient, takes the history, examines the patient, refers him to better qualified consultants for special tests, and then relying on his own interpretation of the body of available evidence, makes a diagnosis and tries to cure the patient. Writes Toulmin „The true physician remains - as he has always been - the person who takes the patient’s history”. And if he is a wise physician he will know „what general principles are relevant and applicable to *this individual*, given his condition *here and now*” as the „the judgement of relevance and applicability is essentially one for the person who best understands *the individual & history*”. Only the true physician „can truly know ‘the medical situation’ / .../ Only he can judge with any confidence the medical significance of this-or-that feature or the likely consequences of this-or-that course of treatment; for only he can have any reliable

sense of the strengths and weaknesses of the patient’s medical record, *judged simply as a historical narrative*”.

I am in complete agreement with Toulmin in his diagnosis of the situation of contemporary medicine. It is a serious illusion that medical knowledge *in itself* has any healing power. But when it is combined with deep clinical knowledge and experience, deep understanding of the patient, if it is applied by a doctor who, on one hand, is entirely aware both of limitations of his skill and knowledge and, on the other, imperfections of human nature, then it can indeed have a blessing effect.

The main difference in the two premises of paradigmatic clinical reasoning should now be evident. The major premise is a natural effect of the advancement of science. It needs a lot of research work and quite sophisticated technology to explain the etiology of a disease and suggest the best possible treatment of it. But the major premise totally ignores the unique narrative identity of the individual patient, it ignores the patient’s past, present and future; it does not see the patient in his full totality as a complex and often very tragic being.

The minor premise is a consequence of the clinical, and the same time deeply human, encounter between two individual human beings - one who is sick and suffering and another who has some knowledge and skills to help. You cannot effectively help your patient, unless you know and understand his condition. So you have to use the right words when talking to him, you have to touch and smell his body, listen to the sounds in his lungs and heart and gaze at him in that special clinical way before you come to the right clinical judgment about his condition. Wolfgang Wieland in his admirable essay on *The concept of art in medicine* distinguished three main areas of medical practice where the concept of „art” is currently used. This is (1) the area of manual dexterity and ability of physicians; (2) the area of clinical judgment; and (3) the area of acquiring some basic knowledge about the patient; knowledge which is effect of examination and taking his history. It is impossible to

make any progress in all those areas without permanent effort in improving one's diagnostic and communicative skills and in this sense the art of healing is indeed a result of experience. That is what medical students are expected to learn on their „rounds” during their medical attachments to hospital wards.

Thus, to conclude, pure theoretical knowledge is not enough to make one a good doctor. One can have a perfect memory, high IQ (intelligence quotient), and perfect command of all available and up to date medical information, but if he is not able to listen to his patient, if he is not able to detach himself for a while from the medical routine in order to see and understand his patient in his unique narrative identity and in his particular human predicament, then he is at best „the artificially learned” doctor and perhaps should use his intelligence and other talents for medical research but not for treating patients. „A physician who perceived his patient only as cases, never as persons, would be lacking in practical sensitivity; but one who perceives them only as persons, and never at all as cases, would be simply incompetent”.

The healing power of wisdom. It seems to me absolutely evident that one cannot be a wise and good physician without being a good and wise man and that could be in fact the end of the story. Yet, there are some important aspects of all the three conditions of wisdom (knowledge, good judgment and self-trust) which call for a systematic review in the medical context.

1. *Knowledge.* It is easy to see now that there are three different kinds of knowledge which are relevant for medical wisdom. These are:

(a). General knowledge of the world, human nature, and human predicament. Knowledge of what elements in our nature and predicament are primary, universal and invariable values, and what have secondary value only, related to a particular historical social setting.

(b). Medical knowledge understood as general and universal knowledge following from scientific investigations of the human

species and its diseases and ailments and the ways they can be treated.

(c). Clinical knowledge understood as specific knowledge of a particular patient in terms of his unique narrative identity

However, we should remember that the knowledge essential for wisdom is mostly interpretative in its character. Therefore, a wise doctor will have a proper critical attitude (healthy skepticism) towards all the three distinguished kinds of knowledge yet in each case he should be able to assess properly what the real importance of things is. What is, e.g. the meaning of death, human suffering, evidence based medicine, a holistic treatment, or some particular complaint of his patient? If you ask the question „What is the system of beliefs and values which have the most significant impact on my medical practice?” or „What do I believe in as a doctor?” you will see that it is impossible to respond to those questions without making some value judgements. But making a value judgement always implies making an implicit comparison. If someone is „a naturally wise doctor” he will almost instinctively know which of the two competing values or two competing beliefs is more important in the medical situation and which one ought to be chosen.

2. *Clinical judgement.* Traditionally, three main stages in the clinical decision making process are distinguished: diagnosis, prognosis, and treatment. For each stage there is a specific set of clinical problems related and clinical judgment can be defined as a particular solution of a clinical problem. It should be now evident that having a disposition to make a good clinical judgment is a specific capacity which cannot be learned just from studying medical textbooks. You cannot learn to play the piano from a theoretical study of the score. Similarly, you cannot acquire and develop good clinical judgment without gathering some experience and that is possible only through methodical and meticulous studies of your patients. In this sense, clinical judgment is indeed a fundamental principle of the art of medicine and involves several more specific arts such as: the art of logical and critical think-

ing, the art of seeing and understanding the meaning of signs and symptoms, the art of communication, and the art of collecting and interpreting of clinical data.

3. *Self-trust.* It is incredibly easy to misapprehend the meaning and role of trust in the medical situation. It is not, to begin with, that kind of insulting self-confidence, arrogance and hubris which is sometimes can be seen among those physicians who enjoy their medical power. It is not even reliance upon one's knowledge and skills. I rely upon myself as a driver, but I do not trust myself as a swimmer. Trust, and particularly self-trust always involves situations of risk and vulnerability. In the medical situation, the patient who can gain a lot and lose almost everything has no other option than to trust and fully rely on the knowledge, professional judgement and technical skills of his physician. On the other hand, if the physician does not trust his knowledge, his professional judgment and expertise he is simply impotent as a professional. Self-trust also has an important therapeutic value. If you do not trust yourself, you cannot expect that your patient will trust you.

Teaching medical wisdom.

I hope that I have sufficiently explained why the patient may be safer with a naturally wise physician. The last problem I have to deal with is the practical one - why is it so difficult to find a wise doctor?

The answer is simple. The whole system of contemporary medical education is gauged for production of „the artificially learned physicians”. It begins with the system of selection to medical schools where the most valuable candidates are those who have the best results in sciences. Vocational motivation, communication skills, moral sensitivity and imagination are almost completely ignored. Moreover, the present system of medical education is based on the deterministic, reductionist biomedical model of man. The main paradigm of medical thinking is still the science of engineering. Doctors deal almost totally with mechanical or biochemical problems of

the human bodies leaving apart the question of the integral morality of medicine. If eg. a woman wants to have a baby but cannot conceive in the standard way because being a lesbian she hates the idea of sexual intercourse with a man, modern reproductive medicine can easily overcome that obstacle by using the method of assisted procreation. (As a matter of fact you can order now via Internet your own „Do it yourself” kit with a fresh supply of human sperm). No doubt it is a rational solution of a technical problem but is it a wise solution? Think about another situation when someone for some reasons wants to have his progeny cloned. Again, it seems to be only a technical problem which science would easily sort out in the near future. One could argue of course that in both cases it would be the right solution of a particular existential problem of the human person. But were those really clinical problems? Is it really the fundamental goal of medicine to commit itself to solving all kinds of existential problems people have? Of course, we can do it but should we do it? One of the most peculiar features of modern medicine is a deeply rooted belief that if something can be done it should be done and the problem is only to get a request from or the informed consent of the patient. In most cases consent is just a ritual. However, the gist of the problem is that we cannot now precisely define the scope and the goals of medicine without making a moral choice. If we do not see clearly what the goals of modern medicine are we cannot be certain of the true vocation of the physician. Should he continue the great ancient tradition of healing or should he simply become a competent provider of health care services whatever the health care system.

On the other hand, although there are some excellent textbooks of medical logic and methodology, medical students are not systematically taught the art of clinical judgement. This can be effectively done only in the clinical setting by personal example. It is true that in all medical schools there is always some time allocated for students to see their patients, but typically they are left alone without any chance

for a friendly comment from their senior and more experienced colleague. Without having a master who would set a personal example how to practice good medicine, without having enough time to sit at the patient's bed and talk to him not only about his signs and symptoms, but also his anguish, fears, and hopes, without full commitment in controlled exercise all the specific (mentioned above) arts essential for the good clinical judgment, the medical student has simply no chance to develop those dispositions which make „a naturally wise doctor”.

References:

1. **J.Kekes**, *Wisdom*, American Philosophical Quarterly, vol 20, no 3, July 1983, pp 277-286; p. 280.
2. *Ibid.* p.279.
3. *Ibid.* p. 280. The fully developed and definitive version of Kekes' philosophy of wisdom is presented in his recent book *Moral Wisdom and Good Lives*, Cornell University Press 1995.
4. See an excellent book by Keith Lehrer, *Self-trust. A study of Reason, Knowledge, and Autonomy*, Oxford University Press 1997. I heavily rely on Lehrer in my interpretation of epistemological significance of self-trust.
5. **N. Luhmann**, *Familiarity, Confidence, Trust. Problems and Alternatives*, in D.Gambetta (ed), *Trust*, Blackwell 1988, p. 95 and 96.
6. More about it in Lehrer, *op cit.*
7. See first of all E.D.Pellegrino, D.C.Thomson, *A Philosophical Basis of Medical Practice. Toward a Philosophy and Ethics of the Healing Professions*, Oxford University Press 1981, H-G. Gadamer, *The Enigma of Health. The Art of Healing in the Scientific Age*, Polity Press 1996; and two excellent essays, one by S.Toulmin, *Knowledge and Art in the Practice of Medicine: Clinical Judgment and Historical Reconstruction* (pp. 231-249), and another by W.Wieland, *The Concept of the Art in Medicine*; both in C. Delkeskamp-Hayes and M.A Gardell Cutter (eds), *Science, Technology, and the Art of Medicine* (pp 165-181), Kluwer 1993. There is a growing interests in medicine as an art of interpretation or clinical hermeneutics. See a special issue of "Theoretical Medicine", vol. 11. 1990; especially paper by D.Leder, *Clinical interpretation: the Hermeneutics of Medicine*, pp. 9-24.
8. **F.Delaporte** (ed), *A Vital Rationalist. Selected Writings from G.Canguilhem*, Zone Books, New York 1994, p. 130.
9. Quote after L.C. Rosenfield, *From Beast-Machine to Man-Machine*, Octagon Books, New York 1968, p.31.
10. **H.R.Wulff**, *The Disease Concept and the Medical View of Man*, in A.Querido, L.A. van Es, E.Madama (eds), *Discipline of Medicine*, North Holland 1994.
11. See **D.Callahan**, **False Hopes**. *Why America's Quest for Perfect Health Is a Recipe for Failure*, Simon & Schuster 1998.
12. There is a growing literature describing personal experience of all kinds of illnesses. Perhaps the best description of progressing MS has been given by Kay Toombs in her deeply moving essay: *Sufficient unto Day. A Life with Multiple Sclerosis*, in S.K.Toombs, D.Barnard, R.A.Carson (eds), *Chronic Illness. >From Experience to Policy*, Indiana University Press 1995.
13. Toulmin, *op cit.* p 240.
14. *Ibid.* p. 243.
15. *Ibid.* 242.
16. W.Wieland, *op. cit.* p. 175.
17. Toulmin, *op. cit.* p. 236.
18. See more about it in Kekes' book, *Moral Wisdom and Good Lives*, *chapt.I.*

Rola monitorowania zwiotczenia w aspekcie fizjologii płytki nerwowo-mięśniowej

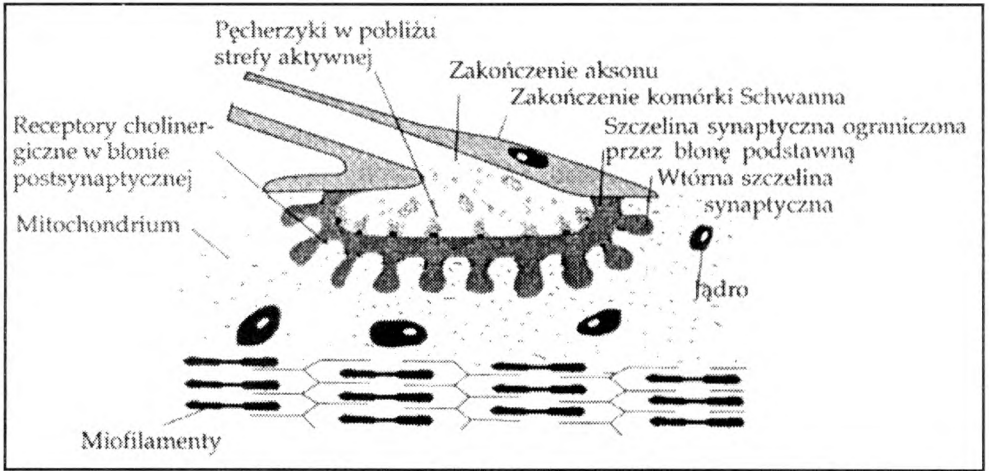
Ryszard Gajdosz

W pracy przedstawiono podstawowe dane, dotyczące fizjologii płytki nerwowo-mięśniowej. Szczególnie podkreślono mechanizmy neurohormonalne, odpowiadające za realizację przewodnictwa impulsu nerwowego. Podkreślono aspekt praktyczny monitorowania zwiotczenia podczas długotrwałych operacji chirurgicznych, z zastosowaniem nowoczesnych środków zwiotczających. Przedstawiono ponadto prostą aparaturę anestetyczną do kontroli zwiotczenia mięśni poprzecznie prążkowanych.

Mięśnie szkieletowe pobudzane są poprzez impulsy nerwowe, docierające do nich przez ośrodkowe włókna nerwowe. Włókna te są aksonami neuronów jąder ruchowych w przednich rogach rdzenia kręgowego lub też przednich neuronów jąder ruchowych nerwów czaszkowych. Przekazywanie pobudzenia z włókna nerwowego na komórkę mięśniową odbywa się w płytce końcowej motorycznej. Włókna nerwowe ruchowe tracą w pobliżu swego zakończenia w mięśniu osłonkę mielinową, zachowując jedynie aksolemmę. Włókno to dzieli się na liczne gałązki, z których każda unerwia jedną komórkę mięśniową. Gałązki te układają się wzdłuż długiej osi unerwianych przez siebie komórek nerwowych w pobliżu połowy ich długości. W okolicy zakończenia włókna nerwowego sarkolema tworzy fałdy, które częściowo obejmują zakończenie aksonu [1],

W ten sposób zakończenie aksonu i komórka mięśniowa tworzy czynnościowe złącze, które nazywa się synapą. W synapsie wyróżnia się trzy zasadnicze składowe, a mianowicie: błonę presynaptyczną, błonę postsynaptyczną (pofałdowana sarkolema) i szczelinę synaptyczną, umiejscowioną pomiędzy tymi błonami. Szerokość szczeliny synaptycznej wynosi około 18-20 nm. Szczelina synaptyczna zamknięta jest po bokach przez lemocyty [1],

Z charakteru płytki motorycznej wynika, że nie istnieje żadna ciągłość pomiędzy zakończeniem włókna nerwowego a komórką mięśniową. Stan czynny musi być zatem w jakiś sposób przekazywany poprzez szczelinę synaptyczną. Przekazywanie to odbywa się w następujący sposób: impuls stanu czynnego, docierający do zakończenia włókna ruchowego, powoduje wydzielanie z błony pre-



Rycina 1

Złącze nerwowe mięśniowe. Na podstawie Browman W.C. i wsp. Prejunctional and postjunctional effect of rocuronium. [W:] „Clinical Experiences with Norcuron” Agoston S. i wsp. Excerpta Medica. CCP series II, 1983, 26-32.

synaptycznej acetylocholino (ACh). ACh dyfunduje zaś poprzez szczelinę synaptyczną do błony postsynaptycznej i wiąże się z czynniki chemicznymi, znajdującymi się na jej powierzchni. Czynniki te nazwano receptorami komórkowymi, w tym zaś przypadku dla ACh są to receptory cholinergiczne. Reakcja wiązania ACh z jej odpowiednimi receptorami wywołuje zmiany strukturalne w błonie postsynaptycznej, w wyniku których przepuszczalność dla jej jonów K^+ i Na^+ znacznie wzrasta. W wyniku tego procesu powstają prądy jonowe, które powodują depolaryzację błony postsynaptycznej, czyli postsynaptyczny potencjał pobudzający lub potencjał płytki końcowej (EPP - end plate potential). Potencjał ten także powoduje przepływ prądu pomiędzy błoną postsynaptyczną, a przylegającymi częściami sarkolemy. Prąd ten częściowo depolaryzuje sarkolemę wokół płytki motorycznej. Jeżeli depolaryzacja przekroczy potencjał progowy, następuje aktywacja kanału szybkiego przepływu jonów sodowych i pobudzenie komórki mięśniowej, przewodzone w obydwie strony wzdłuż całej długości. Przewodzony potencjał czynnościowy uruchamia ogniwo sprzężenia elektromechanicznego, zatem w odpowiedzi na impuls nerwowy pojawia się w końcu skurcz mechanicz-

ny. Wydzielana na końcu aksonu ACh zostaje następnie rozłożona przez zlokalizowany w błonie presynaptycznej, jak i postsynaptycznej, enzym cholinesterazę (AChE). Całość opisanych powyżej procesów nazywa się przekąźnictwem nerwowo-mięśniowym, zaś ACh nazywa się przekąźnikiem nerwowo-mięśniowym [1].

Nerw motoryczny łączy się z włóknem mięśniowym za pośrednictwem swojej płytki końcowej, zawierającej cząsteczki ACh jako neurotransmitera.

ACh zdeponowana jest w pęcherzykach w postaci gotowej do uwolnienia. Uwolnienie ACh następuje w odpowiedzi na stymulację, nerwu ruchowego. Płytko nerwowa końcowa (presynaptyczna) znajduje się dokładnie naprzeciwko odpowiedniego fragmentu błony mięśniowej (postsynaptycznej), która zawiera receptory wrażliwe na ACh, są to receptory cholinergiczne. W przypadku gdy 20-80% tychże receptorów zostaje zajęte przez cząsteczki leku blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe pojawiają się klinicznie zauważalne objawy zwiótczenia.

Synapsa nerwowo-mięśniowa jest strukturą, która niezwykle precyzyjnie utrzymuje w stanie dynamicznej równowagi liczne jony i enzymy. Także cząsteczki neurotransmitera,

oraz receptory cholinergiczne znajdują się w ciągłym procesie powstawania i destrukcji co powoduje stan fizjologicznej równowagi. Istnieje wiele czynników i leków zaburzających ten układ równowagi, w tym miejscu właśnie działają środki zwiotczające wykorzystywane w anestezji ogólnej złożonej [2].

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe działają poprzez wiązanie się z receptorami cholinergicznymi w złączu nerwowo-mięśniowym. Punktem uchwytu tych leków są zarówno receptory post- i presynaptyczne. Receptory postsynaptyczne odpowiadają za pobudzenie włókien mięśniowych do skurczu, są zatem głównym miejscem działania środków zwiotczających. Receptory postsynaptyczne uczestniczą w stymulacji komórek mięśniowych i biorą udział w procesie utrzymywania napięcia mięśniowego. Efekt zwiotczający, uzyskiwany dzięki podaży środków przerywających przewodnictwo nerwowo-mięśniowe jest efektem ich działania zarówno na receptory pre- i postsynaptyczne płytki ruchowej [2].

W zależności od mechanizmu z receptorami postsynaptycznymi płytki motorycznej, leki zwiotczające dzieli się na dwie grupy: depolaryzujące i niedepolaryzujące. Środki depolaryzujące są agonistami receptorów cholinergicznymi, a zwiotczenie przez nie wywołane poprzedza silna stymulacja płytek motorycznych, powodująca uogólnione drżenia pęczkowe mięśni poprzeczne prądkowanych. Stanowią one przyczynę bólów mięśniowych w okresie okołoperacyjnym, uraz nagłego - często niebezpiecznego - wzrostu potasu w surowicy krwi. Niedepolaryzujące środki zwiotczające współzawodniczą z ACh o receptory w obrębie płytki końcowej (działanie kompetycyjne). Nie posiadają one aktywności wewnętrznej, a w związku z tym nie wywołują drżeń pęczkowych. Obecnie jedynym stosowanym lekiem depolaryzującym jest sukcyntylocholina. Posiada ona określone, ale nie liczne już zalety w dobie nowoczesnych leków niedepolaryzujących. Uzyskanie i podtrzymywanie zwiotczenia za pomocą sukcyntylocholiny uważa się aktualnie za metodę

nienowoczesną, wręcz przestarzałą. Obecne trendy sugerują, wycofywanie się z rutynowego stosowania sukcyntylocholiny do intubacji na korzyść nowych leków z grupy niedepolaryzujących (np. rokuronium). Umożliwia to przeprowadzenie atraumatycznej intubacji w czasie podobnym jak w przypadku sukcyntylocholiny i podtrzymanie zwiotczenia przy użyciu tego samego środka. Dzięki temu można uniknąć objawów ubocznych związanych ze stosowaniem sukcyntylocholiny, jak również potencjalnych interakcji pomiędzy lekiem depolaryzującym i niedepolaryzującym [2, 5].

W czasie znieczulenia ogólnego złożonego istotnym elementem bezpieczeństwa chorego jest obserwacja narastania, trwania i ustępowania zwiotczenia mięśni. Obecnie istnieją trzy sposoby oceny zwiotczenia i powrotu wydolności mięśniowej po zaprzestaniu podaży leków zwiotczających. Pierwszy polega na obserwacji objawów klinicznych świadczących o trwaniu bądź ustępowaniu blokady mięśniowej. Sposób ten jest przydatny w aspekcie ustępowania zwiotczenia i wymaga współpracy z chorym, dlatego jest on możliwy do przeprowadzenia po wybudzeniu chorego z anestezji. Kryteria kliniczne tego sposobu to: zdolność do unoszenia głowy, kończyn, generowanie odpowiedniej siły wdechowej (spirometria), wydolny kaszel, połykanie, siła uścisku dłoni itp. Drugi sposób wymaga użycia stymulatora nerwów obwodowych, przy czym chory może być w tym czasie pod wpływem znieczulenia. Stopień blokady nerwowo-mięśniowej monitoruje się stosując drażnienie bodźcem poczwórnym (train-of-four, TOF), pojedynczym (twitch) tężcowym lub stymulacją podwójną salwą (DRS). Najbardziej precyzyjny test z użyciem neurostymulatora to wyznaczenie współczynnika TOF. Aby stwierdzić, że powrót przewodnictwa nerwowo-mięśniowego jest wystarczająco bezpieczny, musi on wynieść co najmniej 0,9. Oznaczać to będzie, że nastąpi powrót i stabilizacja wydolnej czynności oddechowej, oraz że możliwa jest ekstubacja i transport operowanego chorego poza blok operacyjny. Trzecim sposobem oceny zwiotczenia jest stoso-

wanie monitorów przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, które umożliwiają dokładny pomiar powrotu przewodnictwa. Sposób ten dość bezpośrednio wynika ze sposobu drugiego i jest istotnym krokiem naprzód, jeżeli chodzi o zwiększenie bezpieczeństwa chorych, u których stosuje się leki zwiotczające. Monitory zwiotczenia, takie jak TOF-Guard lub TOF-Watch, dostarczają obiektywnych danych, określających nasilenie blokady mięśniowej na podstawie pomiaru przyspieszenia, jakie nadawane jest kciukowi przez kurczący się pod wpływem stymulacji mięśni (akcelerografia) [1, 2, 3, 4],

Monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego powinno mieć miejsce podczas procedur wymagających głębokiego zwiotczenia mięśni przy użyciu leków zwiotczających. Po operacji chirurgicznej wskazane jest kontynuowanie monitorowania aż do czasu ustąpienia klinicznych objawów zwiotczenia mięśni. Niekiedy oznacza to konieczność prowadzenia tego monitorowania jeszcze po przewiezieniu chorego do sali wybudzeń lub do OIT. Znajomość głębokości zwiotczenia jest wymagana również w stosunku do chorych leczonych w OIT, którzy otrzymują leki zwiotczające w celu ułatwienia wentylacji kontrolowanej. Takie monitorowanie u chorych z OIT umożliwia uniknięcie przedawkowania leków zwiotczających, oraz zapobieżenie tachyfilaksji [2],

Monitorowanie przewodnictwa powinno się prowadzić podczas całego zabiegu operacyjnego, kiedy konieczne jest zwiotczenie mięśni, zaś nasilenie blokady ma istotne znaczenie dla powodzenia operacji i wygody chirurga. Podobnie jest z ustępowaniem klinicznych objawów zwiotczenia. Przed zakończeniem znieczulenia obowiązkiem anestezjologa jest upewnić się, że nastąpiło wystarczające i klinicznie pewne odwrócenie niewydol-

ności mięśniowej. Jediną metodą nie wymagającą współpracy chorego jest ocena przewodnictwa nerwowo-mięśniowego przy użyciu stymulatora nerwów obwodowych (jak to opisano powyżej). Po wybudzeniu pacjenta należy ponownie ocenić dekuraryzację, sprawdzając kliniczne kryteria powrotu siły mięśniowej [2],

Poznanie fizjologii płytki nerwowo-mięśniowej umożliwiło skonstruowanie prostych leków, przerywających przewodnictwo w jej obrębie, zaś dalszy postęp (którego jesteśmy świadkami) umożliwił syntezę leków zwiotczających nowej generacji. Te właśnie leki umożliwiają bezpieczne przeprowadzenie nawet najdłuższych i najtrudniejszych operacji, są więc współtwórcą nowoczesnej chirurgii. Rozwój nowoczesnej medycyny zabiegowej datuje się od wprowadzenia do kliniki d-tubokuraryny, a obecne - jak się wydaje - super nowoczesne leki zwiotczające są kontynuowaniem wysiłków lekarzy i chemików, którzy po raz pierwszy zastosowali kurarę. Polska - za sprawą *Pokrzywnickiego* - w tej dziedzinie także ma swój symboliczny, ale jakże ważny wkład [6].

Piśmiennictwo:

1. **Traczyk W., Trzebski A.:** Fizjologia czciowicka z elementami fizjologii klinicznej. PZWL Warszawa 1990.
2. **Crul J.F.:** Środki zwiotczające i monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Pytania i odpowiedzi. Alfa-medica press. Bielsko Biala. 1999.
3. **Ali H.H.:** Monitoring neuromuscular function. Semin. Anesth. 1989, 8, 158.
4. **Bready L.L., Smith B.B.:** Decision making in anesthesiology. Mosby-Year Book. USA. 1992.
5. **Cramstad L., Lillaas P.:** Neuromuscular blocking effects of atracurium, vecuronium and pancuronium during bolus and infusion administration. Br. J. Anaesth., 1985, 57,1052.
6. **Pokrzywnicki S.:** O stosowaniu kurary do znieczulenia na podstawie własnego doświadczenia (75 przypadków). Polish Medical Weekly, 1949, Vol. IV, Nr 21, 634.

Zaburzenia autonomiczne w chorobie Parkinsona

Jolanta Majka, S.J. Konturek, T. Róg, A. Szczudlik

Obecność różnych objawów świadczących o nieprawidłowym funkcjonowaniu układu autonomicznego jest dobrze znanym aspektem choroby Parkinsona (PD). Objawy dysautonomii w tej chorobie najczęściej nie są zbyt nasilone i zwykle pojawiają się w późniejszych okresach choroby. Zaburzenia funkcjonowania układu autonomicznego u PD chorych są przedmiotem wielu badań, podczas których przeprowadza się obiektywne testy oceniające funkcjonowanie układu parasympatycznego i sympatycznego. Wyniki uzyskiwane przez liczne grupy badaczy są często zróżnicowane i niejednoznaczne. Celem pracy jest przegląd aktualnych poglądów dotyczących patogenetycznych u PD chorych objawów wegetatywnych w zakresie funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego, pokarmowego oraz moczowo-płciowego. Omówiono również patofizjologiczny aspekt obserwowanych u PD chorych zaburzeń odruchów źrenicznych oraz zaburzeń reakcji termoregulacyjnych. Przedstawiono również najczęściej stwierdzane zaburzenia aktywności wydzielniczej gruczołów egzokrynnych.

Wstęp

James Parkinson w 1817 roku jako pierwszy opisał drżączkę porażną [7]. Autor ten obserwował sześciu chorych przez okres 5 do 12 lat. Stwierdził, że pierwsze objawy choroby, rozpoczynały się zwykle pomiędzy 50 a 60 rokiem życia. U każdego chorego obecne było drżenie palców dłoni, początkowo jedno, a później obustronne, u każdego też stwierdzał osłabienie siły mięśni w czasie ruchu czynnego. Podstawowe objawy opisane przez Parkinsona to zaburzenia postawy z pochyleniem sylwetki do przodu, chód drobnymi krokami z tendencją do przyspieszania kroku i upadków oraz dyzartia. Parkinson uważał, że jest to choroba postępująca i w konsekwencji prowadząca do inwalidz-

stwa. Jako pierwszy opisał on również u pacjentów, których obserwował objawy, świadczące o zaburzonym funkcjonowaniu układu autonomicznego takie jak: zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, nieprawidłowości w oddawaniu moczu czy ślinotok.

Obecność różnych objawów, świadczących o nieprawidłowym funkcjonowaniu układu autonomicznego jest dobrze poznanym aspektem choroby Parkinsona. Objawy dysautonomii w tej chorobie zwykle nie są zbyt nasilone i pojawiają się w późniejszych okresach choroby [2]. Najczęściej stwierdza się: hipotonię ortostatyczną, zaburzenia rytmu serca, trudności w połykaniu, ślinotok, zaparcia, zaburzenia motoryki mięśni gładkich żreń, dróg moczowych, zaburzenia funkcji seksu-

alnych oraz wydzielania potu [2]. Przypuszcza się, że objawy dysautonomii u chorych na chorobę Parkinsona (PD chorych) powstają w skutek uszkodzenia różnych ośrodków w mózgu takich jak: podwzgórze, twór siatkowaty, miejsce sinawe czy jądra grzbietowe nerwu błędnego, w których stwierdza się ciałka Lewy'ego - patomorfologiczny marker choroby Parkinsona [3]. Obecność ciałek Lewy'ego stwierdzono również w zwojach przed i przykręgowych [4, 5].

Zaburzenia układu autonomicznego u PD chorych są przedmiotem licznych badań, podczas których przeprowadza się obiektywne testy, oceniające funkcjonowanie układu parasympatycznego (zmiany rytmu serca podczas pionizacji, wykonywania głębokich oddechów czy próby Valsalvy) i sympatycznego (zmiany ciśnienia tętniczego krwi podczas pionizacji lub izometrycznego skurczu mięśni dłoni w teście „zaciskania pięści”) [6, 7, 8].

Wielu badaczy stara się wyjaśnić związek pomiędzy nasileniem głównych, klinicznych objawów choroby Parkinsona a stopniem zaawansowania zaburzeń układu autonomicznego w tej chorobie. Próbuje się również ustalić wzajemne relacje pomiędzy nasileniem i rodzajem występujących zaburzeń autonomicznych a czasem trwania choroby, stosowanym leczeniem, wiekiem i płcią pacjentów, jednakże uzyskiwane przez liczne grupy badaczy wyniki są zróżnicowane i niejednoznaczne.

Hipotonia ortostatyczna

Hipotonia ortostatyczna jest jednym z objawów niewydolności mechanizmów homeostatycznych odpowiedzialnych za kontrolę ciśnienia krwi, którego częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem pacjentów [9] oraz który jest często obserwowany u PD chorych [10].

Barbeau i wsp. jako pierwsi, w 1969 roku wykazali w swoich badaniach, iż wartość średniego ciśnienia krwi u PD chorych jest zwykle niższa niż średnie wartości ciśnienia krwi u zdrowych ludzi w tej samej grupie wiekowej oraz, że u PD chorych obserwuje się zmniejszenie uwalniania reniny. Ci sami autorzy zaobserwowali również występowanie hipotonii ortostatycznej u tych chorych

[11,12]. Podobnie Brevetti i wsp. dokonując całodobowego pomiaru ciśnienia krwi przy użyciu śród tętniczych czujników wykazali, że u PD chorych wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi są znacznie mniejsze w porównaniu z wartościami kontrolnymi uzyskanymi od osób zdrowych w tej samej grupie wiekowej i przy zachowaniu prawidłowego dobowego profilu zmian ciśnień. Badania zostały przeprowadzone u PD chorych, u których nie stwierdzano nieprawidłowości podczas przeprowadzania testów sprawdzających funkcje układu autonomicznego [13]. Jednakże ciągle śród tętniczy pomiar ciśnienia krwi u PD chorych, u których stwierdzano znaczne zaburzenia w funkcjonowaniu układu autonomicznego, wykazał odwrócenie prawidłowego dobowego profilu zmian ciśnień. U tych chorych ciśnienie tętnicze osiągało najwyższe wartości w godzinach nocnych, a najniższe w godzinach porannych [14, 15]. Natomiast Gross i wsp. obserwowali prawidłowe średnie wartości ciśnienia krwi u PD chorych w pozycji leżącej, lecz znamienne większe zmniejszenie średniej wartości ciśnienia krwi przy zmianie pozycji z leżącej na stojącą w tej grupie chorych w porównaniu ze średnimi wartościami ciśnienia krwi w grupie ludzi zdrowych, w tym samym przedziale wiekowym [10]. Zmiany wartości ciśnienia krwi podczas wykonywania próby Valsalvy w grupie PD chorych pozostawały prawidłowe. Autorzy konkludowali, że hipotonia ortostatyczna najprawdopodobniej jest spowodowana uszkodzeniem zlokalizowanym w ośrodkowym układzie nerwowym, powyżej poziomu rdzenia przedłużonego [10].

Interesujące wydają się być spostrzeżenia Lewy'ego i wsp., którzy porównali i skorelowali w swoich badaniach zmiany wartości ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca u PD chorych spowodowane samodzielną pionizacją lub bierną pionizacją wykonywaną przed oraz po posiłku [16]. Bierna pionizacja PD chorych powodowała bardziej nasilone zmiany hipodensyjne niż aktywna pionizacja, gdyż podczas aktywnej pionizacji kurczące się mięśnie kończyn dolnych przyczyniały się do zwiększonego powrotu żylnego [17]. Zarów-

no w testach biernych jak i aktywnych, ortostatyczne zmniejszenie wartości ciśnienia krwi u PD chorych było zawsze większe niż u osób zdrowych, a zaburzenia funkcjonowania układu autonomicznego były najprawdopodobniej głównym czynnikiem odpowiedzialnym za występowanie tego zjawiska. Autorzy podejrzewali również wpływ L-Dopy na procesy adaptacyjne, regulujące ciśnienie krwi podczas pionizacji, lecz w badaniach innych autorów odstawienie preparatów L-Dopy u PD chorych na 3 dni pozostawało bez wpływu na ortostatyczne zmiany ciśnienia krwi [18, 19].

Kontrola hemodynamiki ortostatycznej wydaje się być bardziej efektywna po, niż przed posiłkiem. Prawdopodobnie aktywacja układu sympatycznego w okresie poposiłkowym powodowana gromadzeniem krwi w obszarze krążenia trzewiowego wzmacnia również napięcie ściany naczyń krwionośnych kończyn dolnych, i w konsekwencji powoduje zmniejszenie zalegania krwi w kończynach dolnych powodowane pionizacją [18]. Jednakże inni autorzy nie wykazują wpływu spożycia posiłku na ortostatyczne reakcje hemodynamiczne u PD chorych [20].

Objawem świadczącym o nieprawidłowo funkcjonujących mechanizmach homeostacyjnych, regulujących wartości ciśnienia tętniczego krwi jest również nadmierny wzrost wartości skurczowego ciśnienia krwi u PD chorych w odpowiedzi na pionizację. Wzmocnienie reakcji kompensacyjnej może być tłumaczone α -adrenergiczną nadwrażliwością powodowaną denerwacją, która została opisana u PD chorych [21].

Hipotonia ortostatyczna jest częstym objawem występującym w schorzeniach neurologicznych o patogenezie degeneracyjnej [22]. Chorobie Parkinsona często towarzyszą zaburzenia regulacji ciśnienia krwi oraz częstości akcji serca [23]. Badania przeprowadzone przez Senarda i wsp. wykazały, że jedną z przyczyn hipotonii ortostatycznej u PD chorych może być niska wartość stężenia nora-drenaliny (NA) w osoczu osób chorych, podczas gdy stężenie adrenaliny (A) pozostaje prawidłowe [21]. Zmiana pozycji ciała podczas pionizacji nie powodowała istotnego sta-

tystycznie wzrostu stężenia katecholamin w osoczu u tych chorych, co wskazuje na zaburzoną regulację aktywności nerwów sympatycznych. Powodować by to miało z kolei nieprawidłową regulację ciśnienia krwi podczas pionizacji. Autorzy ci również wykazali, że podanie NA w infuzji dożylniej PD chorym, u których stwierdzono niskie wartości stężeń NA w osoczu, powodowało nasilenie odpowiedzi hipertensyjnej. U pacjentów tych autorzy stwierdzili również zwiększoną liczbę α_2 receptorów płytek krwi, których ilość dobrze koreluje z liczbą α_2 receptorów naczyń krwionośnych, co wskazuje na zwiększoną liczbę α adrenoreceptorów u PD chorych z towarzyszącą hipotonią ortostatyczną. Może to być przyczyną zaburzeń regulacji ciśnienia krwi u tych chorych. Wykazano również, iż zastosowanie L-Dopy lub bromokryptyny powoduje zmniejszenie liczby α_2 receptorów u PD chorych [24]. Senard w swojej pracy sugeruje istnienie wzajemnych korelacji pomiędzy niskimi stężeniami NA w osoczu a zwiększeniem liczby α_2 receptorów u PD chorych z hipotonią ortostatyczną, a stałe niskie stężenie NA w osoczu miałyby być przyczyną zjawiska „up-regulacji” α_2 receptorów. Badania te również dowiodły, że hipotonia ortostatyczna towarzysząca chorobom neurodegeneracyjnym jest powodowana nie tylko uszkodzeniem struktur centralnych, ale również obwodowej części układu sympatycznego.

Jednakże więcej informacji można uzyskać badając zmiany stężeń NA w osoczu podczas aktywacji fizjologicznej lub farmakologicznej. Johimbina jest antagonistą α_2 receptorów adrenergicznych, zlokalizowanych na presynaptycznych zakończeniach włókien sympatycznych i jej zastosowanie powoduje zwiększenie stężenia katecholamin w osoczu zwierząt i ludzi [25,26, 27, 28]. U PD chorych z hipotonią ortostatyczną zastosowanie johimbiny powodowało znamienny wzrost stężenia NA w osoczu, jednakże były to wartości niewielkie w porównaniu z tymi uzyskanymi od PD chorych bez hipotonii ortostatycznej lub od osób zdrowych, co najprawdopodobniej jest spowodowane zarówno uszkodzeniem w ośrodkach centralnych jak i w obwo-

dowej części układu sympatycznego [29],

Z kolei Goldstein i wsp. badali poziom radioaktywności 6-[¹⁸F]fluorodopaminy podawanej dożylnie i następnie uwalnianej przez pozazwojowe zakończenia sympatyczne u PD chorych, u których stwierdzono hipotonię ortostatyczną. Autorzy oceniali poziom radioaktywności w *myocardium* na podstawie zdjęć uzyskiwanych w pozytonowo-emisyjnej tomografii (PET). Stwierdzali oni brak uwalniania podanej substancji w sercu i przypuszczali, iż hipotonia ortostatyczna u PD chorych jest spowodowana sympatyczną denerwacją mięśnia sercowego [30].

Badania neuropatologiczne dowodzą, że obecność ciałek Lewy'ego i zmniejszenie liczby neuronów stwierdza się w wielu ośrodkach układu autonomicznego, między innymi w jądrze pośrednio-bocznym rdzenia kręgowego, w rdzeniu nadnerczy oraz w komórkach zwojowych układu autonomicznego [31, 32]. Wspomniany już Senard i wsp. w pracy opublikowanej w 1990 roku [21] wykazał, iż stężenie NA w osoczu pobranym od PD pacjentów w warunkach spoczynku, u których stwierdza się hipotonię ortostatyczną utrzymuje się na bardzo niskim poziomie w porównaniu z wartościami uzyskanymi od PD chorych, u których nie stwierdzano hipotonii ortostatycznej lub w grupach kontrolnych. Inni autorzy obserwują w swoich badaniach również zmniejszenie zawartości amin katecholowych oraz kotransmiterów i modulatorów takich jak: enkefalina metioninowa, neuropeptyd Y, substancja P oraz wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP) w tkance rdzenia nadnerczy pobranej od PD chorych podczas zabiegów chirurgicznych lub podczas sekcji [33, 34, 35]. Neuropeptydy te są uwalniane wspólnie z głównymi neuroprzekaznikami - katecholaminami - i wspomagają ich naczynioruchowe, pobudzające wydzielanie, troficzne i metaboliczne działanie.

Zaburzenia zmienności czasowej odstępu R-R w EKG

Prosty przyłóżkowy test pomiaru zmienności czasowej odstępu R-R w badaniu elektrokardiograficznym wydaje się być czułym

i specyficznym parametrem, świadczącym o zaburzeniu funkcjonowania układu autonomicznego. U PD chorych ze stwierdzoną dysfunkcją układu autonomicznego zwykle obserwuje się zmienność czasową odstępu R-R mniejszą niż 3 mm, przy zachowaniu standardowej prędkości przesuwu taśmy [36],

Również Machio w swoich badaniach wykazał, że w porównaniu ze zdrową populacją, u PD chorych stwierdza się skrócenie odstępu R-R w badaniu EKG. Autor zbadał również wpływ preparatów L-Dopy i leków antycholinergicznym na zmienność czasową odstępu R-R w EKG i wykazał, że podane leki nie mają na nią wpływu [37]. Wydaje się również, że zmniejszenie różnic czasowych pomiędzy kolejnymi odstępami R-R w EKG u PD chorych podczas próby Valsalvy, głębokiego oddychania oraz podczas pionizacji może być również uważane za wyznacznik zaburzonego funkcjonowania, przede wszystkim parasympatycznej części układu autonomicznego, kontrolującego akcję serca [38]. Zmiany degeneracyjne w obrębie jądra grzbietowego nerwu błędnego uważa się za przyczynę zmniejszenia różnic czasowych odstępu R-R w EKG u PD chorych [39],

Hipotonia poposiłkowa

Spżycie pokarmu nie powoduje obniżenia wartości systemowego ciśnienia krwi u osób zdrowych, jednakże może być przyczyną hipotonii u osób z różnymi zaburzeniami funkcjonowania układu autonomicznego [40]. U osób zdrowych spżycie pokarmu powoduje wzmożenie aktywności sympatycznej i wówczas za pośrednictwem mechanizmów neurohormonalnych średnia wartość ciśnienia krwi nie zmienia się, mimo znacznego rozszerzenia trze wio wego łoży ska naczyniowego [41].

U PD chorych, u których stwierdza się zaburzenia funkcji autonomicznych, przyjęcie pokarmu może powodować znaczne zmniejszenie średniej wartości ciśnienia krwi. Dolegliwość ta po raz pierwszy została opisana przez Seyer-Hansen'a u 65 letniego mężczyzny chorego na chorobę Parkinsona, u którego występowały nasilone zawroty głowy oraz zaburzenia widzenia w trakcie niemal

każdego posiłku. Hipotonia u tego pacjenta występowała również po doustnym podaniu glukozy [42].

Poposiłkowa hipotonia stwierdzana u PD chorych może być konsekwencją zmniejszenia obwodowej puli dopaminy, co z kolei ma powodować zwiększenie wrażliwości receptorów dopaminergicznych. Powoduje to nadmierne rozszerzenie trzewiowego łożyska naczyniowego w okresie poposiłkowym, które jest przyczyną hipotonii popokarmowej u PD chorych. Hipoteza ta oparta jest na wynikach badań dobowego wydalania dopaminy w moczu u PD chorych z nasilonymi objawami hipotonii poposiłkowej [43]. Zgodnie uważa się, że obniżenie wartości ciśnienia krwi występujące w okresie poposiłkowym jest spowodowane dysfunkcją układu autonomicznego. Sugeruje się, iż patomechanizm tego objawu polega na zwiększeniu gromadzenia krwi w obrębie krążenia trzewiowego, które jest niewystarczająco kompensowane przez wzrost wyrzutu sercowego i oporu obwodowego [41]. Nieprawidłowa kontrola ciśnienia krwi pociąga za sobą zmniejszenie mózgowego przepływu krwi, co z kolei może nasilać trudności w utrzymaniu równowagi i postawy ciała oraz zwiększać i tak duże ryzyko upadków u tych chorych [44].

U pacjentów nie przyjmujących leków przeciwparkinsonowskich, u których stwierdzano poposiłkową hipotonię Micieli i wsp. obserwowali statystycznie znamienne wyższe średnie dobowe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego krwi [43]. Na podstawie tych obserwacji można przypuszczać, że występowanie hipotonii poposiłkowej u PD chorych może być związane z wysoką wartością ciśnienia krwi w okresach międzyposiłkowych, zmniejszoną podatnością naczyń tętniczych i upośledzeniem odruchu z baroreceptorów naczyniowych u osób z podwyższonymi wartościami ciśnienia krwi [43].

Interesujące wydają się być również badania Hakusui i wsp., którzy przeprowadzili analizę mikroneurograficzną chorych, u których wywoływano poposiłkową hipotonię doustnym podaniem 75 mg glukozy. Autorzy stwierdzili brak aktywności sympatycznych

włókien nerwowych u osób z zaburzeniami funkcjonowania układu autonomicznego w przeciwieństwie do znacznego wzrostu tej aktywności u osób zdrowych [45].

Dysfagia

Często stwierdzanym objawem u PD chorych są trudności w połykaniu. Przeprowadzone badania wykazały, iż wszystkie fazy aktu połykania, począwszy od żucia i formowania kęsa pokarmowego poprzez fazę gardłową, aż do fazy przełykowej są zaburzone u PD chorych. Najczęściej stwierdzanymi zaburzeniami aktu połykania są: nieprawidłowe skurcze mięśni gardła, aspiracja pokarmu w okolicy nagłośni i głośni przy nieprawidłowym ustawieniu i zakresie ruchomości nagłośni, zastój lub wydłużenie czasu pasażu pokarmu w przełyku, przesuwanie pokarmu w kierunku gardła oraz obecność skurczów trzeciorzędowych przełyku. Typowo obserwuje się zaburzenia motoryki dolnego zwieracza przełyku (LES), tzw. otwarty dolny zwieracz przełyku, opóźnione otwieranie LES oraz obecność refluksów żołądkowo-przełykowych [46,47,48,49].

W trakcie prawidłowo przebiegającej fazy gardłowej aktu połykania, kęs pokarmowy skierowywany jest do przełyku, gdyż gardłowe i nosogardłowe odcinki dróg oddechowych są zamykane dzięki skoordynowanym, przebiegającym automatycznie skurczom mięśni. Prawidłowa koordynacja skurczów mięśni podniebienia miękkiego, mięśni gardła, nagłośni i krtani jest uzyskiwana dzięki z góry zaprogramowanemu - w centrum połykowemu - wzorowi pobudzeń nerwowych. Granicę pomiędzy gardłem a przełykiem wyznacza górny zwieracz przełyku, który podobnie jak wszystkie mięśnie gardła jest mięśniem poprzecznie prążkowanym. Można więc spodziewać się, że zaburzenia występujące w chorobie Parkinsona mają również wpływ na funkcje tego mięśnia. Ali i wsp. opisywali - na podstawie przeprowadzonych badań manometrycznych - wzmożenie ciśnienia w obrębie górnego zwieracza przełyku u PD chorych, mimo zachowanej prawidłowej motoryki w tym obszarze rejestrowanej metodą videofluoroskopową [50],

Skurcze mięśni gardła podczas połykania indukują powstawanie pierwotnej fali perystaltycznej w przełyku, natomiast pobudzenie powstałe w zwojach czuciowo-ruchowych ściany przełyku pod wpływem pierwotnej fali perystaltycznej, powodują powstawanie wtórnej fali perystaltycznej. Skoordynowane skurcze mięśniówki przełyku powodują przepchnięcie kęsa pokarmowego przez dolny zwieracz przełyku, który wytwarza strefę podwyższonego ciśnienia, zabezpieczającą przed zarzucaniem treści żołądkowej do przełyku. U PD chorych rozchodzenie się zarówno pierwotnej jak i wtórnej fali perystaltycznej jest często zbyt wolne, nieskoordynowane w czasie i w rezultacie niesprawne [51]. Nieprawidłowości motoryki przełyku mają szeroki zakres, od niewielkiego po zaawansowane zwolnienie fali perystaltycznej, aż do braku aktywności motorycznej [47]. Inni autorzy obserwowali kurcz przełyku [52],

Dolny zwieracz przełyku odpowiedzialny jest za końcową fazę transportu pokarmu do żołądka. Eadie i wsp. opisowali obecność refluku żołądkowego-przełykowego u ponad 30% PD chorych, tj. około trzykrotnie częściej niż w grupie kontrolnej [53]. Autorzy zaobserwowali również częstsze występowanie refluku żołądkowo-przełykowego u chorych z bardziej zaawansowanymi objawami choroby Parkinsona. Może to wskazywać na istnienie korelacji pomiędzy progresją choroby a obecnością zaburzeń połykania [54]. Z kolei Norman i wsp. opisują obecność przepukliny rozworowej u 14,7%, refluku żołądkowo-przełykowego u 50,9% oraz otwarty LES lub opóźnienie opróżniania dystalnej części przełyku z pokarmu [55].

Mimo to, że obecność zaburzeń połykania w chorobie Parkinsona nie podlega wątpliwości nie osiągnięto jednolitego poglądu wyjaśniającego ich patogenezę. Niektóre z obserwowanych zaburzeń połykania w chorobie Parkinsona, występują również u ludzi w podeszłym wieku. Tracy, Robbins i Shaker przeprowadzili badania motoryki gardła i przełyku u ludzi w różnym wieku. U osób starszych obserwowano częstsze krztuszenie się spowodowane skierowywaniem cząstek

pokarmowych w kierunku krtani, zaburzona aktywność motoryczną przełyku z obecnością skurczów trzeciorzędowych oraz opóźnione opróżnianie przełyku z pokarmu [56, 57, 58]. Wymienione zaburzenia połykania stwierdzone były tylko u około 5% populacji osób starszych.

Faza ustna i gardłowa aktu połykania jest aktem dowolnym. Zaburzenia motoryki występujące w tych dwóch fazach mogą więc być tłumaczone, podobnie jak i zaburzenia ruchowe innych mięśni poprzecznie prążkowanych, obecnością zmian degeneracyjnych w jądrach podstawy. Obecność ciałek Lewy'ego, neuropatologicznego markera choroby Parkinsona, stwierdzono również w obrębie motorycznego jądra grzbietowego nerwu błędnego, jądrach aktywnego systemu siatkowatego pnia mózgu oraz w komórkach zwojowych przełyku [59-61]. Przypuszcza się więc, że również te obszary jądrowe mogą być w pewnym zakresie odpowiedzialne za zaburzenia motoryki gardła i przełyku. Jednakże u PD chorych nie stwierdzono obecności ciałek Lewy'ego w jądrze dwuznacznym, a więc w jądrze motorycznym rdzenia przedłużonego, które kieruje prawidłowym przebiegiem procesu połykania [62]. Dlatego też przypuszcza się, że obecność ciałek Lewy'ego i zmian degeneracyjnych w jądrze grzbietowym nerwu błędnego - biorącym udział w modulowaniu skurczów LES i mięśnia gładkiego przełyku - może być odpowiedzialne za zaburzenia motoryki zarówno przełyku jak i LES.

Główne objawy choroby Parkinsona są spowodowane niedoborem dopaminy w jądrach podstawy mózgu. Rola dopaminy w zaburzeniach połykania nie jest jeszcze do końca wyjaśniona. Dopamina może zarówno hamować jak i wzmacniać przebieg procesu połykania, w zależności od zastosowanych warunków eksperymentalnych [63-64]. W doświadczeniach przeprowadzonych na zwierzętach, podanie dopaminy bezpośrednio w okolicy jądra grzbietowego nerwu błędnego powodowało zahamowanie połykania [65]. Jednakże podskórne podanie apomorfiny, agonisty receptora dopaminergicznego, powodowało poprawę zaburzonej motoryki przełyku u PD chorych [66].

Dysfagia i zaburzenia motoryki mięśni gardła i przełyku były również obserwowane w przypadku polekowego zespołu parkinsonowskiego, który nie był zależny od niedoboru dopaminy, lecz od zaburzonej aktywności receptora dopamnergicznego D₂ w prążkowie [67-68]. Zastosowanie L-Dopy w leczeniu choroby Parkinsona powoduje zmniejszenie nasilenia objawów, lecz pozostaje bez terapeutycznego wpływu na zaburzenia połykania wynikające z nieprawidłowej aktywności motorycznej przełyku. L-Dopa powoduje jedynie poprawę motoryki mięśni gardła i języka [69].

Nie umniejszając roli dopaminy w patogenie dysfagii u PD chorych przypuszcza się, że zaburzenia motoryki mięśni gardła i przełyku mogą być również powodowane zmianami w obrębie szlaków wstępujących i zstępujących rozpoczynających się w jądrach podstawy. Neuronalne połączenia wstępujące przechodzące przez jądra brzuszne wzgórza do dodatkowych obszarów kory ruchowej, drogi zstępujące przechodzące przez część siatkowatą istoty czarnej do dolnych obszarów pnia mózgu (jądra konarowo-mostowego) mogą mieć również wpływ na procesy połykania [70-72]. U PD chorych w jądrze konarowo-mostowym, które jest jądrem wysyłającym projekcje do jąder nerwu trójdzielnego i podjęzykowego oraz posiadającym połączenie z jądrem pasma samotnego stwierdzono zaawansowane zmiany zwyrodnieniowe [73]. Morgan opisał również szlaki łączące ciało prążkowane (galkę bładą) z jądrem dwuznacznym [74]. Przypuszcza się, że drogi eferentne wychodzące z jąder podstawy mogą być szlakami łączącymi struktury, których uszkodzenie, przynajmniej częściowo, może być odpowiedzialne za występowanie zaburzeń motoryki zarówno mięśni jamy ustnej, gardła jak i przełyku, a będących przyczyną dysfagii u PD chorych [74].

Zaburzenia aktywności motorycznej żołądka

Innym objawem świadczącym o zaburzeniu kontrolnego działania układu autonomicz-

negu u PD chorych jest zmniejszenie podstawowego napięcia błony mięśniowej żołądka oraz zaburzona aktywność motoryczna żołądka [75-76]. Badania scyntygraficzne przeprowadzone przez Djaldetti i wsp. wykazały obecność zaburzeń motorycznych żołądka u około 70% PD chorych, przede wszystkim u pacjentów ze zmienną odpowiedzią kliniczną na L-Dopę [77]. Wyniki te pozostają w zgodności z doniesieniami innych autorów, według których opóźnione opróżnianie żołądkowe jest przyczyną braku poprawy klinicznej lub jej opóźnienia po zastosowaniu preparatów L-Dopy [78]. U pacjentów, u których występują fluktuacje stanu klinicznego po przyjęciu L-Dopy o charakterze „delay-on” lub „non-on” stwierdza się również dłuższy czas zalegania spożytego pokarmu w żołądku, w porównaniu z PD chorymi, u których tych fluktuacji nie stwierdza się. Na podstawie tych obserwacji postuluje się, że za powstawanie zjawiska „delay-on” lub „non-on” odpowiedzialne są obwodowe mechanizmy farmakokinetyczne związane z opóźnionym opróżnianiem żołądkowym, które z kolei powoduje wydłużenie czasu, zmniejszenie lub brak absorpcji L-Dopy [76].

Przyjmuje się obecność różnych patomechanizmów, które mogą być odpowiedzialne za zmiany motoryki żołądkowej. Opróżnianie żołądkowe jest częściowo kontrolowane przez czynniki o charakterze lokalnym, ale zależy ono również od zwrotnych humoralno-nerwowych sygnałów powstających w dwunastnicy. Opróżnianie żołądkowe jest również kontrolowane przez długie vago-vagalne oraz krótkie odruchy, których pętle neuronalne zamykają się w obrębie splotu trzewnego. Zaburzenia opróżniania żołądkowego mogą być powodowane przez procesy neurodegeneracyjne będące przyczyną choroby Parkinsona. Obecność ciałek Lewy'ego stwierdzono w obrębie komórek zwojowych błony mięśniowej przełyku u PD chorych z objawami dysfagii [60] oraz w żołądku w obrębie zwojów Auerbacha i Meissnera [79]. Na podstawie tych informacji można podejrzewać, że procesy neurodegeneracyjne obecne w chorobie Parkinsona są odpowiedzialne za powstawanie

atonii żołądka, a zmiany znajdujące w jądrze grzbietowym nerwu błędnego mogą być z kolei odpowiedzialne za degenerację w obrębie zwojów śródściennych przewodu pokarmowego [60,79].

Zmniejszenie aktywności motorycznej żołądka u PD chorych może być także tłumaczone działaniem L-Dopy na receptory dopaminergiczne obecne w przewodzie pokarmowym, również w żołądku [80,81]. W śluzówce żołądka L-Dopa może ulegać dekarboksylacji do dopaminy pod wpływem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych. Powstała lokalnie dopamina prawdopodobnie powoduje zmniejszenie aktywności motorycznej żołądka [82]. Ponadto podanie L-Dopy zdrowym ochotnikom prowadzi do zahamowania opróżniania żołądkowego [83]. Zastosowanie L-Dopy powoduje również relaksację dolnego zwieracza przełyku [84].

Nie stwierdzono wzajemnych zależności pomiędzy nasileniem objawów lub czasem trwania choroby Parkinsona oraz obecnością zaburzeń motoryki żołądka [77].

Zaburzenia motoryki jelita grubego

Jednym z objawów zaburzeń funkcjonowania układu autonomicznego występujących u PD chorych są zaparcia. Objaw ten jest często stwierdzany u PD chorych i został po raz pierwszy opisany przez Jamesa Parkinsona w jego oryginalnym eseju dotyczącym drżączki porażnej [1]. W następnych latach wielu autorów wymieniało zaparcia jako dolegliwość często występującą u PD chorych. Prawdopodobnie takie czynniki jak: brak aktywności fizycznej, osłabienie mięśni brzucha oraz wpływ działania leków antycholinergicznym odgrywają rolę w patogenezie patologicznego poszerzenia jelita grubego i zaparc u tych chorych. Ponadto leki z grupy agonistów dopaminy, które działają bezpośrednio na receptory mięśni gładkich, mogą być również czynnikiem wyzwalającym zaparcia [7]. Uważa się również, że bezpośredni udział w powstawaniu zaburzeń funkcjonowania przewodu pokarmowego u PD chorych mogą mieć zmiany powstające w komórkach zwojów jelita grubego. Są to koncentryczne hialinowe wtręty

przypominające ciała Lewy'ego. Podobnie, ciała Lewy'ego obecne w podwzgórzu, w pniu mózgu m. in. w jądrze grzbietowym nerwu błędnego oraz w zwojach sympatycznych mogą być odpowiedzialne za powstawanie zaburzeń motorycznych jelita grubego [7, 85, 86].

Zaparcia u PD pacjentów prawdopodobnie są spowodowane zarówno zaburzeniami pasażu treści jelitowej jak również dysfunkcją mięśni miednicy oraz mięśni zwieraczy odbytu [87]. Manometryczne badania odbytniczo-odbytowe oraz defekograficzne przeprowadzone przez Byme'a i wsp. potwierdziły częste występowanie u PD chorych zaburzeń procesu defekacji oraz funkcjonowania zwieracza odbytu. Natomiast badania manometryczne i elektromiograficzne wykazały obecność paradoksalnych skurczów mięśni łonowo-odbytniczych podczas czynnego wzmaganania napięcia, co było przyczyną funkcjonalnych zaparc [88]. Wewnętrzny zwieracz odbytu unerwiony jest przez grzbietową grupę komórek jądra interomediolateralnego krzyżowego odcinka rdzenia kręgowego. Obecność ciałek Lewy'ego wykryta w tym jądrze świadczy o degeneracji przedzwojowych neuronów parasympatycznych odpowiedzialnych za hamowanie aktywności skurczowej mięśnia zwieracza wewnętrznego podczas defekacji i może być przyczyną zaburzeń motoryki tego mięśnia powodujących zaparcia u PD chorych [89].

Zaburzenia funkcjonowania pęcherza moczowego

Hattori i wsp. przeprowadzili badania neurourologiczne u 80 PD chorych, a najczęściej wykrywanymi przez autorów zaburzeniami pęcherzowymi były: zaleganie moczu w pęcherzu, nieprawidłowo wysokie maksymalne ciśnienie zamknięcia, brak zahamowania obkurczania mięśnia wypieracza moczu i mała objętość pęcherza, nadmierna szybkość wypływu moczu oraz dyssynergia mięśnia wypieracza i zwieracza [90]. Podobnie Singer i wsp. badali występowanie różnych objawów zaburzeń w wydalaniu moczu u PD chorych. Autorzy stwierdzili, że tylko uczucie nagłej potrzeby oddania moczu, częstej potrzeby

oddawania moczu i niekompletnego opróżnienia pęcherza są znamienne częstsze u PD chorych [91].

Badania urodynamiczne wykazały, że uczucie nagłej konieczności oddania moczu u PD chorych spowodowane jest hyperrefleksją mięśnia wypieracza moczu [92-93] oraz, że opóźnienie rozkurczu zwieracza prowadzi do trudności w rozpoczęciu mikcji i wypływu moczu wolnym strumieniem [94]. U PD chorych stwierdzono również słabą lub brak dowolnej kontroli zwieracza, pseudodysynergię (świadome obkurczanie mięśni krocza podczas skurczu mięśnia wypieracza pęcherza moczowego przy próbach zapobiegania wyciekaniu moczu) [93] oraz dysynergię funkcji pęcherza i zwieracza [95]. Zaburzenia wydalania moczu spowodowane hyperrefleksją mięśnia wypieracza moczu, nieprawidłowym rozkurczem zwieracza cewki moczowej i zmniejszeniem objętości pęcherza moczowego były również opisywane przez innych autorów [92,96-97]. Według tych autorów PD chorzy najczęściej skarżą się na konieczność częstego oddawania moczu, któremu towarzyszy uczucie nagłej potrzeby oddania moczu, a dolegliwości te pojawiają się zwykle w późnym okresie choroby.

Oddawanie moczu jest aktem uświadomianym, kontrolowanym przez korowy ośrodek mikcji, z którego wychodzące włókna efferentne oddają również odgałęzienia do jąder wzgórze, jąder podkorowych, jąder tworzącego śródmózgowia i mostu oraz przedniej części robaka mózdzku. Z tego powodu uszkodzenie jąder podkorowych w chorobie Parkinsona może zaburzać ich modyfikujący wpływ na dowolną kontrolę mikcji [98]. Dokładny mechanizm powstawania zaburzeń oddawania moczu u PD chorych nie jest znany. Badania doświadczalne przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że gałka biała i istota czarna wywierają hamujący wpływ na spontaniczną aktywność mięśnia wypieracza moczu, gdyż elektryczna stymulacja jąder podstawy, również istoty czarnej powodowała zahamowanie odruchu mikcji u kotów. Oddawanie moczu jest kontrolowane przez łuk odruchowy zamykający się pomiędzy rdzeniem

kręgowym a pniem mózgu i ponownie rdzeniem kręgowym. Można więc podejrzewać, że istota czarna bierze udział w kontroli rdzeniowo-pniowo-rdzeniowego odruchu mikcji. Drogi tego odruchu przechodzą przez miejsce sinawe i mostowy ośrodek mikcji zlokalizowany w grzbietowo-bocznej części nakrywki mostu [99-100]. Brak hamującego wpływu jąder podkorowych na te ośrodki ma powodować niekontrolowane skurcze pęcherza moczowego [98]. Również podobny hamujący wpływ na aktywność skurczową pęcherza ma wywierać wzgórze, gdyż u osób z jednostronnym całkowitym uszkodzeniem wzgórza dochodziło do niekontrolowanych skurczów pęcherza moczowego, natomiast u osób z uszkodzeniem gałki białej - w przeciwieństwie do badań przeprowadzonych na zwierzętach - obserwowano obniżenie napięcia mięśnia wypieracza pęcherza [101]. Struktury podkorowe najprawdopodobniej wywierają swoje hamujące działanie poprzez mostowo-śródmózgowiowy ośrodek oddawania moczu, którego włókna efferentne dochodzą do parasympatycznego ośrodka w rdzeniu, który kontroluje mięsień wypieracz pęcherza moczowego, a w przypadku obecności zaburzeń kontroli zwieracza cewki moczowej, również do jądra sromowego Onfusa, kontrolującego dowolne skurcze mięśnia zwieracza cewki moczowej [95, 102].

Jednakże w badaniach neuropatologicznych nie wykazano istnienia bezpośrednich połączeń pomiędzy istotą czarną a grzbietowo boczny obszarem nakrywki mostu lub rdzeniem kręgowym [103]. Dopaminergiczne włókna efferentne dochodzące do jądra miejsca sinawego pochodzą głównie z brzusznej części nakrywki śródmózgowia oraz z obszaru międzymózgowia [104-105]. Prawdopodobnie więc układ dopaminergiczny wywodzący się z istoty czarnej wywiera pośredni wpływ na odruch mikcji poprzez aktywację receptorów dopaminergicznych D₁, chociaż dokładne miejsce jego oddziaływania nie jest do dziś znane.

Rola dopaminy w powstawaniu zaburzeń motorycznych pęcherza nie jest w pełni wyjaśniona. Fitzmaurice i wsp. ustalili zmienny

wpływ podawania L-Dopy na hyperrefleksję mięśnia wypieracza pęcherza moczowego [92], a Christmas i wsp. apomorfiny [114], podczas gdy Aranda i Kramer uzyskali zmniejszenie hyperrefleksji po zastosowaniu kombinacji L-Dopy i apomorfiny, która jednak pozostawała bez wpływu na hyporefleksję pęcherza moczowego [107]. Skoro więc uważa się, że niedobór dopaminy jest jedyną przyczyną zaburzeń funkcjonowania pęcherza w chorobie Parkinsona to należałoby się spodziewać jednakowej odpowiedzi po zastosowaniu dopaminy. Badania przeprowadzone na małpach, u których wywoływano objawy parkinsonizmu podawaniem l-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydy (MPTP) wykazały, że SKF 38393 - agonista receptora dopaminergicznego D_1 podany podskórnie, w zależności od zastosowanej dawki powoduje zmniejszenie hyperrefleksji mięśnia wypieracza pęcherza moczowego, która to najprawdopodobniej jest spowodowana upośledzeniem aktywacji receptora dopaminergicznego D_1 z powodu degeneracji neuronów dopaminergicznym istoty czarnej. Efekt działania SKF 38393 może być tłumaczony nadwrażliwością receptora wynikającą z denerwacji dopaminergicznej [108]. W przeciwieństwie do hamującego działania SKF 38393, quinpirol, substancja będąca agonistą receptora D_2 oraz apomorfina, agonista receptorów D_1 i D_2 oraz bromokryptyna, agonista receptora D_2 indukują hyperreaktywność mięśnia wypieracza pęcherza moczowego [109]. Dopaminergiczne receptory D_1 i D_2 pośredniczą więc w przeciwstawnych efektach odruchu mikcji. Dlatego też substancje będące agonistami receptora 1), mogą być efektywne w leczeniu hyperrefleksji pęcherza moczowego, a zastosowanie agonisty receptora dopaminergicznego D_2 może nasilać takie objawy jak: uczucie nagłego parcia lub nietrzymanie moczu, które są objawami hyperrefleksji mięśnia wypieracza pęcherza moczowego.

Zaburzenia stwierdzane w funkcjonowaniu źrenic

Istnieje duża rozbieżność poglądów na temat zaburzeń aktywności skurczowej mięśni

źrenicy. Orskov i wsp. [110] przeprowadzili ciągłe pomiary powierzchni źrenicy przy użyciu kamery czułej na promienie podczerwone. Autorzy stwierdzili, że w porównaniu z grupą kontrolną u PD chorych okres utajonego pobudzenia cholinergicznego, maksymalna szybkość skurczu zwieracza źrenicy i amplituda odruchu na światło pozostawały niezmiennione. Rozszerzenie źrenicy po zgaszeniu światła było również u tych chorych prawidłowe, co świadczy o prawidłowym funkcjonowaniu tej części układu sympatycznego, która zaopatruje mięsień rozwieracz źrenicy [110]. Podobnie Nakazoto i wsp. [111] po przeprowadzeniu badań videopupilograficznych nie wykazali statystycznie znamienych różnic pomiędzy PD chorymi i grupą kontrolną w rozmiarze, maksymalnej szybkości skurczu i rozkurczu źrenic. Natomiast rozszerzenie źrenicy po podaniu 1,25% L-epinefryny było statystycznie znamienne większe w grupie PD chorych. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy stwierdzili, że odruchy źrenic na światło u PD chorych są prawidłowe, lecz receptory adrenergiczne mięśnia rozwieracza źrenicy mogą wykazywać nadmierną wrażliwość na neuromediator [111].

Inne rezultaty do przedstawionych przez Orskov'a [110] i Nakazoto [111] uzyskał Komatsubara, który wykazał, że u PD chorych mogą wystąpić następujące grupy zaburzeń:

1. nadmierne zwężenie źrenic i zmniejszenie zakresu zarówno rozszerzenia jak i zwężenia źrenic;
2. nadmierne rozszerzenie źrenic i osłabienie aktywacji rozszerzenia źrenic;
3. nadmierne rozszerzenie źrenic z prawidłową aktywacją zwężenia i rozszerzenia źrenic [112].

Autor na podstawie swoich badań sugeruje istnienie nadpobudliwości pozazwojowych włókien parasympatycznych zaopatrujących źrenice i nie wyklucza zaburzonego wpływu pobudzeń dochodzących z OUN, gdyż u PD chorych stwierdzono obecność ciałek Lewy'ego w jądrze Westhwal-Edingera [61,113].

Zaburzenia wydzielania łez

Niewiele badań przeprowadzono w celu

oszacowania zaburzeń wydzielania łez u PD chorych. Nagamatsu i Teratoto przeprowadzili ilościowe badania wydzielania łez przy użyciu pasków bibuły. Autorzy ocenili: 1. podstawową aktywność wydzielniczą gruczołów łzowych oraz 2. wydzielanie łez po domięśniowym podaniu 4 mg pilokarpiny. Autorzy nie stwierdzili zmniejszenia aktywności wydzielniczej gruczołów łzowych w warunkach podstawowych u PD chorych, jednakże po podaniu pilokarpiny pacjenci w zaawansowanym stadium choroby, wydzielali mniej łez niż pacjenci w początkowym okresie choroby [114].

Zaburzenia aktywności wydzielniczej ślinianek

Trudności w połykaniu śliny obserwowane u PD chorych, zostały po raz pierwszy opisane przez Jamesa Parkinsona w 1817 roku [1]. Teorię nadmiernego wydzielania śliny przez PD chorych uznawano od czasu gdy Ordenstein odkrył lecznicze działanie alkaloidów belladonny w chorobie Parkinsona, które również powodowały zmniejszenie wydzielania śliny przez PD chorych [114]. Nagamatsu i Teramoto przeprowadzili ilościowe badania aktywności wydzielniczej ślinianek: 1. w warunkach podstawowych i 2. po domięśniowym podaniu 4 mg pilokarpiny. Nie stwierdzono zmian w ilości wydzielanej śliny w jednostce czasu przez PD chorych w porównaniu z osobami zdrowymi w warunkach podstawowych. Po podaniu pilokarpiny stwierdzono znamienne zmniejszenie ilości wydzielanej śliny przez PD chorych z nasilonymi objawami choroby. Wyniki te dowodzą, że PD chorzy nie wydzielają nadmiernych ilości śliny, a raczej wydzielają jej mniej niż osoby zdrowe [115].

Zaburzenia termoregulacyjnych reakcji naczynioruchowych

Elliot i wsp. badali ilość uwalnianego ciepła przez dłonie pacjentów z obustronnymi objawami choroby Parkinsona, którzy w okresie badań nie przyjmowali leków lub byli leczeni tylko preparatami L-Dopy. Autorzy do-

konywali pomiaru ilości uwalnianego ciepła przez jedną z dłoni podczas gdy drugie ramię było zanurzone w kąpielu o temperaturze 4°C. PD chorzy bez względu na to czy przyjmowali preparaty L-Dopy, czy pozostawiali bez leczenia uwalniali mniej ciepła, w porównaniu z grupą kontrolną. Badania przeprowadzone w grupie chorych, u których stwierdzano tylko jednostronne objawy wykazały, że zaburzenia ilości oddawanego ciepła były obecne tylko po stronie ciała, w której stwierdzano objawy choroby. Natomiast naczynioruchowe reakcje termoregulacyjne na ochłodzenie, w dłoni po zdrowej stronie ciała pozostawały prawidłowe. Autorzy sugerują, że u PD chorych istnieje nieprawidłowa kontrola szerokości naczyń spowodowana zaburzonym funkcjonowaniem zarówno centralnej jak i obwodowej części układu autonomicznego [116]. Z kolei Kihara i wsp. porównali temperaturę ciała u PD chorych w warunkach podstawowych oraz zbadali szybkość przyrostu temperatury mierzonej w dłoni i wyrażonej w $A^{\circ}C/min$, po trwającym 6 minut jej zanurzeniu w kąpielu o temperaturze 6°C. Autorzy wykazali, że podstawowa temperatura ciała ulegała obniżeniu wraz z czasem trwania choroby, szybkość przyrostu temperatury dłoni po okresie ochłodzenia była podobna u PD chorych i w grupie kontrolnej, jednakże nie znaleziono korelacji pomiędzy szybkością przyrostu temperatury w jednostce czasu a nasileniem objawów choroby lub czasem jej trwania [117]. Natomiast Komatsubara nie wykazał znamienych różnic temperatury skóry mierzonej w warunkach podstawowych u PD chorych w porównaniu z grupą kontrolną, jednakże szybkość przyrostu temperatury dłoni mierzona 10 minut po jej wyjęciu z chłodnej kąpielu pozostawała znamienne mniejsza w grupie chorych. Autor sugeruje, że u pacjentów z krótkim okresem trwania objawów występuje nadmierna kurczliwość mięśniówki gładkiej naczyń w odpowiedzi na zimno spowodowana dysfunkcją obwodowej części układu sympatycznego, natomiast u chorych z długim okresem trwania choroby obserwuje się brak gry naczyniowej [118]

Zaburzenia wydzielania potu

Appenzeller i Gross oceniali wydzielanie potu u PD chorych pod wpływem zwiększonej temperatury otoczenia. Obserwowali oni brak reakcji wydzielania potu na tułowi i kończynach oraz nadmierne jego wydzielaniu na twarzy chorych [119]. Goetz i wsp. przeprowadzili badania wydzielania potu u PD chorych przed i po zastosowaniu preparatów L-Dopy. W grupie badanych chorych obserwowano również nadmierną potliwość głowy i szyi, a podanie L-Dopy przywracało prawidłowe reakcje wydzielania potu. U pacjentów z obustronnymi objawami choroby temperatura i potliwość skóry pozostawały jednakowe po obydwu stronach ciała, ale obszary ciała objęte zaburzeniami autonomicznymi nie pokrywały się a obszarami, w których obserwowano najbardziej nasilone, osiowe objawy choroby Parkinsona. Autorzy wnioskują, że zaburzenia funkcji autonomicznych nie są spowodowane tylko zmianami degeneracyjnymi istoty czarnej, a przyczyną dysautonomii są najprawdopodobniej rozsiane, obustronne i być może symetryczne zmiany degeneracyjne w innych ośrodkach [7]. Kihara i wsp. obserwowali u PD chorych prawidłowe wydzielanie potu przez skórę ramion i ud, ale u tych samych chorych autorzy wykazali słabą odpowiedź potowydzielniczą po podaniu czynnika uwalniającego tyreotropinę, co wskazuje na zaburzenia funkcji ośrodka termoregulacyjnego [120].

PD chorzy często skarżą się na suchość i brak potliwości skóry w dolnych częściach ciała i nadmierną potliwość - prawdopodobnie kompensacyjną-głowy i szyi [121-122]. Nasilenie zaburzeń potliwości skóry jest skorelowane z nasileniem osiowych objawów choroby Parkinsona [121], natomiast normalizację potliwości obserwuje się po podaniu L-Dopy w okresach jej najskuteczniejszego działania (on) [7].

Zaburzenia potencji

Występowanie zaburzeń potencji u PD chorych, jest również jednym z objawów zaburzeń funkcjonowania układu autonomicz-

nego. Głównymi dolegliwościami opisywanymi przez pacjentów są zaburzenia erekcji i ejakulacji. Zaburzenia te mogą być zarówno spowodowane samym procesem chorobowym, jak również mogą być skutkiem ubocznymi stosowanego leczenia farmakologicznego, natomiast nie są one powodowane czynnikami psychogennymi [123].

Dysautonomia a zaburzenia psychiczne

Interesujące wydają się być spostrzeżenia Berriosa i wsp., którzy stwierdzili, iż objawy dysautonomii obserwowane u PD chorych są statystycznie znamienne skorelowane ze stanami depresyjnymi, lękowymi czy wrażliwością na niepokój. Autorzy sugerują, iż zmiany stanu psychicznego obserwowane u PD chorych z zaawansowanymi zaburzeniami autonomicznymi nie są wyrazem pierwotnego procesu endogennego, lecz tylko subiektywnymi odczuciami, będącymi odbiciem istniejącej dysautonomii [124]. Zastosowane leczenie przeciwdepresyjne jest nieskuteczne u 40-50% PD chorych, co świadczy o zbyt częstym rozpoznawaniu depresji u tych chorych [125].

Piśmiennictwo

1. **Parkinson J.:** An essay on the shaking palsy. London, Sherwood, Neely and Jones, 1817
2. **Korcyn A.:** Autonomic nervous system dysfunction in Parkinson's disease. In: Caine DB, Comi G, Crippa D et al. eds. Parkinsonism and aging. Aging vol 36, New York Raven Press 1989, 211-218.
3. **Oppenheimer D.:** Neuropathology of progressive autonomic failure. In: Bannister R. cd, Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system. Oxford: Oxford Medical Publications 1983, 267-283.
4. **Hartog Jager W.A., den Bethlem J.:** The distribution of Lewy bodies in the central and autonomic nervous system in idiopathic paralysis agitans. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1960, 23, 283-290.
5. **Wakabayashi K., Takahashi H., Ohma E. et al.:** Lewy bodies in the visceral autonomic nervous system in Parkinson's disease. In: Narabayashi H., Nagatsu T., Yanagisawa N. et al. eds. Advances in Neurology, vol. 60. New York: Raven Press, 1993, 609-612.
6. **Turkka J.T., Tolonen U., Mvlylä V.V.:** Cardiovascular reflexes in Parkinson's disease. Eur. Neurol. 1987, 26, 104-112.
7. **Goetz C.G., Lutge W., Tanner C. M.:** Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. Neurology 1986, 36, 73-75.

8. van Dijk J.G., Haan J., Koenderink M., Ross R.A.C.: Autonomic system function in progressive supranuclear palsy: a comparison with Parkinson patients and normal controls. *Arch. Neurol.* 1991,48, 1083-1084.
9. Caird F.L., Andrews G.R., Kennedy R.D.: Effect of posture blood pressure in the elderly. *Br. Heart J.* 1973, 35, 527-530.
10. Gross M., Bannister R., Godwin-Austen R.: Orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Lancet* 1972 i, 174-176.
- U. Barbeau A., Gillo-Joffrey L., Bucher R., Nowaczynsky W., Guest J.: Renin-aldosterone system in Parkinson's disease. *Science* 1969, 65, 291.
12. Barbeau A., Gillo-Joffroy L., Brissard Y.: Renin, dopamine and Parkinson's disease. In: Barbeau A., McDowell J.H. eds.: *L-Dopa and Parkinsonism*. Philadelphia, Davis, 1970, 286.
13. Brevetti G., Bonaduce D., Breglio R., Perna S., Siononelli P., Marconi R., Campanella G.: Parkinson's disease and hypotension: 24-hour blood pressure recording in ambulant patients. *Clin. Cardiol.* 1990, 13, 474-478.
14. Brevetti G., Chiariello M., Bonaduce D., Canonico V., Breglio R., Condorelli M.: 24-hour blood pressure recording in patients with orthostatic hypotension. *Clin. Cardiol.* 1985, 8, 406.
15. Mann S., Altman D.G., Raftery E.B., Bannister M.: Cardiac variation of blood pressure in autonomic failure. *Circulation* 1983, 68, 477.
16. Loeff F., Gauthey L., Koerffly A., Herrmann F.R., Estade M., Michel J. P., Vallotton M.B.: Postprandial hypotension and orthostatic blood pressure responses in elderly Parkinson's disease patients. *J. Hypertension* 13, 1291-1297.
17. Wieling W.: Standing orthostatic stress and autonomic function. In: *Autonomic Failure. A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*. Edited by Bannister R., Oxford University Press 1988, 308-320.
18. Senard J. M., Chamontin B., Rascol A., Montastruc J.L.: Ambulatory blood pressure in patients with Parkinson's disease without and with orthostatic hypotension. *Clin. Auton. Res.* 1992, 2, 99-104.
19. Wilson J. A., Smith R. G.: The prevalence and aetiology of long-term L-Dopa side-effects in elderly Parkinsonian patients. *Age Ageing* 1989, 18, 11-16.
20. Thomaides T., Bleasdale-Barr K., Chaudhuri K.R., Pavitt D., Marshden C.D., Mathias C.J.: Cardiovascular and hormonal responses to liquid food challenge in idiopathic Parkinson's disease, multiple system atrophy and pure autonomic failure. *Neurology* 1993,43,900-904.
21. Senard J.M., Valet P., Durrieu G., Berlan M., Tran M.A., Montastruc J.L. et al.: Adrenergic supersensitivity in Parkinson's with orthostatic hypotension. *Eur. J. Clin. Invest.* 1990, 20, 613 - 619.
22. MacLeod J.G., Tuck K.R.: Disorders of the autonomic nervous system part 1: pathophysiology and clinical features. *Ann. Neurol.* 1987, 21, 419-430.
23. Orscov L., Jakobsen J., Dupont E., de Fine Olivarius B., Christensen N.J.: Autonomic function in parkinsonian patients relates to duration of disease. *Neurology* 1987, 37, 1173-1178.
24. Berlan M., Rascol O., Belin J., Moatti J.P., Rascol A., Montastruc J.L.: Alpha 2-adrenergic sensitivity in Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.* 1989, 12, 138-144.
25. Onrot J., Golderg M.R., Briagioni L., Wiley R.G., Holliser A.S., Robertson D.: Oral yohimbine in human autonomic failure. *Neurology* 1987, 37, 215-220.
26. Galitzky J., Riviera D., Tran M.A., Montastruc J.L., Berlan M.: Pharmacodynamic effects of chronic yohimbine treatment in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990, 39, 447-451.
27. Grossman E., Rea R.F., Hoffman A., Goldstein D.S.: Yohimbine increases sympathetic nerve activity and norepinephrine spillover in normal volunteers. *Am. J. Physiol.* 1991, 260, R 142-147.
28. Poncet M.F., Damse-Michel C., Tavernier G. et al.: Changes in plasma catecholamine and neuropeptide Y levels after sympathetic activation in dogs. *Br. J. Pharmacol.* 1992, 105, 181 - 183.
29. Senard J.M., Rascol O., Durrieu G., Tran M.A., Berlan M., Rascol A., Montastruc J.L.: Effects of yohimbine on plasma catecholamine levels in orthostatic hypotension related to Parkinson disease or Multiple System Atrophy. *Clin. Neuropharmacol.* 1993, 16, 1, 70-76.
30. Goldstein D.S., Holmes C., Cannon R.O., Eisenhofer G., Kopin L.J.: Sympathetic cardiomyopathy in dysautonomias. *New Engl. J. Med.* 1997, 6, 696-702.
31. Stoddard S.L., Ahlskog J.E., Kelly P.J. et al.: Decreased adrenal medullary catecholamines in adrenal transplanted patients compared to nephrectomy patients. *Exp. Neurol.* 1989, 104, 218 - 222.
32. Wakabayashi K., Takahashi H., Ohma E., Ikuta F.: Parkinson's disease: an immunohistochemical study of Lewy body-containing neurons in the enteric nervous system. *Acta Neuropathol. (Berl)* 1990, 79, 581-583.
33. Stoddard S.L., Tyce G.M., Ahlskog J.E., Zinsmeister A.R., Cannichael S.W.: Decreased catecholamine content in parkinsonian adrenal medulla. *Exp. Neurol.* 1989, 104, 22-27.
34. Stoddard S.L., Ahlskog J.E., Kelly P.J., Tyce G.M., van Heerden J.A., Zinsmeister A.R., Carmichael S.W.: Decreased adrenal medullary catecholamines in adrenal transplanted parkinsonian patients compared to nephrectomy patients. *Exp. Neurol.* 1989, 104, 218-222.
35. Stoddard S.L., Tyce G.M., Ahlskog J.E., Zinsmeister A.R., Nelson D.K., Carmichael S.W.: Decreased levels of [Met]Enkephalin, Neuropeptide Y, Substance P and Vasoactive Intestinal Peptide in parkinsonian adrenal medulla. *Exp. Neurol.* 1991, 114, 23-27.
36. Netten P.M., deVos K., Horstink M.W.L.M., Hoefnagels W.H.L.: Autonomic dysfunction in Parkin-

- son's disease, tested with the computerized method using a Finapres device. Clin. Aut. Res. 1995, 5, 85-89.
37. **Mochio S.:** R-R interval variation in ECG and autonomic nervous system with particular reference to its application to CNS disorders. Neurol. Med. (Tokyo) 1983, 36, 73-75.
 38. **Person A., Solders G.:** R-R variations, a test of autonomic dysfunction. Acta Neurol. Scand. 1983, 67, 285-293.
 39. **van Dijk J.G., Haan J., Zwiderman K., Kremer B., van Hilten B.J., Roos R.A.C.:** Autonomic nervous system dysfunction in Parkinson's disease; relationship with age, medication, duration, and severity. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1993, 56, 1090-1095.
 40. **Mathias C.J.:** Postprandial hypotension: pathophysiological mechanisms and clinical implications in different disorders. Hypertension 1991, 18, 694-704.
 41. **Robertson D., Wade D., Robertson R.M.:** Postprandial alterations in cardiovascular hemodynamics in autonomic dysfunctional states. Am. J. Cardiol. 1981, 48, 1048-1052.
 42. **Seyer-Hansen K.:** Postprandial hypotension. Br. Med. J. 1977, ii, 1262.
 43. **Micielef G., Martignoni E., Cavallini A., Sandrini G., Nappi G.:** Postprandial and orthostatic hypotension in Parkinson's disease. Neurology 1987, 37, 386-393.
 44. **Jonsson P.V., Lipsitz L.A., Kelly M., Koestner J.:** Hypotensive responses to common daily activities in institutionalized elderly. Arch. Intern. Med. 1990, 150, 1518-1524.
 45. **Hakusui S., Sugiyama Y., Iwase S., Hasegawa Y., Kaike Y., Mano T., Takahashi A.:** Microneurographic analysis of postprandial hypotension. J. Int. Med. 1990, 228 (suppl. 733), 29.
 46. **Pahner E.D.:** Dysphagia in parkinsonism. JAMA 1974, 229, 1349.
 47. **Gibberd F.B., Gleeson J.A., Gossage A.A.R., Wilson R.S.E.:** Oesophageal dilatation in Parkinson's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1974, 37, 938-940.
 48. **Kaye M.D., Hoelin M.M.:** Esophageal motor dysfunction in Parkinson's disease. In: Vantrappen G. (ed): Proceedings of the 5th International Symposium on Gastrointestinal Motility, TypofPress, Herentals 1975.
 49. **Stoudley J., Walsh M.:** Radiological assessment of dysphagia in Parkinson's disease. Br. J. Radiol. 1991, 64, 890-893.
 50. **Ali G.N., Wallace K.L., Laundl T.M., Schwartz R., Zagami A., DeCarle D.J., Cook L.J.:** Oral-pharyngeal dysfunction in patients with Parkinson's disease. Gastroenterology 1994, 106 (2), A 459.
 51. **Logeman J.A., Blonsky E.R., Boshes B.:** Dysphagia in parkinsonism. J. Am. Med. Assoc. 1975, 231, 69-70.
 52. **Liebennan A.N., Horowitz L., Redmond P., Pachter L., Liebennan L., Leibowitz M.:** Dysphagia in Parkinson's disease. Am. J. Med. 1980, 74, 157-160.
 53. **Eadie M.J., Tyrer J.H.:** Radiological abnormalities of the upper part of the alimentary tract in parkinsonism. Aust. Ann. Med. 1965, 14, 23-27.
 54. **Crosson S.C.M., Pye L.:** Dysphagia as the presenting feature of Parkinson disease. Geriatric Med. 1988, August 16.
 55. **Leopold N.A., Kagel M.C.:** Pharyngo-oesophageal dysphagia in Parkinson's disease. Dysphagia 1997, 12, 11-18.
 56. **Tracy J.F., Logemaann J.A., Kalirilas P.J., Jacob P., Kobara M., Kruger C.:** Preliminary observations of the effects of age on oropharyngeal deglutition. Dysphagia 1989, 4, 90-94.
 57. **Robbinsons J., Hamilton J.W., Lof G.L., Kempster G.B.:** Oropharyngeal swallowing in normal adults of different ages. Gastroenterology 1992, 103, 823-829.
 58. **Shaker R., Lang L.M.:** Effect of aging on the deglutitive oral, pharyngeal and esophageal motor function. Dysphagia 1989, 4, 90-94.
 59. **Eadie M.J.:** The pathology of certain medullary nuclei in Parkinsonism. Brain 1963, 86, 781-792.
 60. **Quahnan S.J., Haupt H.M., Yang P., Hamilton S.R.:** Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia. Similarity to Parkinson's disease. Gastroenterology 1984, 87, 848 - 856.
 61. **Den Hartog Jager W.A., Bethlem J.:** The distribution of Lewy bodies in the central nervous system in idiopathic paralysis agitans. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1960, 23, 283-290.
 62. **Lennox G., Lawe J., Morrell K., Landon M., Mayer R.J.:** Antiubiquitin immunocytochemistry is more sensitive than conventional techniques in the detection of diffuse Lewy body disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1989, 52, 67-71.
 63. **Bieger D.:** Neuropharmacologic correlates of deglutition: lessons from fictive swallowing. Dysphagia 1971, 6, 147-164.
 64. **Mumhopudhyay A.K., Weisbrodt N.:** Effect of dopamine on oesophageal motor function. Am. J. Physiol. 1977, 232, E 19-24.
 65. **Kessler J.P., Jean A.:** Effect of catecholamines on the swallowing reflex after pressure microinjections into the lateral solitary complex of the medulla oblongata. Brain Res. 1986, 386, 69-77.
 66. **Kempster P.A., Lees A.J., Crichton P., F'rankel J.P., Shorvon P.:** Off period-belching due to a reversible disturbance of oesophageal motility in Parkinson's disease and its treatment with apomorphine. Movement Dis. 1989, 4, 47-52.
 67. **Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H.:** Clozapine for the treatment resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. Arch. Gen. Psychiatry 1988, 45, 789-796.
 68. **Leopold N.A.:** Dysphagia in drug induced parkinsonism. Dysphagia 1996, 11, 151-153.
 69. **Billimann M., Döbmeyer S.M., Lecker L., Perlmutter J.S.:** Swallowing abnormalities and their response to treatment in Parkinson's disease. Neurology 1989, 39, 1309-1314.

70. **Jakson A., Crosstnan A.R.:** Nuclcus tegmenti pedunculopontinus: efferent connections with special reference to the basal ganglia, studied in the rat by anterograde and retrograde transport of horseradish peroxidase. *Neuroscience* 1983, 10, 725-765.
71. **Chronister R.B., Walding S. J., Aides L.D., Marco L.A.:** Interconnections between substantia nigra reticulata and the medullary reticular formation. *Brain Res. Bull.* 1988,21, 313-317.
72. **von Krosigk M., Smith A.D.:** Descending projections from the substantia nigra to the medullary and pontomedullary reticular formation. *Eur. J.Neuroscincns* 1990. 3. 260-273.
73. **Schneider J.S.:** Interactions among the basal ganglia, the pontine parabrachial region and the trigeminal system in cat. *Neuroscincnc* 1986, 19, 411-425.
74. **Morgan L.O.:** The corpus striatum: a study of secondary degenerations following lesions in man and of symptoms and acute degenerations following experimental lesions in cats. *Arch. Neurol. Psychiatry* 1927, 18, 495-594.
75. **Bozeman T., Anuras S., Hutton T., Ghandor E., Mikeska C.:** Abnormal motility of the gastrointestinal tract in Parkinson's disease. [abstract] *Am. J. Gastroenterol.* 1990, 85, 1264.
76. **Kurlan R., Rothfield K.P., Woodward W.R. et al.:** Erratic gastric emptying of levodopa may cause „random” fluctuations of parkinsonian motility. *Neurology* 1988, 38,419-421.
77. **Djaldetti R., Baron J., Ziv L, Melamed E.:** Gastric emptying in Parkinson's disease: Patients with and without response fluktuations. *Neurology* 1996, 46, 1051-1054.
78. **Baas H., Dimish L., Esser A. et al.:** Delayed gastric emptying as a pathogenic factor of late motor complications in parkinsonism, [abstract] Barcelona, Spain: European Neurological Society 1993, S70-S71.
79. **Wakabayashi K., Takahashi H., Takeda S., Ohma E., Ikuta F.:** Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexus. *Acta Neuropathol.* 1988, 76, 217-221.
80. **Lanfranchi G.A., Marzio L., Cortini C., Trento L., Labo G.:** Effect of dopamine on gastric motility in man: evidence for specific receptors. In: Duthe H.L. ed. *Gastrointestinal motility in health and disease.* Lancaster, England, H.T.P. Publishers 1977, 161-172,
81. **Schuurkes J.A.J., van Neuten J.M.:** Is dopamine an inhibitory modulator of gastrointestinal motility. *Scan. J. Gastroenterol.* 1981, 67 (suppl), 33-36.
82. **Valenzuela J.E., Dooley C.P.:** Dopamine antagonists in the upper gastrointestinal tract. *Scan. J. Gastroenterol.* 1984, 96 (suppl), 127-136.
83. **McCallum R.W., Berkowitz D.:** Effect of L-Dopa on gastric emptying in man. [abstract] *Clin. Res.* 1977, 25, 569A.
84. **Baumann H.W., Sturdevant R.A.L., McCallum R.W.:** L-Dopa inhibits metoclopramide stimulation of the lower esophageal sphincter in man. *Dig. Dis. Sci.* 1979, 24, 289-295
85. **Rosenthal M.J., Marschal C.M.:** Sigmoid vulvulus in association with parkinsonism. *Am. J. Geriatr. Soc.* 1987, 35, 683-684.
86. **Kupsky W.J., Grimes M.M., Swweting J., Bertsch R., Cote L.J.:** Parkinson's disease and megacolon: concentric hyaline inclusions (Lewy bodies) in enteric ganglion cells. *Neurology* 1987, 37, 1253 - 1255.
87. **Mathers S.E., Kempster P.a., Swash M., Lees A.J.:** Constipation and paradoxical puberorectalis contraction in animus and Parkinson's disease: a dystonic phenomenon? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1988, 51, 1503-1507.
88. **Byrne K.G., Pfeiffer R., Quigley E.M.M.:** Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. A report of clinical experience at a single centre. *J. Clin. Gastroenerol.* 1994, 19 (1), 11-16.
89. **Oyanagi K., Wakabayashi K., Ohme O., Takeda S., Horikawa Y., Morita T., Ikuta F.:** Lewy bodies in the lower sacral parasympathetic neurons of a patient with Parkinson disease. *Acta Neuropathol.* 1990, 80, 558-559.
90. **Ilattori T., Hirayama K., Yasuda K., Shimazaki J.:** Disturbances of micturition in Parkinson disease. *Clin. Neurol. (Tokyo)* 1982, 22, 702-706.
91. **Singer C., Winer W.J., Sanchez-Kainos J.R.:** Autonomic dysfunction in men with Parkinson's disease. *Eur. Neurol.* 1992, 32, 134-140.
92. **Fitzmaurice H., Fowler C.J., Richards D., Kirby R.S., Quinn N.P., Marsden C.D., Milroy E.J.G., Turner-Warwick R.T.:** Micturition disturbances in Parkinson's disease. *Br. J. Urol.* 1985, 57, 652 - 656.
93. **Pavlakis A.J., Siroky M.B., Goldstein L, Krane R.J.:** Neurologic findings in Parkinson's disease. *J. Urol.* 1983, 129, 80-83.
94. **Galloway N.T.M.:** Urthral sphincter abnormalities in Parkinsonism. *Br. J. Urol.* 1983, 55, 691-695.
95. **Andersen J.T., Bradby W.E.:** Cystometric, sphincter and electromyographic abnormalities in Parkinson's disease. *J. Urol.* 1976, 116, 75.
96. **Andersen J.T. Hebjorn S., Frinioldt-Moller C., Walter S., Worm-Petersen J.:** Disturbances of micturition in Parkinson's disease. *Acta. Neurol. Scand.* 1976, 53, 161-170.
97. **Galloway N.T.M.:** Urthral sphincter abnormalities in Parkinsonism. *Br. J. Urol.* 1983, 55, 691-693.
98. **Lewin R.J., Dillard G.V., Porter R.W.:** Extrapryramidal inhibition of the urinary bladder. *Brain. Res.* 1967, 4, 301-307.
99. **Yoshimura N., Sasa M., Yoshida O., Takori S.:** Mediation of micturition reflex by central norepinephrine from the locus coculcus in the cat. *J. Urol.* 1990, 143, 840-843.
100. **Kruse M.N., Mallory B.S., Noto H., Roppolo J.R. and de Groat W.C.:** Properties of the descending limb of the spinobulbospinal micturitionm reflex pathway in the cat. *Brain. Res.* 1991, 556, 6- 12.
101. **Murnaghn G.F.:** Neurogenic disorders of the bladder in parkinsonism. *Br. J. Urol.* 1961, 33, 403-409.
102. **Berger Y., Blavias J.G., DeLa Rocha E.R., Salinas J.M.:** Urodynamic findings in Parkinson's disease. *J. Urol.* 1987,138, 836-838.

103. **Fallon J.H. and Loughlin S.E.:** Substantia nigra. In: *The Rat Nervous System* (Paxinos G. ed) 1985, vol. 1. pp 353-374.
104. **DeGueurce A.M. and Milton H.:** Serotonin and dopamine afferents to the rat locus coeruleus: a biochemical study after lesioning of the ventral mesencephalic tegmental A-10 region and the raphe dorsalis. *Brain Res*, 1983, 263, 344-347.
105. **Bjorkund A. and Skagerberg G.:** Evidence for a major spinal cord projection from the diencephalic A 11 dopamine cell group in the rat using transmitter specific fluorescent retrograde tracing. *Brain Res*. 1979, 177, 170-175.
106. **Christmas T.J., Chappie C.R., Lees A.J. et al.:** Role of subcutaneous apomorphine in Parkinsonian voiding dysfunction. *Lancet* 1988, ii, 1451-1453.
107. **Aranda B., Cramer P.:** Effects of apomorphine and L-dopa on the Parkinsonian bladder. *Neurol. Urodyn.* 1993, 12, 203-209.
108. **Yoshimura M., Mizuta E., Kuno S., Sasa M., Yoshida O.:** The dopamine D₁ receptor agonist SKF 38393 suppresses detrusor hyperreflexia in the monkey with parkinsonism induced by 1 methyl-4-phennyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Neuropharmacology* 1993, 32, 4, 315-321.
109. **Kontani H., Inoue T. and Sakai T.:** Dopamine receptor subtypes that induce hyperactive bladder response in anesthetized rats. *Jap. J. Pharmac.* 1990, 54, 482-486.
110. **Orskov L., Jakobsen J., Dupont E., De Fine Olivarius B., Christensen N.J.:** Autonomic function in parkinsonian patients relates to duration of disease. *Neurology* 1987, 37, 1173-1178.
111. **Nakazato Y., Shimazu K., Tvnura N., Sugimoto H., Tamamoto T., Asano Y., Watanabe S., Onoda A., Hamaguchi K.:** Pupillary dynamics in Parkinson's disease. *Auton. Nerv. Syst. (Tokyo)* 1990, 27, 116-121.
112. **Komatsubara C.:** Studies on autonomic dysfunction in Parkinson's disease. Pupillary light reflexes before and after topical instillation of test drugs in Parkinson's disease. *Auton. Nerv. Syst. (Tokyo)* 1988, 25, 326-333.
113. **Ohme E., Ikuta F.:** Parkinson's disease: distribution of Lewy bodies and monoamine neuron system. *Acta Neuropathol.* 1976, 34, 311-319.
114. **Ordenstein L.:** Sur la paralytic agitanc. *Paris Martinet* 1867.
115. **Nagamatsu M., Teramoto J.:** Tear and salivary secretion in Parkinson disease. *Neurol. India* 1989, 37 (suppl), 227.
116. **Elliot K., Cote L.J., Frewin D.B., Downey J.A.:** Vascular responses in the hands of Parkinson's disease patients. *Neurology* 1974, 24, 857-862.
117. **Kihara M., Sahashi K., Takahashi A., Nakao N., Murakami K., Tsuchiya L., Oya M., Maruta K.:** A quantitative analysis on skin temperature of dorsum pedis in parkinsonian patients. *J. Jpn. Soc. Inern. Med.* 1983, 72, 1627.
118. **Komatsubara L.:** Studies on autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Auton. Nerv. Syst. (Tokyo)*, 1988, 25, 319-325.
119. **Appenzeller O., Gross J.E.:** Autonomic deficits in Parkison's syndrom. *Arch. Neurol.* 1971, 24, 50-57.
120. **Kihara M., Suzuki Y., Tomite T., Tahamiya M., Yasnyama Y., Watanabe H.:** Sweating disorder associated with neurological diseases. An analysis on Parkinson's disease. *Auton. Nerv. Syst. (Tokyo)* 1987, 24, 180.
121. **Turkka J.T., Myllyla V.V.:** Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Eur. Neurol.* 1987, 26, 1-7.
122. **Tanner C.M. Goetz C.G., Klawaus H.L.:** Paroxysmal drenching sweats in idiopathic parkinsonism: Response to propranolol. *Neurology* 1982, 32, A162.
123. **Ward C.D., Wilkinson S.:** Sexual dysfunction in Parkinson's disease, [abstract] IXth Int. Symp. on Parkinson's Disease, Jerusalem 1988, p 60.
124. **Berrios G.E., Campbell C., Polytynska B.E.:** Autonomic failure, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Brit. J. Psych* 1995, 166, 789-792.
125. **Cummings J.:** Depression in Parkinson's disease: a review. *Am. J. Psychiatry*, 1992, 149, 443-454.

Patologiczne formy białek w schorzeniach neurodegeneracyjnych

Irena Nalepa

Wzrost częstości występowania schorzeń neurodegeneracyjnych wydaje się być w dużej mierze związany z ogólnym starzeniem się ludzkiej populacji, co stwarza problemy nie tylko natury czysto medycznej, ale i ogólnospołecznej. Wyniki badań nad podstawowymi mechanizmami komórkowymi i ich zaburzeniami w procesie neurodegeneracji wskazują, że we wszystkich chorobach neurodegeneracyjnych, zaklasyfikowanych pod względem objawów klinicznych jako odrębne schorzenia, pojawiają się nieprawidłowe formy białek w postaci agregatów. Zdegenerowane białka tracą fizjologiczną aktywność i uniemożliwiają komórkom ich fizjologiczne funkcjonowanie, co w konsekwencji prowadzi do obumierania neuronów. Niniejszy artykuł przedstawia obecny stan wiedzy na temat patologicznych form białek i przytacza dowody uzasadniające pogląd iż schorzenia neurodegeneracyjne powinny być rozpatrywane jako wspólny proces neurodegeneracji komórek nerwowych, a nie jako odrębne jednostki chorobowe o niezależnej etiologii.

Proces starzenia a choroby neurodegeneracyjne - wpływ genotypu i środowiska

Choroby neurodegeneracyjne są obecnie jednymi z najpoważniejszych schorzeń z jakimi zmaga się ludzkość, a stwarzane przez nie problemy są nie tylko natury czysto medycznej, ale także ogólnospołecznej. Obserwowany wzrost częstości występowania takich schorzeń wydaje się być w dużej mierze związany z ogólnym starzeniem się ludzkiej populacji. W ostatnim czasie struktura wiekowa społeczeństw zmienia się zasadniczo i prawdopodobnie w latach dwudziestych XXI wieku w niektórych, wysoko rozwiniętych krajach, seniorzy (liczący ponad 65 lat) będą stanowić nawet jedną trzecią populacji. Zasadniczą cechą starzenia się jest stopniowe, po-

stępujące i nieodwracalne zmniejszanie się plastyczności czyli zdolności organizmu do utrzymania homeostazy w odpowiedzi na różne czynniki środowiskowe, a wyrazem przełamania homeostazy jest stan chorobowy. Organizm młody ma duże zdolności regeneracyjne i zwykle jest wystarczająco plastyczny, aby poradzić sobie ze szkodliwym wpływem środowiska. Natomiast wraz z wiekiem, gdy zdolności regeneracyjne spadają, długość życia może być w dużej mierze determinowana przez czynniki zewnętrzne. Ponieważ starzenie się jest związane z ogólną utratą plastyczności, to od jakości warunków bytowania będzie zależało jak wiele siedemdziesięcioletków dożyje wieku sędziwego. Obecnie grupa ta jest znacznie liczniejsza w porównaniu do

wskaźników z początku ubiegłego stulecia. A dzieje się to dzięki ogólnej poprawie warunków mieszkaniowych, sanitarnych, rozwojowi szpitalnictwa, obowiązkowym szczepieniom, stosowaniu antybiotyków, nowoczesnej opiece medycznej, oświacie zdrowotnej i medycznym osiągnięciom ostatnich lat.

Podstawową zasadą badań biologicznych jest uwzględnianie zmienności osobniczej czyli różnic pomiędzy poszczególnymi jednostkami. Mówiąc ogólniej, sprowadza się to do badania udziału genotypu i wpływu czynników środowiskowych na fenotyp organizmu żywego. Indywidualne różnice fenotypowe zaznaczają się szczególnie wyraźnie z wiekiem. Przyjmuje się, że wiek pełni rolę pośrednika dla kumulujących się efektów czynników środowiskowych i dlatego wpływ wieku na fenotyp jest faktycznie odbiciem środowiska w jakim organizm żyje. W ten sposób, podczas starzenia, względny wpływ środowiska powinien się nasilać, a wpływ genotypu powinien maleć.

Sprzężenia pomiędzy genotypem i fenotypem określane jest stopniem penetrancji genowej. W przypadku autosomalnie dominujących i zależnych od wieku chorób genetycznych penetrancja wzrasta z wiekiem. Takim przykładem może być neurodegeneracyjna choroba Huntingtona (płásawica), która jest schorzeniem genetycznym, dziedzicznym w sposób autosomalnie dominujący i z całkowitą penetracją. Każdy osobnik, który posiada allele powodujące tę chorobę, w końcu na nią zachoruje, oczywiście przy założeniu, że będzie wystarczająco długo żył (początek choroby następuje pomiędzy 35 a 50 rokiem życia). Natomiast na pewno nie zachoruje na nią osoba, która tych alleli nie posiada. Tym niemniej, w momencie narodzin nie ma różnic fenotypowych pomiędzy osobnikami noszącymi mutację odpowiedzialną za płásawicę Huntingtona a zdrowymi ludźmi. Fenotyp bowiem rozwija się dopiero w miarę starzenia i do 70 roku życia istnieje prawie całkowita harmonia pomiędzy genotypem i fenotypem, podczas gdy środowisko nie odgrywa specjalnej roli. W ten sposób penetrancja al-

lelu płásawicy Huntingtona wzrasta z wiekiem od 0 do 100%.

Z drugiej jednak strony, sumowanie się wpływów środowiskowych podczas procesu starzenia zależy w dużej mierze od genotypu. I wprawdzie wiemy, że ćwiczenia fizyczne przyczyniają się do smukłej sylwetki, a wysokołuszczowa dieta powoduje otyłość, ale jak się okazuje uzyskanie efektów takiego dobrze czy złego postępowania zależy przede wszystkim od naszego genotypu. Tak więc gdy osoby żyją w takim samym środowisku, wpływ genotypu może się zaznaczyć szczególnie silnie podczas starzenia. Wydaje się więc być oczywistym że określanie sprzężenia pomiędzy genotypem a fenotypem w procesie starzenia wymaga ostrożnej analizy wpływu wieku na penetrancję genów. Badanie ludzkich bliźniąt pokazały, że względny udział genotypu w fenotypie odgrywa znaczącą rolę, aż do 70 roku życia, po którym fenotyp jest coraz bardziej determinowany przez środowisko. Interesującym jest fakt, że taki wzór ma zastosowanie do różnych funkcji neurobiologicznych, włączając funkcje kognitywne (poznawcze), które jak mówią hipotezy, mogą u osób zdrowych stale wzrastać z wiekiem, gdy są ćwiczone w odpowiedni sposób i jeśli nie przeszkodzi im choroba.

Wpływ genotypu na fenotyp może zostać odsłonięty przez środowisko (Mobbs i Rowe, 2001). Klasycznym przykładem silnej interakcji środowiska i genetycznego dziedzictwa w procesach neuropatologicznych jest fenyloketonuria, opisana po raz pierwszy w 1934 roku przez Föllinga. Choroba polega na zatruciu fenyloalaniną, która z powodu defektu genetycznego nie może być metabolizowana i nagromadza się w organizmie. Chorują na nią osoby będące homozygotami pod względem nieprawidłowego allelu kodującego enzym, hydroksylazę fenyloalaniny, ale dzieje się to jedynie wtedy gdy spożywają pokarmy zawierające aminokwas, fenyloalaninę. Natomiast choroba nigdy się nie rozwinię gdy te osoby są utrzymywane na diecie bez fenyloalaniny.

Podobnie jak w przypadku otyłości (gdzie zakłada się że jest ona spowodowana wyłącz-

nie diety), czy innych patologicznych procesów, które często wiąże się wyłącznie z wpływem środowiska, również przykład fenyloketonurii uzmysławia nam, że rozważanie wyłączności wpływu środowiska ma ograniczoną wartość, ponieważ odpowiedni udział środowiska i genotypu zależy przede wszystkim od specyficznego charakteru tych dwóch czynników. Szczególnie w odniesieniu do interakcji pomiędzy środowiskiem i dziedzicznością w procesie starzenia, należy brać pod uwagę fakt, że „środowisko” zmienia się w tym procesie, np. w związku ze związanymi z wiekiem osobniczymi różnicami w ekspozycji na leki, czy też zmianami statusu finansowego, co boleśnie odczuwa większość polskich emerytów.

Chociaż nie trudno zauważyć, że starzejemy się z różną szybkością i w różnym „stylu”, to przecież starość i śmierć są naturalną konsekwencją życia. Starość jest częścią rozwoju osobniczego, a przesłanie śmierci jest wbudowane w nasze geny i konsekwentnie realizowane, chociażby w postaci procesu apoptozy - zaprogramowanej śmierci komórkowej.

Patologiczne zmiany morfologii neuronów w schorzeniach neurodegeneracyjnych w świetle biochemii i genetyki molekularnej

Neurodegeneracja czyli postępujący proces zwyrodnienia neuronów leży u podstaw wielu chorób układu nerwowego, które prowadzą do obumierania neuronów. Jest to proces nieodwracalny, ponieważ neurony, z nielicznymi wyjątkami, nie rozmnażają się.

Neurodegeneracja jest wynikiem wytworzenia się zdegenerowanych form białka. Zasadniczą cechą białek jest ich wyraźnie określona struktura przestrzenna. Rozciągnięty lub ułożony przypadkowo łańcuch polipeptydowy jest pozbawiony aktywności biologicznej. Aktywność ta pojawia się wraz z właściwym przestrzennym ułożeniem polipeptydu, czyli odpowiednią konformacją. Białka występują w dwóch zasadniczych konformacjach: aktywnej, rozpuszczalnej a-helisy i nierozpuszczalnej P-kartki (P-harmonijki). a-Helisa ma kształt cylindra. Ciasno skręcony główny łań-

cuch polipeptydu tworzy wewnętrzną część cylindra, a łańcuchy boczne aminokwasów wystają na zewnątrz w ułożeniu helikalnym. Wszystkie grupy NH i CO łańcucha głównego łączą się wiązaniami wodorowymi. W strukturze P-harmonijki, różniącej się wyraźnie od cylindrycznej a-helisy, łańcuch polipeptydowy jest prawie całkowicie rozciągnięty. P-Harmonijkę stabilizują wiązania wodorowe pomiędzy grupami CO i NH, należącymi do odrębnych łańcuchów polipeptydowych, natomiast w a-helisie wiążą się wodorowo grupy CO i NH aminokwasów należących do tego samego łańcucha polipeptydowego. Sąsiadujące ze sobą łańcuchy P mogą być ułożone równolegle lub przeciw równolegle. Odcinki struktury P są często powtarzającym się motywem w wielu białkach. Część białka w takiej konformacji agregują ze sobą i z innymi białkami, są odporne na działanie enzymów proteolitycznych i tworzą nierozpuszczalne złogi.

Podstawową przyczyną degeneracji białek jest ich nieprawidłowa agregacja. Agregaty białkowe mogą mieć różny skład i lokalizację w neuronie. W dalszym ciągu jednak nie jest w pełni wyjaśniony mechanizm, który zapoczątkowuje agregację białek. Co więcej, nie możemy z całą pewnością uważać, że agregaty białkowe są czynnikami powodującymi śmierć neuronu (na przykład w wyniku mechanicznego rozerwania komórki), ponieważ istnieje możliwość, że są one dokonywane przez neuron próbą sekwestracji potencjalnie toksycznych molekuł w pewnego rodzaju „komórkowym obozie koncentracyjnym”.

Patologiczne zmiany w morfologii neuronów jakie mogą być obserwowane w chorobach neurodegeneracyjnych to obecność blaszek starczych (*ang. senile plaques*), zwyrodnień czyli splątków neurofibrylarnych (*ang. neurofibrillary tangles*), oraz tworów zwanych ciałkami Picka (*ang. Pick bodies*), ciałkami Lewy'ego (*ang. Lewy bodies*) i innych wtrętów zawierających a-synukleinę, oraz agregatów białek mających w swym składzie liczne cząsteczki aminokwasu, glutaminy. **Blaszki starcze** to złogi peptydowe, zlokalizowane

przeważnie zewnątrzkomórkowo, wykrywane za pomocą barwnika - czerwieni Kongo, która barwi strukturę (B-harmonijki. W chorobie Alzheimer'a blaszki składają się głównie z P-amyloidu (Ap), natomiast w chorobach prionowych, z białka prionu (PrP). Złogi amyloidu w formie blaszek starczych obserwuje się również u osób starszych umysłowo całkowicie sprawnych. Tak więc u każdego z nas mogą się one rozwinąć i się rozwijają. W procesie normalnego starzenia obserwuje się nagromadzenie w mózgu AP o krótkim łańcuchu 17 - 42. Natomiast w chorobie Alzheimer'a odkładają się peptydy Ap 1 - 42, 1 - 40 w formie zbitych blaszek starczych, zlokalizowanych przede wszystkim w pobliżu zakończeń synaptycznych (McKeon-O'Malley i Tanzi, 2001).

Białka amyloidowe, pomimo ich różnorodnego składu aminokwasowego, mają wiele wspólnych cech fizyko-chemicznych, takich jak: znaczna hydrofobowość i wysoka nierozpuszczalność w warunkach fizjologicznych, dominującą strukturę typu P-harmonijki i odporność na działanie enzymów proteolitycznych, a także budowę włókienkową. Wprawdzie fizjologiczne funkcje białek amyloidowych nie są poznane, ale w związku z ich silnie konserwatywną ewolucyjnie budową przypuszcza się, że mogą pełnić rolę receptorów błonowych (Neve i wsp., 2000).

W 1987 roku wykazano, że Ap jest produktem proteolizy większego białka nazwanego białkiem prekursorowym Ap (*ang. amyloid precursor protein*, APP) (patrz Strosznajder i Łałowski, 2001). Białko to jest glikoproteiną o masie 100-140 kDa. Może występować w kilku wariantach splicingowych, z których najczęściej pojawiające się to formy zbudowane z 695, 751 i 770 aminokwasów. Głównym wariantem występującym w ośrodkowym układzie nerwowym jest APP695. APP pełni wiele fizjologicznych funkcji, biorąc udział w takich procesach komórkowych jak gojenie uszkodzeń, proliferacja, adhezja, wydłużanie wypustek neuronalnych czy plastyczność synaptyczna.

Za proces proteolizy APP i tworzenie Ap odpowiedzialne są trzy enzymy - sekretazy

a, p, y. W wyniku działania a-sekretazy dochodzi do przecięcia APP i uwolnienia dwóch fragmentów białka, większego rozpuszczalnego i mniejszego, który tkwi w błonie komórkowej (Haass i Selkoe, 1993). Aktywność a-sekretazy jest regulowana przez inny enzym, kinazę białkową C. Mniejszy, tkwiący w błonie komórkowej, fragment ulega dalszej proteolizie i pod wpływem działania y-sekretazy uwolniony zostaje odcinek obejmujący aminokwasy 17-39/43. Ten tor przemian APP został nazwany szlakiem sekrecyjnym i na tej drodze powstają nieamyloidowe fragmenty Ap, które nie stanowią niebezpieczeństwa dla neuronu. Amyloidogenny, szkodliwy peptyd Ap powstaje w wyniku procesów przebiegających w obrębie lizosomów i endosomów. Najpierw cząsteczka APP zostaje wchłonięta z błony komórkowej do wnętrza komórki i transportowana do lizosomów, aby tam ulec dalszym przemianom. Powstałe w wyniku działania sekretaz p i y cząsteczki Ap 1-42 zostają uwolnione do przestrzeni pozakomórkowej i tam mogą ulegać agregacji (McPhie i wsp., 2001). W ciągu ostatnich trzech lat wyizolowano i poznano strukturę i sekwencję aminokwasową p-sekretazy. Ponadto stwierdzono, że właściwości y-sekretazy wykazuje białko presenilina 1 (Wolfe i wsp., 1999). Obecnie prowadzone są badania nad możliwościami zastosowania w terapii choroby Alzheimer'a czynników hamujących aktywność obu tych enzymów.

Presenilina 1 i 2 są transmembranowymi, hydrofobowymi białkami, występującymi głównie w neuronach, w siateczce śródplazmatycznej. Są zbudowane odpowiednio z 463 i 448 aminokwasów (Annaert i De Strooper, 1999). Wprawdzie ich fizjologiczna funkcja nie jest do końca poznana jednak ostatnie badania wskazują, że presenilina 1 ma właściwości katalityczne i może być zaangażowana w procesie proteolizy białek transmembranowych (De Strooper i wsp., 1998, 1999; Ye i wsp., 1999; Struhl i Greenwald, 1999), włączając APP (Naruse i wsp., 1998). Mutacje genów kodujących preseniliny powodują występowanie wczesnej, rodzinnej postaci choroby Alzheimer'a, o 100% penetrancji (patrz

Sherrington i wsp., 1995). Warto wspomnieć, że z chorobą Alzheimera związane są także mutacje w innych genach. Należą tutaj geny odpowiedzialne za kodowanie białek: APP, α_2 -makroglobuliny i jej receptora - LRP, białka τ oraz apolipoproteiny E (ApoE) (Goedert i Spillantini, 2000; Neve i Robakis, 1998; Neve i wsp., 2000). W tym miejscu należy podkreślić, że te białka są wzajemnie ze sobą powiązane: APP, apolipoproteina E i α_2 -makroglobulina wiążą się swoiście do receptora LRP.

ApoE występuje w trzech wariantach polimorficznych, odpowiadających białkom ApoE2, ApoE3 (wariant występujący najczęściej) i ApoE4. Posiadanie allelu kodującego ApoE4 jest powiązane ze wzrostem ryzyka zachorowania na chorobę Alzheimera, natomiast ApoE2 obniża to ryzyko.

Splątki neurofibrylarne to przede wszystkim zwyrodnienia wewnątrzkomórkowe, chociaż po śmierci komórki są także znajdowane w przestrzeni międzykomórkowej. Składają się głównie z **białka τ (Tan)**, które należy do białek cytoszkieletu komórki. Fizjologiczną rolą białka τ jest wiązanie i polimeryzacja mikrotubul. W ośrodkowym układzie nerwowym, białko τ , duże białko o masie 45-60 kDa, występuje w sześciu wariantach powstających w wyniku alternatywnego składowania mRNA kodowanego przez jeden gen. Każda z izoform posiada 3 lub 4 takie same domeny wiążące mikrotubule oraz dodatkowo może mieć jedną lub dwie różne sekwencje przy N-końcu. Białka τ znalezione w splątkach neurofibrylarnych występują w formie wysoce ufosforylowanej, co uniemożliwia ich wiązanie do mikrotubul i powoduje, że agregują same z sobą. Splątki towarzyszą wielu chorobom neurodegeneracyjnym (Spillantini i wsp., 2000). W większości wypadków (w tym także w chorobie Alzheimera) splątki składają się proporcjonalnie z takiej samej ilości wariantów τ z 3 i 4 powtórzeniami, które tworzą sparowane helikalne filamenty. W niektórych przypadkach otępienia czołowego splątki zawierają wyłącznie 4-powtórzeniowe τ i tworzą skręcone taśmy. Ciałka Picka, (zwyrodnienia charakterystyczne dla choroby Picka) składają się z białka τ z 3 powtórzeniami.

Opisano liczne mutacje genu τ , a zmutowane formy tych białek pojawiają się w wielu chorobach otępiennych (Goedert i wsp., 2000). Obecnie uważa się, że już sama agregacja τ może być wystarczającym czynnikiem powodującym neurodegenerację, ponieważ jedynie tę patologię (przy braku blaszek amyloidowych) obserwuje się w chorobie Picka. Co więcej, we wszystkich chorobach otępiennych wykrycie nadmiernej fosforylacji τ w obszarze kory mózgowej asocjacyjnej wydaje się być ściśle skorelowane z nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych i stopniem otępienia.

Ciałka Lewy'ego są uszkodzeniami wewnątrzkomórkowymi, które zawierają agregaty białek enzymatycznych **α -synukleiny i ubikwityny**, a czasem mogą także zawierać neurofilamenty. Synukleiny są małymi białkami, silnie konserwowanymi w toku ewolucji u wszystkich kręgowców, występującymi przede wszystkim w ośrodkowym układzie nerwowym, gdzie są zlokalizowane głównie w zakończeniach presynaptycznych. Chociaż fizjologiczna funkcja synukleiny nie jest wyjaśniona, przypuszcza się, że pełnią one rolę integratorów sygnału presynaptycznego i mają znaczenie w procesie transportu białek błonowych. U człowieka, występują trzy blisko spokrewnione rodzaje synukleiny, α , β i γ , które są produktami odrębnych genów i posiadają amfipatyczną domenę, przez którą wiążą się w sposób odwracalny do pęcherzyków lipidowych (Clayton i George, 1999). α -Synukleina, nazywana także nieamyloidowym komponentem blaszek P-amyloidowych (NAC), jest cytoplazmatycznym białkiem, składającym się z 140 aminokwasów i praktycznie pozabawionym struktury drugorzędowej. Składa się z trzech domen, z których środkowa, będąca właściwym NAC, jest silnie hydrofobowa (Clayton i George, 1998). α -Synukleina, która prawdopodobnie jest zaangażowana w procesach plastyczności neuronalnej, jest równocześnie szczególnie związana z chorobami neurodegeneracyjnymi. Dwupunktowe mutacje kodującego ją genu są obserwowane w rodzinnej postaci choroby Parkinsona, dziedzicznej w sposób autosomalnie dominujący (Riess i wsp., 1998). Te mutacje (typu

missens) polegają na podstawieniu alaniny przez treoninę w pozycji 53 (A53T) oraz alaniny przez prolinę w pozycji 30 (A30P). Ponadto, a-synukleina która jest głównym składnikiem ciałek Lewy'ego, pojawia się także w wewnątrzkomórkowych wtrętach w przypadku wielosystemowej atrofii (ang. *multiple system atrophy*) oraz towarzyszy blaszkom starczym w chorobie Alzheimerera. a-Synukleina jest silnym i selektywnym inhibitorem fosfolipazy D₂, która wytwarza kwas fosfatydowy (do którego a-synukleina się przyłącza) i pełni rolę pośrednika między powierzchnią komórki i wewnątrzkomórkowymi organellami (Clayton i George, 1999). Z kolei **y-synukleina** związana jest z występowaniem nowotworów sutka i nadmierna ekspresja tego białka koreluje dodatnio z progresją schorzenia (Clayton i George, 1998).

W przypadku parkinsonizmu młodzieńczego, pojawiającego się już w wieku około 23 lat, również odkryto defekt genetyczny. Gen związany z tym typem choroby nazwano **parkin**. U chorych na parkinsonizm młodzieńczy pojawia się delecja tego genu i jego produkt - białko parkin jest nieobecne (Riess i wsp., 1998). Natomiast występuje ono zarówno w cytoplazmie osób zdrowych jak i chorych na idiopatyczną, sporadyczną chorobę Parkinsona. W rodzinnej postaci choroby Parkinsona wykryto także mutację genu, kodującego enzym - hydrolazę C-końcowego fragmentu ubikwityny (UCH-L1). Enzym ten szeroko rozpowszechniony w mózgu, w warunkach fizjologicznych, hydrolizuje wiązanie pomiędzy cząsteczkami ubikwityny lub pomiędzy ubikwityną a innymi cząsteczkami, np. glutationem. Mutacja prowadzi do drastycznego obniżenia aktywności enzymu.

Kolejnym składnikiem ciałek Lewy'ego jest **ubikwityną**, która może także występować w splątkach neurofibrylarnych i ciałkach Picka. Ubikwityną jest, jak nazwa wskazuje, białkiem wszędobylskim, silnie konserwowanym w toku ewolucji. Jej fizjologiczna rola polega na oznaczaniu (ubikwitynylacji) i w ten sposób przeznaczaniu do zniszczenia przez cytoplazmatyczne proteazy, innych nieprawidłowych białek pojawiających się w ko-

mórkach w wyniku stresu oksydacyjnego, neurotoksyczności i mutacji (Alves-Rodrigues i wsp., 1998). Niemożność eliminowania ubikwityny lowanych białek powoduje przelamanie homeostazy i prowadzi do degeneracji komórek. Wtręty zawierające ubikwitynylowane białka są wykrywane w wielu schorzeniach neurologicznych. Wprawdzie są to głównie agregaty cytozolowe, jednak w chorobie Alzheimerera i encefalopatiach prionowych wykrywane są w endosomach/lizosomach, a w chorobach związanych z występowaniem powtórzeń CAG/poliglutaminy (np. płasawica Huntingtona i ataksja rdzeniowo-mózdzkowa) obserwuje się także w jądrach komórkowych. Pojawianie się agregatów ubikwitynylowanych białek są przejawem nieprawidłowego funkcjonowania komórki, które może być spowodowane przeładowaniem metabolicznej ścieżki zależnej od ATP ubikwitynylacji lub zmianami struktury substratów białkowych, co powoduje zatrzymanie procesu ich degradacji (Alves-Rodrigues i wsp., 1998).

Schorzenia neurodegeneracyjne jako odrębne jednostki chorobowe, o niezależnej etiologii czy wspólny proces neurodegeneracyjny?

Choroby neurodegeneracyjne są tradycyjnie określane jako odrębne kliniczno-patologiczne jednostki chorobowe. Chociaż taka klasyfikacja jest uzasadniona koniecznością dokonania wyboru spośród dostępnych terapii, to z góry zakłada, że każda z tych chorób ma zdefiniowaną i odmienną etiologię oraz odmienne objawy chorobowe, którym towarzyszy ściśle określony typ zmian patologicznych. Tabela 1 przedstawia przykłady schorzeń neurodegeneracyjnych, sklasyfikowanych jako jednostki chorobowe, wyodrębnione na podstawie obserwacji klinicznego przebiegu choroby i obrazu zmian patologicznych.

Schorzenia przebiegające z udziałem patologii białek i i synukleiny

Choroba Alzheimerera otrzymała nazwę od swego odkrywcy, Aloisa Alzheimerera, wybitnego psychiatry i neurologa niemieckiego,

Tabela I

Rodzaje patologicznych agregatów białkowych jakie pojawiają się w przebiegu niektórych, najczęściej występujących chorób neurodegeneracyjnych.

Typ schorzenia	Typ agregatu białkowego	Skład agregatu
Choroba Alzheimerera	Zewnątrzkomórkowe blaszki amyloidowe	β -amyloid, NAC, ubikwityna
Choroba Parkinsona	Ciała Lewy'ego w cytoplazmie neuronów	α -synukleina, ubikwityna, UCH-L1, neurofilamenty
ALS i FALS	Agregaty w cytoplazmie neuronów i astrocytów	SOD1 (FALS), ubikwityna, α -synukleina (ALS)
Choroby prionu	Zewnątrzkomórkowe złogi amyloidowe	Białko prionu, ubikwityna
Choroba Huntingtona i inne choroby związane z mutacją trinukleotydowych powtórzeń CAG	Wewnątrzjądrowe agregaty	Białka zawierające powtarzającą się sekwencję glutaminy, różne białka wewnątrzjądrowe

ALS – stwardnienie zanikowe boczne; FALS – rodzinna, dziedziczna postać stwardnienia zanikowego bocznego; NAC – nicamyloidowy komponent blaszek β -amyloidowych (fragment α -synukleiny); SOD1 – dysmutaza nadtlenczkowa, UCH-L1 – hydrolaza C-końcowego fragmentu ubikwityny; CAG – sekwencja kodująca glutaminę (Dane wg Tran i Miller, 1999)

Tabela II

Rodzaje białek z mutacją trinukleotydowych powtórzeń kodujących glutaminę.

Typ schorzenia	Białko	Fizjologiczny zakres częstości powtórzeń	Zakres częstości powtórzeń obserwowany u chorych
HD	huntingtyna	6-35	36-121
DRPLA	atrofina 1	3-36	49-88
SCA - 1	ataksyna 1	6-39	40-83
SCA - 2	ataksyna 2	14-32	33-77
SCA - 3	ataksyna 3	12-40	55-86
SCA - 6	białko kanału Ca^{2+} typu P lub Q	4-18	21-30
SCA - 7	ataksyna 7	7-17	38-130
SBMA	receptor androgenowy	9-36	38-62
Schizofrenia	białko aktywowanego przez Ca^{2+} kanału potasowego	< 19	> 19

HD - Choroba Huntingtona; DRPLA - (ang. dentatorubral palido-luysian atrophy); SBMA (ang. spinobulbar muscular atrophy) - rdzeniowo-opuszkowy zanik mięśniowy; SCA (ang. spinocerebellar ataxia) — ataksja rdzeniowo-mózdkowa (Dane wg Tran i Miller, 1999)

który po raz pierwszy opisał przypadek pacjentki, 51-letniej Augusty D., która została przyjęta do szpitala z objawami otępienia (demencji) i tamże zmarła. Dr Alzheimer przeprowadził badanie neuropatologiczne stwierdzając obecność blaszek starczych i splątków nerofibrylarnych i wyniki tych badań opublikował w roku 1907. Obecnie choroba Alzheimerera jest najczęściej występującą formą otępienia. Klinicznie charakteryzuje się ona po-

stępującą utratą pamięci i upośledzeniem funkcjonowania intelektualnego. Typowe zmiany morfologiczne obserwowane w przypadku tej choroby, to obecność blaszek P-amyloidowych tworzących złogi oraz zwyrodnień (splątków) neurofibrylarnych. W niektórych przypadkach występują także ciała Lewy'ego. Obecność złożeń i zwyrodnień początkowo powoduje upośledzenie przekazywanie sygnału między neuronami, a nastę-

nie doprowadza do rozpadu błony komórkowej, co prowadzi do śmierci neuronu. Do zaników neuronalnych dochodzi w różnych obszarach mózgu: w hipokampie i w korze mózgowej, w płatach czołowych, skroniowych i potylicznych.

Choroba Parkinsona jest po chorobie Alzheimerera, drugą najczęstszą chorobą neurodegeneracyjną. Opisana została po raz pierwszy w 1817 roku przez Jamesa Parkinsona. W większości przypadków występuje sporadycznie, ale istnieją także formy dziedziczne. Charakterystycznymi objawami choroby są drżenia, sztywności mięśniowe i bradykinezja, czyli spowolnienia i ubóstwo ruchowe, a w końcu zaburzenia postawy i chodu. Generalnie jest to choroba prowadząca do szeroko pojętych zaburzeń motoryki. Chorzy na tę chorobę piszą drobnymi literkami, mają zmniejszoną siłę głosu i zaburzenia artykulanowania mowy (patrz Vetulani, 2001). W badaniu neuropatologicznym obserwuje się obecność ciałek Lewy'ego, zlokalizowanych głównie w jednym z obszarów mózgu nazywanym substancją czarną. Często pojawiają się także w innych strukturach, takich jak kora mózgowa, a nawet w rdzeniu kręgowym (patrz Barcikowska i Desperat, 1999). Charakterystyczną cechą biochemiczną choroby Parkinsona jest obniżenie poziomów dopaminy w prążkowie, powstałe w wyniku zniszczenia znajdujących się tu zakończeń, tworzących dopaminę neuronów w substancji czarnej. Chociaż ciała Lewy'ego są uważane za morfologiczny wykładnik choroby Parkinsona, mogą występować również w wielu innych chorobach neurodegeneracyjnych, w chorobie Alzheimerera i w otępieniu z ciałkami Lewy'ego (*ang. Lewy body dementia*). Jednak w tym ostatnim przypadku występowanie patologii jest zdecydowanie bardziej rozlane i obserwowane w wielu obszarach mózgu, w hipokampie, śródmózgowiu i w obrębie kory nowej. Kliniczne objawy choroby polegają na zmiennych zaburzeniach funkcji poznawczych. Okresowo występują zaburzenia świadomości naprzemiennie z tzw. okresami jasnymi.

Porażenie nadjądrowe (*ang. progressive supranuclear palsy*), pod względem objawów

klinicznych, przypomina chorobę Parkinsona. W tym jednak przypadku głównymi objawami choroby są nienormalne ruchy gałek ocznych i brak stabilności postawy. Choroba charakteryzuje się obecnością zwyrodnień zawierających białka α z czterema powtórzeniami.

Otępienie parkinsonowskie typu Guam (*ang. Parkinson's dementia complex Guam*) jest przykładem występowania lokalnego (endemicznego) ogniska chorób neurodegeneracyjnych, związanego z działaniem środowiska. W latach 50-tych stwierdzono, że tubylcy na wyspach Guam i Roto, często zapadali na chorobę, która fenotypowo była kombinacją choroby Parkinsona i Alzheimerera. Po pewnym czasie znaleziono dwa następne ogniska tej choroby na innych wyspach Pacyfiku (półwyspie Kia na wyspie Honshiu i w Zachodniej Nowej Gwinei) i wtedy zespół chorobowy przemianowano na zespół neurodegeneracyjny Zachodniego Pacyfiku. Równie często w tych regionach dochodziło do zachorowań na stwardnienie zanikowe boczne (*ang. amyotrophic lateral sclerosis, ALS*). W wyniku analizy diety tubylców stwierdzono, że do produkcji mąki używali oni ziarno nibysagowca, zawierające w znacznych ilościach dwie neurotoksyny. Pochodna jednej z nich (cykazyiny) jest kancerogenna, genotoksyczna i może wywoływać agregację białek τ . Na tej drodze przyczyniała się do powstawania parkinsonizmu wyspy Guam. Druga toksyna, P-N-metylamino-L-alanina, jest silnie ekscytotoksyczna i powoduje niszczenie motoneuronów i neuronów dopaminowych. Mimo swej toksyczności oba związki same nie były w stanie wywołać choroby, ale ich działanie było nasilone przez występującą w tym środowisku nierównowagę mineralną - niskie poziomy wapnia i magnezu przy jednocześnie wysokich poziomach glinu i manganu w wodzie i glebie. Stwierdzono, że taka kombinacja zagrożeń prowadzi do powstawania ognisk stwardnienia zanikowego bocznego oraz parkinsonizmu z otępieniem (patrz Vetulani, 2001).

ALS jest chorobą neurodegeneracyjną zaczynającą się w wieku dorosłym i charaktery-

zującą się selektywną degeneracją motoneuronów w pniu mózgu i rdzeniu kręgowym. To schorzenie, w ciągu trzech do pięciu lat, nieodwołalnie prowadzi do paraliżu i śmierci. Około 10% przypadków ALS jest odziedziczonych (ang. *familial amyotrophic lateral sclerosis*, FALS) (patrz Tran i Miller, 1999). Wśród nich u 15-20% obserwuje się obecność mutacji typu missens w genie kodującym enzym znany jako Cu^{2+} - Zn^{2+} (miedzi i cynkowo zależna) dysmutaza nadtlenkowa (ang. *superoxide dismutase*, SOD1). Ta mutacja powoduje, że białko SOD1 zmienia swoje właściwości i staje się toksyczne. Enzym ten należy do rodziny białek, które w warunkach fizjologicznych pełnią rolę „zmiataczy” wolnych rodników. Wolne rodniki są wysoce reaktywnymi cząsteczkami, które mogą atakować różne komórkowe białka, uszkadzać DNA i wyzwalać proces apoptozy prowadzący do śmierci komórek. Oprócz unieszkodliwiania wolnych rodników tlenowych, SOD 1 jest także zdolna do katalizowania innych reakcji, takich jak wykorzystywanie tlenków azotu do nitrozytacji białek i następnie wykorzystanie pojawiającego się w tej reakcji nadtlenku wodoru do wytworzenia bardzo szkodliwych rodników hydroksylowych. Badania na modelach zwierzęcych wskazują, że jedna z tych reakcji może być nasiloną u osobników ze zmutowanym genem SOD1. Jednak dalsze badania wykazały, że mutacja SOD1 nie jest jedynym i wystarczającym czynnikiem do wywołania ALS. Prawdopodobnie odgrywa tu również znaczącą rolę agregacja SOD 1 (Brujin i wsp., 1998). Agregaty tego typu są obserwowane w komórkach nerwowych i gleju astrocytarnym transgenicznych myszy (z mutacją genu SOD1). Co więcej podobne agregaty obserwowano również u ludzi zmarłych na FALS, co wskazuje, że agregacja SOD1 prawdopodobnie odgrywa ważną rolę w schorzeniu neurodegeneracyjnym tego typu (Brujin i wsp., 1997).

Otępienie czołowo-skroniowe z parkinsonizmem związanym z chromosomem 17 (ang. *frontal temporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17*, FTDP-17) została zdefiniowana genetycznie jako demencja spo-

wodowana mutacją genu kodującego białko x. Choroba charakteryzuje się obecnością różnych patologicznych form tego białka, których rodzaj zależy od miejsca mutacji w genie. W niektórych przypadkach objawy FTDP-17 pokrywają się z objawami omówionej wyżej choroby Picka (Ghetti i wsp., 2000).

Atrofia wielosystemowa (ang. *Multiple system atrophy*) pod względem objawów klinicznych również przypomina chorobę Parkinsona, ale obserwuje się tutaj przewagę zaburzeń wegetatywnych. Charakterystyczne zmiany patologiczne towarzyszące tej chorobie to wręty synukleiny w cytoplazmie komórek glejowych.

Choroby prionowe mają wiele fenotypów: od formy szybkiego otępienia (choroba Creutzfeldta-Jakoba) do wolno rozwijającej się ataksji (syndrom Gerstmann-Straussler-Scheinker). Etiologia związana jest z agregacją białek prionu. Główną zmianą patologiczną są masywne zmiany gąbczaste, ale w niektórych przypadkach obserwuje się także występowanie zwyrodnień neurofibrilarnych i ciałek Lewy'ego.

Schorzenia neurodegeneracyjne związane z mutacją trinukleotydomów powtórzeń kodujących glutaminę

Omówione dotychczas schorzenia neurodegeneracyjne charakteryzują się zmianami patologicznymi z udziałem białek x i synukleiny. Następną grupą chorób związana jest z występowaniem agregatów, składających się głównie z białek, które w wyniku mutacji zawierają nadmierne ilości cząsteczek glutaminy.

Choroba Huntingtona jest genetycznym postępującym schorzeniem neurodegeneracyjnym, któremu towarzyszy utrata neuronów w hipokampie i korze mózgowej. Schorzenie przejawia się mimowolnymi ruchami i skrętami ciała podobnymi do tańca, zaburzeniami funkcji poznawczych, a w końcu prowadzi do śmierci. Choroba ta dziedziczona jest w sposób autosomalnie dominujący i charakteryzuje się tak zwaną antycypacją, która polega na nasileniu objawów i wcześniejszym pojawianiu się początków choroby w każdym kolejnym pokoleniu (Tran i Miller, 1999). Gen

odpowiedzialny za chorobę Huntingtona koduje białko nazwane huntingtyną. Wprawdzie huntingtyna jest szeroko rozpowszechniona zarówno w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, jak i poza nim, ale fizjologiczna funkcja tego białka nie jest znana. Molekularne podłoże przekazywania choroby Huntingtona jest związane z mutacją, która polega na drastycznym wzroście liczby kopii powtórzenia niestabilnych sekwencji trinukleotydowych CAG w genie huntingtyny. O ile u zdrowych ludzi zmienność polimorficzna tego regionu waha się od 6 do 35 powtórzeń, to u osób chorych liczba ta może osiągnąć nawet 120 (Tab. 2). Sekwencja CAG jest odpowiedzialna za kodowanie aminokwasu - glutaminy. Wielokrotne powtórzenie sekwencji CAG w genie powoduje pojawienie się zwielokrotnionej ilości reszt glutaminowych w białku. Takie białka mogą łatwo przybierać formę P-harmonijki, mającej skłonność do tworzenia agregatów (Davies i wsp., 1998).

Choroba Huntingtona jest jednym z ośmiu dotychczas opisanych schorzeń, należących do rodziny schorzeń "wielokrotnego powtórzenia CAG" (Goedert i wsp., 1998). Również pozostałych siedmiu przedstawicieli tej rodziny charakteryzuje się powodowaniem bezładu ruchowego (ataksji) (Tabela 2).

Schorzenia neurodegeneracyjne jako wspólny proces chorobowy, prowadzący do zwyrodnienia mózgu

Dotychczasowe obserwacje przebiegu chorób neurodegeneracyjnych i towarzyszących im zmian w morfologii komórek nerwowych wskazują, że patogeniczne mechanizmy wyodrębnionych klinicznie jednostek chorobowych nakładają się. Coraz więcej przesłanek przemawia za tym, że choroby neurodegeneracyjne powinno się traktować jako proces zwyrodnienia mózgu, mający wspólne podłoże, którym jest agregacja zdegenerowanych białek (Hardy i Gwinn-Hardy, 1999). Za takim podejściem przemawia kilka podanych poniżej przykładów:

1. Często u tej samej osoby obserwuje się współwystępowanie różnych (w pojęciu klinicznym) objawów chorobowych i wtedy dia-

gnozy brzmią „otępienie mieszane”, „parkinsonizm z otępieniem typu Alzheimera” czy też „nietypowy parkinsonizm”. Takim przypadkom towarzyszy także współwystępowanie zmian patologicznych, które uprzednio wiązano wyłącznie z jednym typem choroby neurodegeneracyjnej. Na przykład u osobnika z blaszkami neurotycznymi obserwuje się równoczesne występowanie ciałek Lewy'ego i pojedynczych splątków neurofibrylarnych.

2. To samo schorzenie może być wywołane przez różne czynniki. Badania genetyczne pokazują, że mutacje trzech różnych loci genowych prowadzą do autosomalnie dominującej wczesnej postaci choroby Alzheimera. Podobnie, mutacje trzech różnych loci genowych prowadzą do autosomalnie dominującej wczesnej formy choroby Parkinsona (Farrer i wsp., 1999). Innymi słowy, taka sama zmiana patologiczna może być wywołana różnymi czynnikami. Prawdopodobnie tak się dzieje, ponieważ możliwości reakcji układu nerwowego na „zniewagi” ograniczają się jedynie do kilku sposobów.

3. Wreszcie, jeden typ mutacji w genie powoduje różne skutki, czyli objawy różnego typu. Badanie rodzin z dziedzicznymi formami choroby pokazują, że osoby z haplotypem zasocjowanym z chorobą Parkinsona mogą wykazywać całkowicie różne zmiany fenotypowe, na przykład otępienie czy drżenie samostne, bądź żaden z tych objawów.

Mając na względzie powyższe fakty uważa się obecnie, że choroby neurodegeneracyjne należy rozważać jako konsekwencję kolejno po sobie następujących procesów biochemicznych i że przynajmniej część z nich ma związek z więcej niż jedną jednostką chorobową. Takie podejście daje szansę na to, że w przyszłości zostaną opracowane bardziej skuteczne terapie, które będą skuteczne w wielu chorobach. Do chwili obecnej bowiem, leczenie stosowane w chorobach neurodegeneracyjnych opiera się głównie na terapii zastępczej. Polega ona na uzupełnianiu deficytu pewnych neuroprzekaźników, co wprawdzie łagodzi objawy choroby, ale ponieważ nie usuwa jej przyczyny, nie hamuje nieubłagania postępującego procesu neurodegeneracji. Tym nie-

mniej, obserwacja i wnikliwa ocena objawów klinicznych jest ważna nie tylko ze względu na wybór obecnie dostępnej terapii, ale także szczególnie użyteczna dla prowadzenia dalszych badań ponieważ pomaga wydedukować lokalizację uszkodzenia w mózgu.

Postęp w dziedzinie biochemii, biologii i genetyki molekularnej spowodował zmianę poglądów dotyczących klasyfikacji schorzeń neurodegeneracyjnych. Coraz wyraźniej widać, że ten problem nie mieści się w rubryce jednostek kliniczno-patologicznych i że wszystkie te schorzenia, dotychczas wyszczególniane jako odrębne jednostki, są właściwie ściśle powiązanym procesem zwyrodnienia mózgu, spowodowanym agregacją białek. Poszukiwanie etiologii różnych schorzeń neurodegeneracyjnych zmusza nas do tego, abyśmy zaczęli myśleć o sekwencji wypadków, z których każdy ma swoje biochemiczne następstwa i zapoczątkowuje lawinę kolejnych procesów (Hardy

1 Gwinn-Hardy, 1999). Za takim sposobem niszenia przemawia prosty przykład:

mutacja w APP, presenilinie 1 i 2, wszystkie trzy i każda z osobna (już mutacja jednego z tych genów) powoduje wczesną formę choroby Alzheimera, rozwijającą się w wyniku nagromadzenia A β -42. W poszczególnych komórkach nerwowych takie zwyrodnienie prowadzi albo do dysfunkcji białka τ i splotów neurofibrylarnych albo do dysfunkcji a-synukleiny i ciałek Lewy'ego. Z drugiej strony dysfunkcja τ może być spowodowana mutacją w obrębie samego τ . Kiedy więc samo τ jest odpowiedzialne za schorzenie diagnoza brzmi: otępienie czołowo-skroniowe z parkinsonizmem związanym z chromosomem 17. I chociaż postać kliniczna tej choroby jest trochę podobna do choroby Alzheimera, to jednak się od niej różni (większa agresywność, mniejsze deficyty poznawcze i całkowita oporność na leczenie inhibitorami cholinesterazy).

Dysfunkcja synukleiny i powstawanie ciałka Lewy'ego mogą być powodowane w sposób bardziej bezpośredni - przez mutację a-synukleiny. W tym przypadku dominuje postać choroby Parkinsona. Jednak sama mutacja genu a-synukleiny nie jest bezwzględnie koniecznym warunkiem dla formowania się

ciałek Lewy'ego, ponieważ występują one w większości przypadków choroby Parkinsona, pomimo braku mutacji genu a-synukleiny. Czyli "decyzja" pojedynczego neuronu czy "wybrać" dla swojej śmierci drogę t/splątki neurofibrylarne czy też drogę synukleina/ciałka Lewy'ego, zależy od czasu powstania i charakteru zwyrodnienia, chemii neuronu i struktury sąsiednich komórek glejowych, genomu oraz wpływu otaczającego środowiska (Hardy i Gwinn-Hardy, 1999). Podobne argumenty mogą być przytaczane w przypadku pojawiania się splątków neurofibrylarnych i ciał Lewy'ego w niektórych chorobach prionowych. Choć więc istnieje kilka alternatywnych dróg prowadzących do śmierci komórki nerwowej, to są one wzajemnie powiązane.

Sposób rozważania schorzeń neurodegeneracyjnych, jako wspólnego procesu, jest niezwykle ważny w kontekście opracowywania nowych strategii terapeutycznych i jest konieczny przy podejmowaniu działań prewencyjnych bądź leczniczych. Wielkie nadzieje są pokładane w badaniach nad ludzkim genomem (w ramach Human Genome Project), gdyż poznanie różnorodności genetycznej może stać się orężem w walce z neurodegeneracjami. W przyszłości może to umożliwić określanie ryzyka zachorowania, co u potencjalnych pacjentów prawdopodobnie pozwoli na zatrzymanie procesu rozwoju choroby na wcześniejszym etapie.

Piśmiennictwo

1. **Alves-Rodrigues A., Gregori L., Figueiredo-Pereira M. E.:** (1998) Ubiquitin, cellular inclusions and their role in neurodegeneration. *Trends Neurosci.* 1998, 21, 516-520.
2. **Annaert W. and De Strooper B.:** (1999) Presenilins: molecular switches between proteolysis and signal transduction. *Trends Neurosci.*, 22, 439-443.
3. **Barcikowska M., Desperat M.:** (1999) Neuropatologiczne podłoże choroby Parkinsona. W: *Choroba Parkinsona*. Ed.: Ossowska K., Skrypt - XVI Zimowa Szkoła Instytutu Farmakologii PAN, Mogilany, 1999, pp. 99-105.
4. **Brujin L.I., Becher M.W., Lee M.K., Anderson K.L., Jenkins N.A., Copeland N.G., Sisodia S.S., Rothstein J.D., Borchelt D.R., Price D.L., Cleveland D.W.:** (1997) ALS-linked SOD1 mutant G85R mediates damage to astrocytes and promotes rapidly progressive disease with SOD1 -containing inclusions. *Neuron*, 18, 327-338.

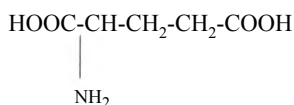
5. **Bruijn L.I., Houseweart M.K., Kato S., Anderson K.L., Anderson S.D., Ohama E., Reaume A.G., Scott R. W., Cleveland D.W.:** (1998) Aggregation and motor neuron toxicity of an ALS-linked SOD1 mutant independent from wild-type SOD1. *Science*, 281, 1851-1854.
6. **Clayton D.F., George J.M.:** (1998) The synucleins: a family of proteins involved in synaptic function, plasticity, neurodegeneration and disease. *Trends Neurosci.*, 21, 249-254.
7. **Clayton D.F., George J.M.:** (1999) Synucleins in synaptic plasticity and neurodegenerative disorders. *J. Neurosci. Res.*, 58, 120-129.
8. **Davies S.W., Beardsall K., Turmaine M., DiFiglia M., Aronin N., Bates G.P.:** (1998) Arc neuronal intranuclear inclusions the common neuropathology of triplet-repeat disorders with polyglutamine-repeat expansions. *Lancet*, 351, 131-133.
9. **De Strooper B., Annaert VV., Cupers P., Sal'tig P., Craessaerts K., Mummi J.S., Schroeter E.H., Schrijvers V., Wolfe M.S., Ray W.J., Goate A., Kopan R.:** (1999) A presenilin-1-dependent gamma-secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain. *Nature*, 398, 518-522.
10. **De Strooper B., Saftig P., Craessaerts K., Vanderstichele H., Guhde G., Annaert W., Von Figura K., Van Leuven F.:** (1998) Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein. *Nature*, 391, 387-390.
11. **Farrer M., Gwinn-Hardy K., Hutton M., Hardy J.:** (1999) The genetics of disorders with synuclein pathology and parkinsonism. *Hum. Mol. Genet.*, 8, 1901-1905.
12. **Ghetti B., Murrell J.R., Zolo P., Spillantini M.G., Goedert M.:** (2000) Progress in hereditary tauopathies: a mutation in the Tau gene (G389R) causes a Pick disease-like syndrome. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 920, 52-62
13. **Goedert M., Spillantini M.G.:** (2000) Tau mutations in frontotemporal dementia FTDP-17 and their relevance for Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta.*, 1502, 110-121.
14. **Goedert M., Spillantini M.G., Davies S.W.:** (1998) Filamentous nerve cell inclusions in neurodegenerative diseases. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 8, 619-632
15. **Goedert M., Ghetti B., Spillantini M.G.:** (2000) Tau gene mutations in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17). Their relevance for understanding the neurodegenerative process. *Ann N Y Acad Sci.*, 920, 74-83.
16. **Haass C., Selkoe D.J.:** (1993) Cellular processing of beta-amyloid precursor protein and the genesis of amyloid beta-peptide. *Cell*, 75, 1039-1042.
17. **Hardy J., Gwinn-Hardy K.:** (1999) Neurodegenerative disease: a different view of diagnosis. *Mol. Med. Today*, 5, 514-517.
18. **McPhie D.L., Golde T., Eckman C.B., Yager D., Brant J.B., Neve R.L.:** (2001) P-Secretase cleavage of the amyloid precursor protein mediates neuronal apoptosis caused by familial Alzheimer's disease mutations. *Mol. Brain Res.*, 97, 103-113
19. **McKeon-O'Malley C. and Tanzi R.:** (2001) Etiology, genetics, and pathogenesis of Alzheimer's disease. In: *Functional neurobiology of aging*. Eds. Hof P. R., Mobbs C. V., Academic Press, San Diego, 2001, pp. 333-348.
20. **Mobbs C.V., Rowe J.W.:** (2001) Nature versus nurture in the aging brain. In: *Functional neurobiology of aging*. Eds. Hof P. R., Mobbs C. V., Academic Press, San Diego, 2001, pp. 13-19.
21. **Naruse S., Thinakaran G., Luo J.J., Kusiak J.W., Tomita T., Iwatsubo T., Qian X., Ginty D.D., Price D.L., Borchelt D.R., Wong P.C., Sisodia S.S.:** (1998) Effects of PS 1 deficiency on membrane protein trafficking in neurons. *Neuron*, 21, 1213-1221.
22. **Neve R.L., McPhie D.L., Chen Y.:** (2000) Alzheimer's disease: a dysfunction of the amyloid precursor protein(l). *Brain Res.*, 886, 54-66.
23. **Neve R.L., Robakis N.K.:** (1998) Alzheimer's disease: a re-examination of the amyloid hypothesis. *Trends Neurosci.*, 21, 15-19.
24. **Riess O., Jakes R., Kruger R.:** (1998) Genetic dissection of familial Parkinson's disease. *Mol. Med. Today*, 4, 438-444
25. **Sherrington R., Rogaev E.I., Liang Y., Rogaeva E. A., Levesque G., Ikeda M., Chi H., Lin C., Li G., Holman K. et al.:** Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 375, 754-760.
26. **Spillantini M.G., Van Swieten J.C., Goedert M.:** (2000) Tau gene mutations in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17). *Neurogenetics*, 2, 193-205.
27. **Strosznajder J.B., Lalowski M.M.:** (2001) Peptydy amyloidu beta w mózgu starszym i w patomechanizmie choroby Alzheimerza. W: *Mózg a starzenie*. Eds.: Strosznajder J. B. I Mossakowski M. J., Centrum Upowszechniania Nauki PAN, Warszawa, 2001, pp. 106-129.
28. **Struhl G., Greenwald I.:** (1999) Presenilin is required for activity and nuclear access of Notch in *Drosophila*. *Nature*, 398, 522-525.
29. **Tran P.B., Miller R.J.:** (1999) Aggregates in neurodegenerative disease: crowds and power? *Trends Neurosci.*, 22, 194-197.
30. **Vetulani J.:** (2001) Choroba Parkinsona. W: *Mózg a starzenie*. Eds.: Strosznajder J.B. I Mossakowski M.J., Upowszechnianie Nauki - Oświata „UN-O”, Warszawa, 2001, pp. 135-170.
31. **Wolfe M.S., Xia VY, Ostaszewski B.L., Diehl T.S., Kimberly WT., Selkoe D.J.:** (1999) Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and gamma-secretase activity. *Nature*, 398, 513-517.
32. **Ye Y., Lukinova N., Fortini M.E.:** (1999) Neurogenic phenotypes and altered Notch processing in *Drosophila* Presenilin mutants. *Nature*, 398, 525-529.

Pobudzające aminokwasy - anatomia w ośrodkowym układzie nerwowym

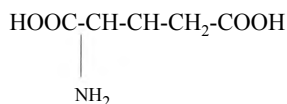
Maria Śmiałowska

Pobudzające aminokwasy, a wśród nich najpowszechniej występujący kwas glutaminowy (glutaminian), są neuroprzekaźnikami w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), gdzie stanowią niezbędny element wszystkich podstawowych i wyższych czynności mózgu. Występują w wielu neuronach we wszystkich strukturach mózgu, rdzenia kręgowego i w zwojach czuciowych. Są głównym neuroprzekaźnikiem, pobudzającym w korze mózgowej i strukturach limbicznych. Clutaminianergiczne neurony kory, zwłaszcza neurony piramidowe, projektują do struktur podkorowych, pnia mózgu i rdzenia kręgowego. Uwalniany na zakończeniach glutaminian działa na neurony odbiorcze poprzez swoiste receptory, wśród których wyróżniono wiele podtypów o wyraźnie zróżnicowanym rozmieszczeniu anatomicznym. Znajomość anatomii i różnorodności morfologicznej neuronów i receptorów glutaminianergicznych wydaje się istotna dla poznania i wpływania na wybrane funkcje OUN w celu leczenia jego zaburzeń.

Od lat 50-tych coraz więcej danych wskazywało, że najbardziej rozpowszechnionymi neurotransmiterami w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) są aminokwasy. Wśród nich wyróżnić można aminokwasy pobudzające i hamujące. Endogenne aminokwasy pobudzające (EAA) to głównie kwas glutaminowy (GLU) i asparaginowy (ASP) [13]. Kwas glutaminowy jest prostym, nierozgałęzionym pięciowęglowym aminokwasem, występującym powszechnie w komórkach zwierzęcych i roślinnych:



W formie wolnej, nie wbudowany w białka, tworzy jon glutaminianowy. Powstaje głównie dwiema drobinami: z kwasu alfa-ketoglutazarowego (który jest jednym z kluczowych składników cyklu kwasu cytrynowego) lub z glutaminy. Kwas asparaginowy jest krótszym 4-węglowym aminokwasem:



Powstaje w reakcji transaminacji z kwasu szczawiooctowego i glutaminowego. W pełni udowodniona jest funkcja neuroprzekaźnikowa GLU natomiast ASP wciąż budzi pewne kontrowersje. Często współwystępuje z GLU,

a także pobierany jest przez neurony glutaminianowe oraz uwalniany z zakończeń w sposób zależny od jonów wapnia [wg 17], jednak niewiele jest go w obszarach zakończeń. Przyjmuje się na ogół, że jest neuroprzebieżnikiem w drogach z jąder oliwki do kory mózdzku, w połączeniach spoidłowych hipokampa i w intemeuronach pobudzających rdzenia kręgowego [15,30,41,49]. Endogennym pobudzającym aminokwasem jest też kwas homocysteinowy, jednak występuje on głównie w astrocytach i nie jest uznany za neuroprzebieżnik [wg 41].

W latach 50-tych zaobserwowano, że GLU jest pobudzającym neuroprzebieżnikiem w płycie nerwowo-mięśniowej u wielu skorupiaków i owadów [47]. Pobudzające działanie GLU na korę mózgową kręgowców opisał po raz pierwszy Hayashi w 1954 r. [22], a dokładniejsze badania przeprowadzili Curtis i wsp. pod koniec lat 50-tych i w latach 60-tych [7,8,9]. Wykazali, że GLU, podany na powierzchnię komórki nerwowej, wywołuje jej szybką i silną depolaryzację. W OUN ssaków GLU występuje w wysokim stężeniu 10-50 mM, rozmieszczony w 4 pulach: (a) jako neuroprzebieżnik w neuronach i zakończeniach glutaminianowych; (b) jako prekursor dla hamującego neuroprzebieżnika, kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) w neuronach i zakończeniach GABAergicznym; (c) jako składnik przemian metabolicznych w neuronach; (d) jako składnik przemian metabolicznych w komórkach glejowych [13,16 i wg 17].

Puła neuroprzebieżnikowa stanowi jedynie około 20-30% całej zawartości GLU i z tego powodu poznanie lokalizacji neuronów i dróg nerwowych glutaminianowych następowało wolniej i było późniejsze niż dla innych neuroprzebieżników. Dopiero z początkiem lat 80-tych rozpoczęły się intensywne badania w tym kierunku [zob. 41]. Początkowo posługiwano się jedynie metodami pośrednimi, badając wpływ lezji i wywołanych nimi degeneracji przypuszczalnych dróg glutaminianowych na zawartość i wychwytywanie GLU lub ASP w unerwianych przez te drogi obszarach mózgu [13,19]. Jednak lezje takie dawały jedynie umiarkowany efekt, ze względu na niewielki

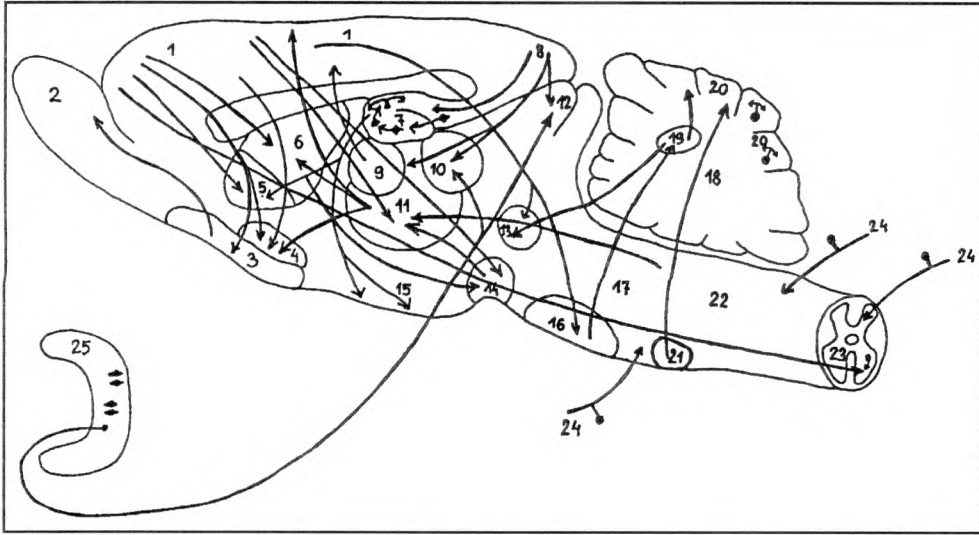
procent puli neuroprzebieżnikowej. Dobrą metodą do uwidaczniania dróg glutaminianowych okazało się badanie transportu wstecznego D-[³H]asparagianu, gdyż ASP, zarówno w formie L jak i D, podobnie jak L-glutaminian, jest selektywnie wychwytywany przez zakończenia i neurony glutaminianowe i transportowany wzdłuż aksonu, a jako forma D wykazuje stosunkowo dużą trwałość [10,41,43,44]. Ogromnym postępem w badaniach nad anatomią neuronów glutaminianowych było opracowanie metody bezpośredniego, immunocytochemicznego uwidaczniania GLU w neuronach. Metoda ta, opracowana w latach 1982-1987 przez Storm-Mathisen, Ottersen i wsp. [40], polega na wytworzeniu przeciwciała do GLU sprzężonego z albuminą przy pomocy glutaraldehydu. Przeciwciała takie, po odpowiednim oczyszczeniu, podane na tkankę utrwaloną glutaraldehydem, reaguje swoiście z neuroprzebieżnikową pulą GLU w neuronach [5,6,41,42]. Wytworzono również przeciwciała do kwasu asparaginowego i homocysteinowego [wg 41]. Pod koniec lat 80-tych opracowano czulszą modyfikację metody immunohistochemicznej, w której GLU i ASP, używane do wytworzenia przeciwciała, sprzęga się z hemocyaniną [wg 12, 23].

Anatomia neuronów glutaminianowych i asparagianianowych

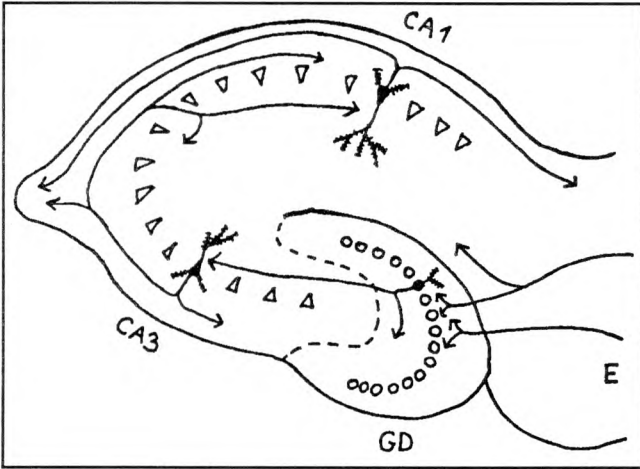
Zastosowanie łączne metod immunohistochemicznych, transportu znakowanych aminokwasów i lezji umożliwiło poznanie rozmieszczenia neuronów, dróg i zakończeń glutaminianowych (a w mniejszym stopniu asparagianianowych) w OUN ssaków [wg 41]. Ogólny schemat, pokazujący główne drogi glutaminianowe (i/lub asparagianianowe), przedstawia rycina 1.

Neurony kory nowej i ich projekcje

Bardzo liczne neurony glutaminianowe widoczne są w korze mózgowej. Ich populacja stanowi, zależnie od okolicy i warstwy, od kilkunastu do około 50% wszystkich neuronów [6]. GLU jest neuroprzebieżnikiem przede wszystkim w neuronach piramidowych kory nowej, tworzących projekcje do wielu struk-



Rycina 1
Schemat rozmieszczenia głównych dróg w mózgu i rdzeniu kręgowym szczura, w których neuroprzebieżnikiem są pobudzające aminokwasy (kwas glutaminowy i asparaginowy). Widok z boku. Zaznaczono również czuciowe drogi doprowadzające. 1-kora mózgowa, 2 - opuszka węchowa, 3 - jądro węchowe, 4-jądro migdałowe, 5 - jądro półleżące, 6-prążkowie, 7 - hipokamp, 8 - kora śródwęchowa, 9 - ciała kolankowate, 10 - poduszka wzgórza, 11 - wzgórze, 12 - wzgórki górne, 13 - jądro czerwienne, 14 - istota czarna, 15 - podwzgórze, 16 - jądra mostu, 17 - most, 18 - mózdzek, -19 jądra mózdzku, 20 - kora mózdzku z zaznaczonymi komórkami Purkiniego (kółka) i komórkami ziarnistymi (kropki), 21 - jądra oliwki, 22 - rdzeń przedłużony, 23 - rdzeń kręgowy z zaznaczonym pobudzającym intemeuronem, 24 - neurony czuciowe pierwszorzędowe, 25 - siatkówka



Ryc. 2
Schemat formacji hipokampa z zaznaczonymi neuronami glutaminianowymi, tworzącymi trójczłonową pętlę hipokampalną. Aksony glutaminianowe z kory śródwęchowej (E) dochodzą do neuronów ziarnistych zwoju zębatego (GD). Neurony te wysyłają aksony do komórek piramidowych pola CA3 hipokampa, a te z kolei do neuronów piramidowych pola CA1, które projektują na zewnątrz struktury. Na wszystkich odcinkach tej pętli neuroprzebieżnikiem jest kwas glutaminowy

tur mózgu i do rdzenia kręgowego, ale także w części neuronów niepiramidowych [zob. 41]. Masywne unerwienie glutaminianergiczne biegnie z kory mózgowej do prążkowie (striatum), jądra półleżącego (nucleus accu-

bens), guzka węchowego (tuberculum olfactorium), jądra migdałowego (nucleus amygdaloideus), wzgórza (thalamus), struktur śród-mózgowia [zwłaszcza wzgóreków (colliculus), obszaru brzusznej nakrywki (ang. Ventral

tegmental area), jądra czerwienno (nucleus ruber), istoty czarnej (substantia nigra)], jąder mostu oraz do kontralateralnego rdzenia kręgowego unerwiając motoneurony. Aksony glutaminianowe łączą także różne okolice kory między sobą oraz przechodzą do kory po stronie przeciwnej.

Szczegółowe badania immunohistochemiczne rozmieszczenia neuronów GLU i ASP w niektórych okolicach kory mózgowej, przeprowadzone pod koniec lat 80-tych, wykazały obecność ASP w bardzo wielu neuronach korowych (około 50%), głównie piramidowych, ale i w części niepiramidowych [11,12,20,21]. Porównania barwień dla obu aminokwasów wskazują, że występują one w odrębnych pulchach neuronalnych i tylko około 10% zabarwionych neuronów zawiera równocześnie GLU i ASP.

Neurony allocortex (kora stara i kora dawna) i struktur limbicznych oraz ich projekcje

Glutaminian jest również bardzo powszechnym neuroprzekaźnikiem w strukturach kory starej i dawnej (allocortex) oraz w strukturach limbicznych [zob. 41]. Neurony glutaminianowe kory śródwęchowej wysyłają projekcje do formacji hipokampa, wzgórków górnych i niektórych jąder wzgórza. W obrębie formacji hipokampa występuje charakterystyczna pętla hipokampalna, ułożona z trzech kolejno łączących się ze sobą neuronów glutaminianowych (Ryc. 2) [13,41]. Ze struktury tej również wychodzą aksony GLU. Biegają one do kory śródwęchowej, jądra migdałowatego, jądra półleżącego, przegrody bocznej, jądra prążka krańcowego i podwzgórza (do ciał suteczkowatych i części podstawno-przyśrodkowych). Neurony GLU kory gruszkowatej projektują do wzgórków węchowych, opuszek węchowych, jądra migdałowatego i wzgórza. Również w opuszkach węchowych znajdują się neurony immunoreaktywne wobec przeciwciał GLU i ASP, unerwiające korę gruszkowatą. Niektórzy badacze sugerują, że transmitterem w tych neuronach jest dwupeptyd N-acetyl-aspartyl-glutamiat (NAAG) [wg 41],

Neurony struktur podkorowych i innych oraz ich połączenia

Projekcje glutaminianowe biegną z neuronów jądra węchowego przedniego do opuszek węchowych, z prążkowie i jądra półleżącego do istoty czarnej, z niespecyficznych jąder wzgórza do kory nowej, prążkowie i ciała migdałowatego [41], z ciał kolankowatych wzgórza do kory wzrokowej [24], z innych okolic wzgórza, zwłaszcza przednich do kory [26, 29], z przedmurza (claustrum) do kory, z istoty czarnej oraz wielu innych obszarów śródmózgowia i mostu do wzgórza [41]. Glutaminian jest także neuroprzekaźnikiem w neuronach jąder mózdzku wysyłających projekcje do wzgórza i jądra czerwienno oraz w komórkach ziarnistych kory mózdzku unerwiających, leżące również w korze mózdzku, komórki Purkiniego [zob. 41]. W unerwieniu mózdzku odgrywa również rolę drugi pobudzający aminokwas, ASP. Jest on neuroprzekaźnikiem we włóknach pnących, biegnących do komórek Purkiniego z dolnych jąder oliwki [49]. ASP występuje również w projekcjach z prążkowie do istoty czarnej oraz w interneuronach pobudzających rdzenia kręgowego [zob. 41],

Glutaminian i/lub asparaginian jest również neuroprzekaźnikiem w wielu pierwszorzędowych neuronach czuciowych, przekazujących bodźce czuciowe i bólowe do rdzenia przedłużonego i kręgowego [46, 48]. Najlepiej udokumentowana jest rola GLU w układzie słuchowym i baroreceptyjnym. Obecność GLU jako neuro transmittera wykazano ponadto w siatkówce i nerwie wzrokowym niższych kręgowców; nie ma jednak pewnych danych o takiej samej funkcji GLU w układzie wzrokowym ssaków. Sugeruje się, że u ssaków neuroprzekaźnikiem w tych drogach jest dwupeptyd NAAG [1,18,41],

Anatomiczne rozmieszczenie receptorów glutaminianergicznych

Pobudzające aminokwasy, kwas glutaminowy i asparaginowy, działają na komórki docelowe poprzez receptory glutaminianergiczne (GluR). Jest bardzo wiele typów GluR

należących do 2 głównych klas receptorów: jonotropowych i metabotropowych [zob. 13]. Występują one na wszystkich komórkach OUN, zarówno nerwowych jak i glejowych, jednak nie jest to rozmieszczenie jednorodne. Wytworzenie w latach 90-tych przeciwciał do różnych typów, a nawet podjednostek receptorowych, pozwoliło na immunohistochemiczne obserwacje ich rozmieszczenia w mózgu i rdzeniu kręgowym.

Generalnie najpowszechniejsze we wszystkich strukturach są receptory jonotropowe NMDA [35,37], AMPA [28,36] i kainowe [34]. Wyraźne zróżnicowanie gęstości różnych typów i podtypów receptorów glutaminianergicznych obserwuje się często w obrębie poszczególnych struktur anatomicznych oraz w różnych populacjach neuronalnych. I tak np. receptory kainowe typu GluR6 i 7 są liczniejsze na komórkach piramidowych pola CA3 hipokampa niż pola CA1 [34]. Zróżnicowanie to koreluje z funkcją poszczególnych połączeń oraz wrażliwością neuronów na ekscytotoksyczne działanie pobudzających aminokwasów. Przykładem może być również rozmieszczenie receptorów jonotropowych na neuronach dopaminowych śródmózgowia. Grupa tych neuronów, skupiona w części zbittej istoty czarnej (SNc), wytwarza na swej powierzchni szczególnie dużo jonotropowych GluR typu NMDA, których pobudzenie powoduje silny napływ jonów wapnia do komórki. Nadmierny napływ jonów Ca^{++} do neuronu ma działanie toksyczne i powodować może jego obumarcie. Gęstość receptorów NMDA na neuronach SNc jest wyższa niż na sąsiednich neuronach dopaminowych jądra brzuszno-nakrywki, a więc neurony te mogą być bardziej narażone na ekscytotoksyczne uszkodzenia [31]. Wydaje się to korelować ze stwierdzonymi u pacjentów parkinsonicznych degeneracjami neuronów dopaminowych właśnie w SNc. Obserwuje się też zróżnicowanie typów receptorów zależnie od dochodzących dróg glutaminianergicznych. Parent i wsp. [32] wykazali, że projekcje GLU biegnące z kory mózgowej i niskowzgorza (subthalamus) oddziałują na neurony dopaminowe SNc

głównie przez receptory NMDA, natomiast projekcje z jądra konarowo-mostowego nakrywki (pedunculopontine tegmental nucleus) przez receptory AMPA.

Receptory metabotropowe (mGluR) są również szeroko rozmieszczone w wielu strukturach, jednak widoczne jest większe zróżnicowanie ich gęstości niż w przypadku receptorów jonotropowych, zwłaszcza jeśli stosuje się przeciwciała do poszczególnych podtypów receptorów [45]. Receptorów mGluR1 najwięcej jest na komórkach Purkinjego kory mózdzku w hipokampie i w istocie czarnej. Umiarkowana gęstość tych receptorów występuje w wielu innych obszarach mózgu [39]. Jeden z podtypów tych receptorów, mGluR1a, jest w hipokampie skupiony głównie w stratum oriens pola CA1 i we wnęce zawoju zębatego [14,27]. Receptorów mGluR2 jest szczególnie dużo w zawoju zębatym hipokampa, w warstwie komórek ziarnistych kory mózdzku oraz w niektórych jądrach wzgorza, podwzgorza, przegrody i jądra migdałowatego [33]. mGluR3 i mGluR5 jest szeroko, dyfuzyjnie rozmieszczony w wielu strukturach natomiast mGluR4 ma bardzo ograniczony zasięg. Znajduje się przede wszystkim w komórkach ziarnistych kory mózdzku oraz w znacznie mniejszej ilości w brzusznych jądrach wzgorza, opuszkach węchowych, hipokampie (zwłaszcza w obszarze CA2), prążkowiu i jądrze półleżącym [25, 38, 45]. Przykładem korelacji między anatomią mGluR a efektami fizjologicznymi mogą być wyniki badań nad myszami pozbawionymi genu odpowiedzialnego za wytwarzanie receptorów mGluR1 [4]. Myszy te wykazują mózdkowe zaburzenia ruchowe, ataksję i tremor oraz osłabienie zdolności uczenia się. Zaburzenia ruchowe wiązać można z niedoborem mG 1 uR 1 w korze mózdzku i istocie czarnej, gdyż u zwierząt prawidłowych obserwuje się występowanie licznych receptorów mGluR1 na komórkach Purkinjego w korze mózdzku oraz na neuronach dopaminowych SNc. Struktury te są odpowiedzialne za koordynację ruchową, a więc można przypuszczać, że receptory mGluR1 biorą znaczący udział w tej koordy-

nacji, a ich brak u myszy zmienionych genetycznie wiąże się z obserwowanymi zaburzeniami. Zaburzenia uczenia się wiązać można z hipokampem, który u myszy niezmutowanych posiada wysoką gęstość mG 1 uRI.

W ostatnich latach prowadzone są szczególnie intensywne badania glutaminianowych receptorów metabotropowych, gdyż postuluje się, że patologiczne zmiany w ich funkcjonowaniu mają związek z różnymi schorzeniami OUN [2], Badania takie stały się możliwe dzięki uzyskaniu w ostatnich latach związków farmakologicznych, działających agonistycznie lub antagonistycznie z wysoką swoistością na poszczególne typy receptorów [3], Ten kierunek badań budzi wśród farmakologów nadzieję na możliwość zastosowania podobnych związków w terapii schorzeń neurologicznych, neurodegeneracyjnych i w zapobieganiu uszkodzeniom niedokrwinnym mózgu. Badaniom tym może w przyszłości dopomóc lepsze poznanie rozmieszczenia poszczególnych podtypów receptorów w różnych strukturach i na różnych neuronach OUN.

Podsumowanie

W ośrodkowym układzie nerwowym ssa-ków EAA, przede wszystkim kwas glutaminowy, stanowią główny neuroprzekaźnik w połączeniach między strukturami OUN, szczególnie masywnie w neuronach i drogach korowych. Bardzo szerokie jest również rozmieszczenie ich receptorów. Powoduje to, iż układy GLU są niezbędnym elementem wszystkich podstawowych i wyższych czynności mózgu. Ta wszechobecność układów EAA stanowić może jednak trudność dla badacza pragnącego poznać i regulować tylko wybrane funkcje (np. w celach leczniczych). Pomocny może być tu fakt, że różnorodność funkcji regulowanych przez EAA wynika z istnienia różnorodności receptorów i nierównomierności ich rozmieszczenia, zarówno na poziomie struktur anatomicznych, jak i na poziomie subkomórkowym. Lepsze poznanie tej różnorodności morfologicznej wydaje się więc bardzo istotne w poznaniu i przysłym wpływowaniu na wybrane funkcje EAA.

Piśmiennictwo

1. **Anderson K.J., Monaghan D.T., Cangro C.B., Nambodiri M.A.A., Neale J.H., Cotman C.W.:** Localization of N-acetylasparylglutamate-like immunoreactivity in selected areas of the rat brain. *Neurosci. Lett.*, 1986, 72, 14-20.
2. **Bordi F., Ugolini A.:** Group I metabotropic glutamate receptors: implications for brain diseases. *Prog. Neurobiol.*, 1999, 59, 55-79.
3. **Conn P.J., Pin J.P.:** Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1997, 37, 205-237.
4. **Conquet F., Bashir Z.L., Davies C.H., Daniel H., Ferraguti F., Bordi F., Franz-Bacon K., Reggiani A., Matarese V., Conde F., Collingridge G.L., Crepel F.:** Motor deficit and impairment of synaptic plasticity in mice lacking mGluR1. *Nature*, 1994, 372, 237-243.
5. **Conti F.:** Toward the anatomical identification of glutamatergic neurons and synapses in the cerebral cortex. W: *Excitatory Amino Acids*. Eds. Meldrum B. S., Morrioni F., Simon R. P., Woods J. H., Raven Press, Ltd., New York, 1991, 45-53.
6. **Conti F., Rustioni A., Petrusz P., Towle A.C.:** Glutamate-positive neurons in the somatic sensory cortex of rats and monkeys. *J. Neurosci.*, 1987, 7, 1887-1901.
7. **Curtis D.R., Eccles R.M.:** The excitation of Renshaw cells by pharmacological agents applied electrophoretically. *J. Physiol. - London*, 1958, 141, 435-445.
8. **Curtis D.R., Koizumi K.:** Chemical transmitter substances in brain stem of cat. *J. Neurophysiol.*, 1961, 24, 80-90.
9. **Curtis D.R., Phillis J.W., Watkins J.C.:** The chemical excitation of spinal neurones by certain acidic amino acids. *J. Physiol. - London*, 1960, 150, 656-682.
10. **Davies L.P., Johnston G.A.R.:** Uptake and release of D- and L-aspartate by rat brain slices. *J. Neurochem.*, 1976, 26, 1007-1014.
11. **Dori I., Dinopoulos A., Cavanagh M.E., Parnavelas J.G.:** Proportion of glutamate- and aspartate-immunoreactive neurons in the efferent pathways of the rat visual cortex varies according to the target. *J. Comp. Neurol.*, 1992, 319, 191-204.
12. **Dori I., Petrou M., Parnavelas J.G.:** Excitatory transmitter amino acid-containing neurons in the rat visual cortex: a light and electron microscopic immunocytochemical study. *J. Comp. Neurol.*, 1989, 290, 169-184.
13. **Feldman R.S., Meyer J.S., Quenzer L.F.:** The amino acid neurotransmitters and histamine. W: *Principles of Neuropsychopharmacology*, Sinauer Associates, Inc., Publ., 1997, Ch. 10, 391-454.
14. **Ferraguti F., Conquet F., Corti C., Grandes P., Kuhn R., Knoppel T.:** Immunohistochemical localization of the mGluR1 metabotropic glutamate receptor in the adult rodent forebrain: evidence for a different distribution of mGluR1 splice variants. *J. Comp. Neurol.*, 1998, 400, 391-407.

15. **Fleck M.W., Henze D.A., Barrionuevo G., Palmer A.M.:** Aspartate and glutamate mediate excitatory synaptic transmission in area CA1 of the hippocampus. *J. Neurosci.*, 1993, 13, 3944-3955.
16. **Fonnum F.:** Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain. *J. Neurochem.*, 1984, 42, 1-10.
17. **Fonnum F.:** Excitatory amino acid pathways and the biochemical architecture of the glutamate terminal. W: *Frontiers in Excitatory Amino Acid Research*, Alan R. Liss, 1988, 85-92.
18. **Fonnum F., Henke H.:** The topographical distribution of alanine, aspartate, γ -aminobutyric acid, glutamate, glutamine and glycine in the pigeon optic tectum and the effect of retinal ablation. *J. Neurochem.*, 1982, 38, 1130-1134.
19. **Fonnum F., Storm-Mathisen J., Divac I.:** Biochemical evidence for glutamate as neurotransmitters in corticostriatal and corticothalamic fibres in rat brain. *Neuroscience*, 1981, 6, 863-873.
20. **Giuffrida R., Rustioni A.:** Glutamate and aspartate immunoreactivity in corticothalamic neurons of rats. W: *Cellular Thalamic Mechanisms*. Eds. Bontivoglio M., Sprafkin R., Elsevier, Amsterdam, 1988, 311-320.
21. **Giuffrida R., Rustioni A.:** Glutamate and aspartate immunoreactivity in corticospinal neurons of rats. *J. Comp. Neurol.*, 1989, 288, 154-164.
22. **Hayashi T.:** Effects of sodium glutamate on the nervous system. *Kcio J. Med.*, 1954, 3, 183-192.
23. **Hepler J.R., Toomim C.S., McCarty K.D., Conti F., Battaglia G., Rustioni A., Petrusz P.:** Characterization of antisera to glutamate and aspartate. *J. Histochem. Cytochem.*, 1988, 36, 13-22.
24. **Johnson R.R., Burkhalter R.T.:** Evidence for excitatory amino acid neurotransmitters in the geniculocortical pathway and local projections within rat primary visual cortex. *Exp. Brain Res.*, 1992, 89, 20-30.
25. **Kerner J.A., Standaert D.G., Penney J.B., Young A.B., Landwehrmeyer G.B.:** Expression of group one metabotropic glutamate receptor subunit mRNAs in neurochemically identified neurons in the rat neostriatum, neocortex, and hippocampus. *Mol. Brain Res.*, 1997, 48, 259-269.
26. **Kharazia V.N., Weinberg R.J.:** Glutamate in thalamic fibres terminating in layer IV of primary sensory cortex. *J. Neurosci.*, 1994, 14, 6021-6032.
27. **Martin L.J., Blackstone C.D., Haganir R.L., Price D.L.:** Cellular localization of a metabotropic glutamate receptor in rat brain. *Neuron*, 1992, 9, 259-270.
28. **Martin L.J., Blackstone C.D., Levey A.L., Haganir R.L., Price D.L.:** AMPA glutamate receptor subunits are differentially distributed in rat brain. *Neuroscience*, 1993, 53, 327-358.
29. **Ottersen O.P., Fischer B.O., Storm-Mathisen J.:** Retrograde transport of D-[3H] aspartate in thalamocortical neurones. *Neurosci. Lett.*, 1983, 42, 19-24.
30. **Ottersen O.P., Storm-Mathisen J.:** Different neuronal localization of aspartate-like and glutamate-like immunoreactivities in the hippocampus of rat, guinea pig, and Senegalese baboon (*Papio papio*), with a note on the distribution of gamma-aminobutyrate. *Neuroscience*, 1985, 16, 589-606.
31. **Paquet M., Tremblay M., Soghomonian J.-J., Smith Y.:** AMPA and NMDA glutamate receptor subunits in midbrain dopaminergic neurons in the squirrel monkey: an immunohistochemical and in situ hybridization study. *J. Neurosci.*, 1997, 17, 1377-1396.
32. **Parent A., Charara A.:** Glutamatergic inputs to midbrain dopaminergic neurons in primates. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 1999, 5, 193-201.
33. **Petralia R.S., Wang Y.-X., Singh S., Wu C., Shi L., Wei J., Wenthold R.J.:** A monoclonal antibody shows discrete cellular and subcellular localizations of mGluR1a metabotropic glutamate receptors. *J. Chem. Neuroanat.*, 1997, 13, 77-93.
34. **Petralia R.S., Wang Y.-X., Wenthold R.J.:** Histological and ultrastructural localization of the kainate receptor subunits, KA2 and GluR6/7, in the rat nervous system using selective antipeptide antibodies. *J. Comp. Neurol.*, 1994, 349, 85-110.
35. **Petralia R.S., Wang Y.-X., Wenthold R.J.:** The NMDA receptor subunits NR2A and NR2B show histological and ultrastructural localization patterns similar to those of NR1. *J. Neurosci.*, 1994, 14, 6102-6120.
36. **Petralia R.S., Wenthold R.J.:** Light and electron immunocytochemical localization of AMPA-selective glutamate receptors in the rat brain. *J. Comp. Neurol.*, 1992, 318, 329-354.
37. **Petralia R.S., Yokotani N., Wenthold R.J.:** Light and electron microscope distribution of the NMDA receptor subunit NMDAR1 in the rat nervous system using a selective anti-peptide antibody. *J. Neurosci.*, 1994, 14, 667-696.
38. **Shigemoto R., Kinoshita A., Wada E., Nomura S., Ohishi H., Takada M., Flor P.J., Neki A., Abe T., Nakanishi S., Mizuno N.:** Differential presynaptic localization of metabotropic glutamate receptor subtypes in the rat hippocampus. *J. Neurosci.*, 1997, 17, 7503-7522.
39. **Shigemoto R., Nakanishi S., Mizuno N.:** Distribution of mRNA for a metabotropic glutamate receptor (mGluR1) in the central nervous system: in situ hybridization study in adult and developing rat. *J. Comp. Neurol.*, 1992, 322, 121-135.
40. **Storm-Mathisen J., Leknes A. K., Bore A.T., Valand J.L., Edinsson P., Ilaug F.M., Ottersen O.P.:** First visualization of glutamate and GABA in neurones by immunocytochemistry. *Nature*, 1983, 301, 517-520.
41. **Storm-Mathisen J., Ottersen O.P.:** Anatomy of putative glutamatergic neurons. W: *Neurotransmitters and Cortical Function*. Ed. Avoli M., Reader T. A., Dykes R. W., Gloor P., Plenum Publishing Corporation, 1988, 39-70.
42. **Storm-Mathisen J., Ottersen O.P.:** Light and electron microscopic immunocytochemistry of excitatory amino acids. W: *Excitatory Amino Acids*. Ed.

- Meldrum B.S., Morroni F., Simon R. P., Woods J. H., Raven Press, Ltd., New York, 1991, 29-43.
43. **Storm-Mathisen J., Wold J.E.:** In vivo high-affinity uptake and axonal transport of D-[2,3-³H] aspartate in excitatory neurons. *Brain Res.*, 1981, 230, 42733.
44. **Streit P.:** Selective retrograde labeling indicating the transmitter of neuronal pathways. *J. Comp. Neurol.*, 1980, 191, 429-463.
45. **Testa C.M., Catania M.V., Young A.B.:** Anatomical distribution of metabotropic glutamate receptors in mammalian brain. W: *Metabotropic Glutamate Receptors*. Ed. Conn P. J., Patel J., Humana Press Inc., Tonowa, NJ, 1994, 99-123.
46. **Tracy D.J., De Biasi S., Phend K., Rustioni A.:** Aspartate-like immunoreactivity in primary afferent neurons. *Neuroscience*, 1991, 40, 673-686.
47. **Van Harreveld A.:** Compounds in brain extracts causing spreading depression of cerebral cortical activity and contraction of crustacean muscle. *J. Neurochem.*, 1959, 3, 300-315.
48. **Wanaka A., Shiotani Y., Kiyama H., Matsuyama T., Kamada T., Shiosaka S., Tohyama M.:** Glutamate-like immunoreactive structures in primary sensory neurons in the rat detected by a specific antiserum against glutamate. *Exp. Brain Res.*, 1987, 65, 691-694.
49. **Wiklund L., Toggenburger G., Cuenod M.:** Aspartate: possible neurotransmitter in cerebellar climbing fibers. *Science*, 1982, 216, 78-79.

Zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego

Sławomir Kwiecień, Stanisław J. Konturek

Fizjologicznym zadaniem przewodu pokarmowego jest zaopatrzenie ustroju w środki odżywcze, niezbędne do podtrzymania życia organizmu. U podłoża zaburzeń funkcjonowania przewodu pokarmowego leżą przyczyny organiczne lub czynnościowe. Skoncentrujemy się tutaj na czynnościowych zaburzeniach przewodu pokarmowego, przejawiających się głównie jako zaburzenia motoryki. W głównym podziale wyróżnia się zaburzenia przełykowe, żołądkowe, jelitowe i dróg żółciowych. Z zaburzeń przełykowych zostanie tu omówiona choroba refluksowa przełyku, z zaburzeń żołądkowych - dyspepsja czynnościowa, z zaburzeń jelitowych - zespół jelita drażliwego i z zaburzeń dróg żółciowych - dyskinezy żółciowe. Niewydolność czynnościowa LES (dolnego zwieracza przełyku) powoduje refluks żołądkowo - przełykowy. W przypadku niewydolności mechanizmów obronnych rozwija się choroba refluksowa przełyku (Gastro- Esophageal Reflux Disease - GERD), z upływem czasu mogą prowadzić do powstawania owrzodzeń przełyku.

W terapii GERD przede wszystkim dąży się do eliminacji głównego czynnika uszkadzającego zawartego w soku żołądkowym, jakim jest HCl. HCl produkowany jest w żołądku przez komórki okładzinowe, zlokalizowane głównie w jego części trzonowej. Istnieją dwie grupy leków blokujących produkcję kwasu przez komórki okładzinowe: inhibitory pompy protonowej i H₂-blokery. Inne stosowane grupy leków to leki alkalinizujące i prokinetyczne.

Oprócz leczenia farmakologicznego zaleca się także zmianę stylu życia. Leczenie chirurgiczne wskazane jest w przypadku powikłań GERD, stanowiących zagrożenie życia. Zaburzenia prawidłowego funkcjonowania przewodu pokarmowego, bez makroskopowych zmian morfologicznych, dają swój wyraz w postaci niestrawności zwanej także dyspepsją. Objawami dyspeptycznymi są zgaga, odbijania, wzdęcia, nudności, wymioty, dyskomfort w nadbrzuszu, uczucie przepelnienia nawet po spożyciu niewielkiej ilości pokarmu, a w końcu ból. W praktyce klinicznej wyróżniamy dwa zasadnicze typy dyspepsji: wrzodopodobna i dysmotoryczna. W terapii dyspepsji czynnościowej stosuje się leczenie farmakologiczne, jak również proponuje się pacjentowi zmianę stylu życia. Zespół jelita drażliwego (Irritable Bowel Syndrome - IBS) znany też po łacińskiej nazwie *colon irritabile*, powstaje na podłożu długotrwałych zaburzeń motoryki jelita grubego o zmiennym nasileniu. Wyrazem tych zaburzeń mogą być w IBS zupełnie przeciwstawne

objawy: zaparcia lub biegunki. W dyskinezach dróg żółciowych czynności motoryczne są nieskoordynowane. W związku z tym wyróżniamy dyskinezę hipertoniczną i hipotoniczną. W terapii dyskinezy żółciowej hipertonicznej zalecane są zmiany w sposobie odżywiania się. Gdy wystąpią objawy bólowe należy zastosować leki rozkurczające mięśniówkę gładką. Dyskineza żółciowa hipotoniczna występuje rzadziej, w porównaniu z dyskinezą hipertoniczną. W leczeniu dyskinezy hipotonicznej zaleca się częste, łatwo strawne posiłki.

Wstęp

Fizjologicznym zadaniem przewodu pokarmowego jest zaopatrzenie w środki odżywcze, niezbędne do podtrzymania życia organizmu. Funkcje te układ trawienny sprawuje dzięki swym podstawowym funkcjom: motoryce, wydzielaniu, trawieniu, wchłanianiu i wydalaniu. U podłoża zaburzeń funkcjonowania przewodu pokarmowego leżą przyczyny organiczne lub czynnościowe. Treścią tego artykułu są czynnościowe zaburzenia przewodu pokarmowego, przejawiające się głównie jako zaburzenia motoryki. Obecnie obowiązującym podziałem zaburzeń funkcjonalnych przewodu pokarmowego jest klasyfikacja rzymska z 1999 roku - Kryteria „Rzym 2” (ryc. 1). W głównym podziale wyróżnia się zaburzenia przełykowe, żołądkowe, jelitowe i dróg żółciowych. Z zaburzeń przełykowych zostanie tu omówiona choroba refluksowa

przełyku, z zaburzeń żołądkowych - dyspepsja czynnościowa, z zaburzeń jelitowych - zespół jelita drażliwego, a z zaburzeń dróg żółciowych - dyskinezy żółciowe.

Choroba refluksowa przełyku

Przełyk jest częścią przewodu pokarmowego łączącą gardziel z żołądkiem. Jego fizjologicznym zadaniem jest przesuwanie kęsa pokarmowego do żołądka. Zasadą transportu treści pokarmowej w przewodzie pokarmowym jest jednokierunkowość. Oznacza to, że pokarm, aby ulec przetworzeniu do przyswajalnych składników z wydalaniem nieprzydatnych komponentów, musi być przesuwany w kierunku od jamy ustnej do odbytu. Wyznaczone zostają w ten sposób w przewodzie pokarmowym kierunki: proksymalny i dystalny. W przebiegu cewy pokarmowej istnieje kilka krytycznych miejsc, w których może

Zaburzenia funkcjonalne przewodu pokarmowego (Rzym 2)

- A. Zaburzenia przełykowe - Choroba refluksowa przełyku
- B. Zaburzenia żołądkowe
 - 1. Dyspepsja czynnościowa
 - a. Dyspepsja wrzodo-podobna
 - b. Dyspepsja dysmotoryczna
 - c. Dyspepsja nieswoista
 - 2. Aerofagia
 - 3. Wymioty czynnościowe
- C. Zaburzenia jelitowe - Zespół jelita drażliwego
- D. Zaburzenia dróg żółciowych - Dyskineza dróg żółciowych

Rycina 1

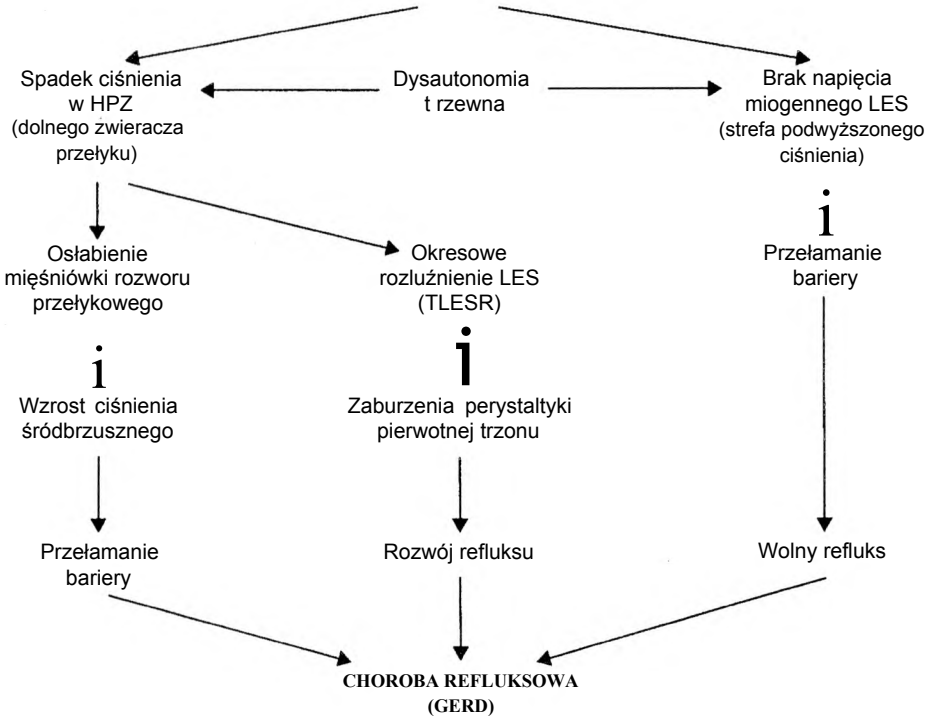
Klasyfikacja zaburzeń funkcjonalnych przewodu pokarmowego.

dojść do zaburzenia prawidłowego kierunku przesuwania treści pokarmowej. Jednym z tych miejsc jest przełyk i jego połączenie z żołądkiem. Niewralgiczność tego miejsca pogłębia fakt różnicy ciśnień w świetle cewy pokarmowej. Ciśnienie we wnętrzu przełyku, leżącym w większości swojego przebiegu w śródpiersiu, jest niższe niż w żołądku i niższe od atmosferycznego. W związku z tym bardzo istotna jest skuteczność mechanizmów zabezpieczających właściwy kierunek transportu między przełykiem a żołądkiem, których niewydolność może prowadzić do cofania się treści pokarmowej (reflaksu żołądkowo-przełykowego). Wspomnianym mechanizmem zabezpieczającym jest dolny zwieracz przełyku (LES - Lower Esophageal Sphincter), jego prawidłowe funkcjonowanie i lokalizacja, a także anatomiczne bariery antyrefluksowe czyli kąt Hisa i odnogi przepony, obejmujące brzuszny odcinek przełyku (rozwór przełykowy). Kąt Hisa jest to ostry kąt wejścia przełyku do żołądka, który sprawia, że wzrost ciśnienia w części proksymalnej żołądka powo-

duje dodatkowe zaostrenie tego kąta i przez to uszczelnianie dolnego zwieracza przełyku. Ucisk odnóg przepony stanowi także element bariery antyrefluksowej, której wydajność wzrasta w czasie wdechu. Jednakże główną rolę w mechanizmach antyrefluksowych odgrywa skurcz toniczny dolnego zwieracza przełyku.

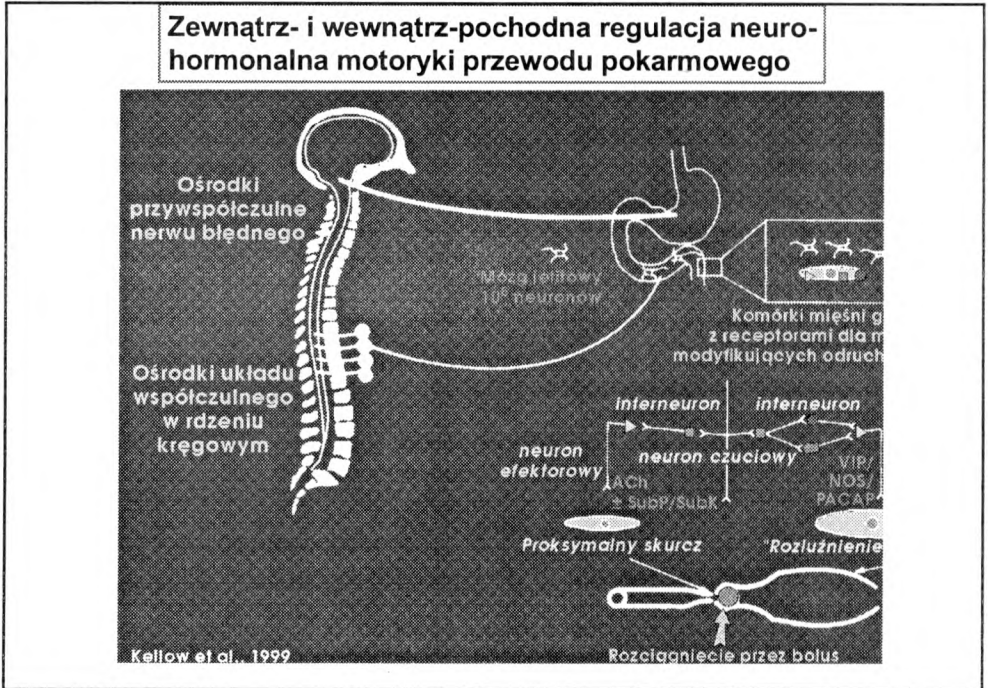
Dolny zwieracz przełyku, zwany też zwieraczem wpustu, nie stanowi odrębnej struktury anatomicznej, ma on charakter czynnościowy. Stanowi go zgrubienie okrężnej mięśniówki gładkiej, występującej w ścianie przełyku. Warstwa mięśniówki gładkiej w ścianie cewy pokarmowej odpowiada za czynności motoryczne przewodu pokarmowego. Motoryka przewodu pokarmowego warunkuje wspomnianą jednokierunkowość. Kluczowym przejawem czynności motorycznej jest fala perystaltyczna, która jest wynikiem działania śródściennych odruchów. Tworzy ona „rozluźnienie przyjęcia” dystalnie wobec kęsa pokarmowego oraz skurcz odcinka mięśniówki proksymalnie wobec kęsa, warunkując w ten spo-

PATOGENEZA GERD



sób jego przesuwanie ku dalszym odcinkom przewodu pokarmowego. W powstawanie tych odruchów zaangażowany jest nieadrenergiczny i niecholinergiczny śródścienny układ nerwowy (NANC), który warunkuje wspomniane rozluźnienie dzięki uwalnianiu na swych zakończeniach tlenku azotu (NO), wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP - Vasoactive Intestinal Peptide) oraz przysadkowego peptydu, aktywującego cyklazę adenyloową (PACAP - Pituitary Adenyl Cyclase Activating Peptide). Mediatory uwalniane drogą odruchową przy udziale serotoniny i neuronów czuciowych, uwalnających peptyd pochodny genu kalcitoninowego (CGRP - Calcitonin Gene Related Peptide), powodują rozkurcz mięśniówki gładkiej. Natomiast okrężny skurcz fali perystaltycznej jest wynikiem odruchowego uwalniania w okrężnej warstwie mięśniowej acetylocholino i substancji P (SP) oraz substancji K (SK). Mięśniówka LES pozostaje w stanie skurczu tonicznego, stanowiąc barierę pomiędzy wysokociśnieniowym obszarem żołądka a niskociśnienio-

wą cewą przełyku. Ten skurcz pochodzący głównie od aktywności wewnątrzpochodnej mięśniówki wzmaga się pod wpływem acetylocholino i SP. W momencie przechodzenia fali perystaltycznej rozkurcza się wskutek uwalniania VIP, NO i PACAP, LES przepuszczając kęs pokarmowy do żołądka, aby zaraz po przejściu znów zamknąć się i to pod wyższym niż prawidłowo ciśnieniem. Niewydolność tego mechanizmu, przedłużony i słaby rozkurcz LES, może spowodować cofnięcie się treści z żołądka do przełyku. Podobny efekt może mieć miejsce w przypadku stałej zmniejszonej siły skurczu LES, w czasie gdy pokarm nie ulega pasażowi (ryc. 2). Czynnikiem, poza VIP, NO i PACAP, ułatwiającymi rozkurczową aktywność LES, a więc o działaniu pro-refluksowym, sącholecystokina (CCK), sekretyna, glukagon, progesteron. Ponadto cofaniu się treści pokarmowej do przełyku sprzyja nieprawidłowa lokalizacja LES, przesunięcie go do góry w okolicę śródpiersia, np. w wyniku przepukliny żełzizgowej, gdzie przestaje działać skurcz zwieracza. Prawdopodobnie także



Rycina 2

Regulacja nerwowa czynności przewodu pokarmowego. Mechanizm powstawania fali perystaltycznej.

rozciągnięcie części proksymalnej żołądka po przyjęciu pokarmu, w mechanizmie którego uczestniczy VIP i NO, sprzyja rozluźnieniu LES i refluksowi [11].

Niewydolność czynnościowa LES powoduje refluks żołądkowo-przełykowy. Sok żołądkowy zawiera w swym składzie szereg czynników uszkodzających: kwas solny, pepsynę, a w przypadku zarzucania treści dwunastniczej do żołądka także kwasy żółciowe i trypsynę. Czynniki te powodują uszkodzenie błony śluzowej i zapalenie przełyku, czego wyrazem są dolegliwości zgłaszane przez pacjenta (zgaga). W czasie refluksu w przełyku uruchamiane są mechanizmy obronne: produkcja śluzu pokrywającego nabłonek błony śluzowej, wzmocnienie śluzówkowego krążenia krwi, wzrost produkcji czynników wzrostowych takich jak naskórkowy czynnik wzrostu (EGF - Epidermal Growth Factor) i transformujący czynnik wzrostu alfa (TGFA - Transforming Growth Factor alpha). W przypadku niewydolności mechanizmów obronnych choroby refluksowa przełyku (GERD - Gastro Esophageal Reflux Disease) rozwija się, z upływem czasu mogą prowadzić do powstania owrzodzeń przełyku [1].

Penetrujący wrzód przełyku może spowodować poważne powikłanie GERD: krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, martwicę, a nawet groźną dla życia perforację do śródpiersia.

Zejściem refluksowego zapalenia przełyku może być zwężenie przełyku, powstałe w wyniku odkładania się tkanki łącznej w ścianie przełyku w przebiegu procesu gojenia owrzodzeń śluzówki. Innym rodzajem odpowiedzi organizmu jest rozwinięcie się mechanizmów adaptacji patologicznej, prowadzące do powstania przełyku Barretta. W wyniku drażniącego działania czynników uszkodzających soku żołądkowego na błonę śluzową przełyku następuje adaptacyjna przebudowa tkanki (metaplazja). Przełykowy nabłonek wielowarstwowy płaski ulega przebudowie do nabłonka gruczołowego typu żołądkowego [8,12]. Obecność tego nietypowego nabłonka jest cechą charakterystyczną przełyku Barret-

ta. Nabłonek ten może ulegać dalszym przemianom i metaplazji jelitowej, dysplazji, prowadzących w końcowym etapie do powstania gruczolakoraka wpustu. Ze względu na zagrożenie życia pacjenta, wynikające z karcynogenezy na tle przełyku Barretta, eksperymentalne prace badawcze koncentrują się na poznaniu szczegółów tych przemian. Stwierdzono, że wzrost ekspresji genu dla indukowanej cyklooksygenazy (COX-2) sprzyja nowotworowej transformacji komórek przełyku Barretta [15].

Objawami podmiotowymi GERD są zgaga, dysfagia oraz objawy pozaprzełykowe. Zgaga to piekący ból za mostkiem lub w nadbrzuszu środkowym, mogący promieniować w kierunku jamy ustnej, nasilający się po jedzeniu, pochylaniu się i w pozycji leżącej. Dysfagia to trudności w połykaniu, spowodowane zwężeniami w przełyku lub zaburzeniami jego motoryki [16]. Do objawów pozaprzełykowych zaliczamy niekardiologiczne bóle klatki piersiowej, chrypkę i bóle gardła, napadowy nocny kaszel oraz napady astmy oskrzelowej. Większość objawów pozaprzełykowych spowodowana jest zarzucaniem treści żołądkowej do dróg oddechowych. Powoduje to, na drodze bezpośredniego drażnienia lub odruchowo, kaszel lub napad astmy oskrzelowej. W skrajnych przypadkach, gdy kwaśna treść dostanie się do płuc, może dojść do zachyłkowego zapalenia płuc lub powstania w nich ropni.

Diagnostyka GERD przeprowadzana jest w oparciu o charakterystyczne objawy (zgaga) oraz wyniki badań dodatkowych: endoskopii, pH-metrii, badania radiologicznego. Endoskopia przełyku jest metodą z wyboru, gdyż nie tylko pozwala obejrzeć zmiany zapalne w dolnym jego odcinku, ale także pobrać materiał biopcyjny do badania histologicznego. W przypadku braku zmian makroskopowych dokonuje się biopsji błony śluzowej i uwidacznienia nacieków zapalnych w badaniu mikroskopowym (obecność nacieku neutrofilii w blaszce właściwej błony śluzowej). Bardzo użyteczna jest pFI-metria wielopoziomowa przełyku i żołądka jednocześnie. Stosując pFI-metrię

można wykazać patologiczną kwasowość w przełyku wywołaną przez GERD, dla którego charakterystyczny jest spadek pH poniżej 4. Klasyczną, chociaż coraz mniej używaną metodą diagnostyczną jest badanie radiologiczne z kontrastem. Pozwala ono uwidocznić obecność powikłań tej choroby i określić stosunki anatomiczne z sercem. Ze wszystkich wymienionych badań największe obecnie znaczenie ma endoskopia przełyku [1,10,11],

W terapii GERD przede wszystkim dąży się do eliminacji głównego czynnika uszkadzającego zawartego w soku żołądkowym, jakim jest HCl. HCl produkowany jest w żołądku przez komórki okładzinowe, zlokalizowane głównie w jego części trzonowej. Komórki te produkują HCl dzięki obecności w ich błonach komórkowych pomp protonowych - białek nośnikowych, wyrzucających jony H^+ (w zamian za K^+) do światła żołądka przeciw gradientowi stężenia ($H^+K^+ATPaza$). Komórki okładzinowe są pobudzane do produkcji kwasu przez histaminę, działającą za pośrednictwem receptorów H_2 . Istnieją dwie grupy leków blokujących produkcję kwasu przez komórki okładzinowe: inhibitory pompy protonowej i H_2 -blokery.

Inhibitory pompy protonowej (PPI - Proton Pump Inhibitors) najskuteczniej blokują produkcję jonów wodorowych w żołądku. Do grupy tej należą omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, polprazol i prazol (polskiej produkcji).

H_2 -blokery stanowią grupę leków mniej skutecznych w blokowaniu wydzielania kwasu żołądkowego (ranitydyna, famotydyna).

Inne stosowane grupy leków to leki alkalizujące i prokinetyczne. Leki alkalizujące neutralizują kwas w żołądku. Dają częściową i chwilową poprawę. Długotrwałe ich stosowanie powoduje powstanie objawów ubocznych, takich jak biegunki i zaburzenia w gospodarce wapniowo-magnezowej.

Leki prokinetyczne powodują wzrost siły skurczu LES, wzmożenie perystaltyki przełyku, przyspieszenie opróżniania żołądka. Do grupy tej należą metoklopramid, cisaprid.

Oprócz leczenia farmakologicznego zaleca się także zmianę stylu życia. Dotyczy to unikania dużych wysiłków fizycznych, pracy

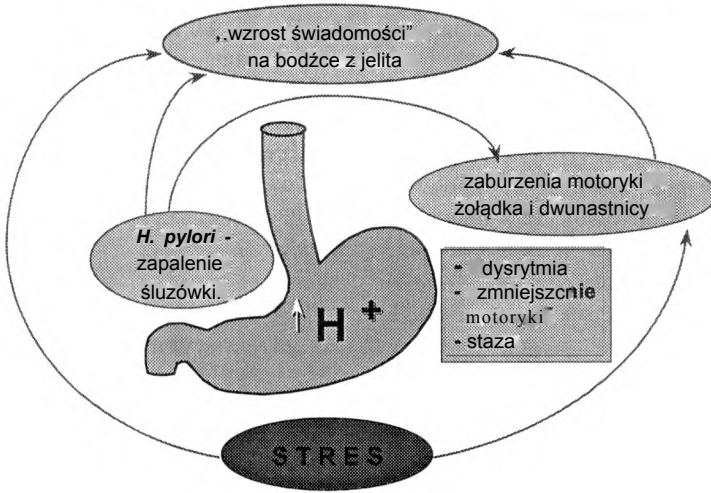
wymagającej pochylania się do przodu. Zalecana jest normalizacja masy ciała, gdyż otyłość sprzyja refluksowi. Pacjent powinien spać z uniesioną górną częścią ciała. Również palenie tytoniu działa niekorzystnie, gdyż nikotyna powoduje rozluźnienie LES.

Leczenie chirurgiczne wskazane jest w przypadku powikłań GERD stanowiących zagrożenie życia, takich jak krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego, perforacja do śródpiersia, gruczołakorak wpustu powstały na tle przełyku Barretta. Zabieg chirurgiczny jest leczeniem przyczynowym gdy GERD rozwinęła się na podłożu przepukliny rozworu przełykowego przepony. Osobnym problemem jest kwestia eradykacji infekcji *Helicobacter pylori* (Hp) współistniejącej z GERD (ryc. 3). Zagadnienie to budzi kontrowersje. Początkowo dominował pogląd, iż eradykacja Hp powinna zostać przeprowadzona ze względu na odległe konsekwencje w postaci karcinogenezy w żołądku i ze względu na oczekiwane korzystne efekty w GERD. Później pojawił się pogląd, że likwidacja zakażenia *Helicobacter pylori* wiąże się z pogorszeniem objawów GERD. Zjawisko to tłumaczono działaniem gastryny. Otóż gastryna jest jednym z czynników obkurczających LES. Infekcji Hp towarzyszy wzrost produkcji gastryny wskutek zaburzenia hamowania komórek G (komórki produkujące gastrynę) przez somatostatynę. Hipergastrynemia, panująca w czasie infekcji, miała dodatkowo obkurczać LES, zmniejszając objawy GERD, natomiast spadek poziomu gastryny po eradykacji powodowałby pogorszenie GERD [17]. Nowsze badania sugerują brak korzystnego wpływu eradykacji Hp na przebieg GERD [13],

Dyspepsja czynnościowa

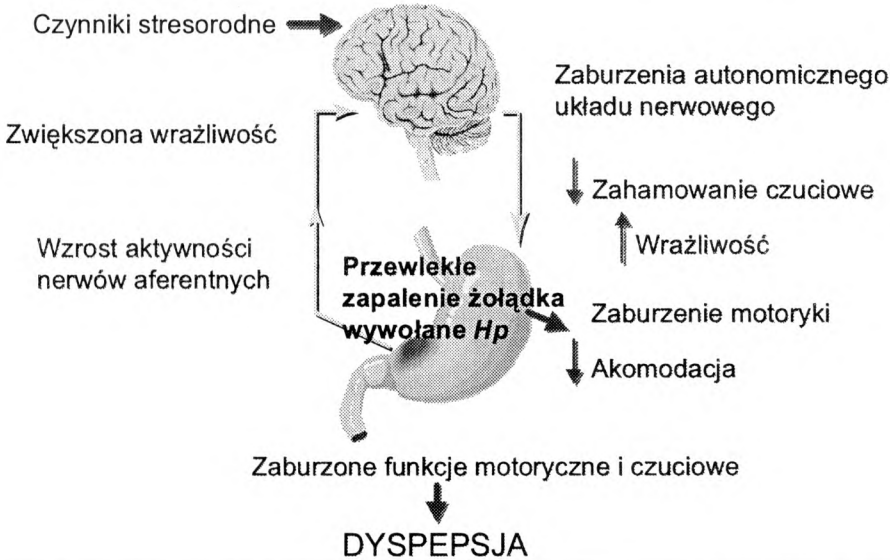
Zaburzenia prawidłowego funkcjonowania przewodu pokarmowego, bez makroskopowych zmian morfologicznych, dają swój wyraz w postaci niestrawności, zwanej także dyspepsją. Pod pojęciem dyspepsji rozumiemy nawracający lub przewlekły dyskomfort zlokalizowany w nadbrzuszu, mogący przybierać postać bólu. Objawy te są czasami związane z przyjmowaniem posiłków, utrzymując

Zakażenie *H. pylori* i zaburzenia żołądkowe



Rycina 3
Wpływ zakażenia *Helicobacter pylori* na powstawanie zaburzeń czynności żołądka.

Mechanizmy patogenetyczne dyspepsji



Rycina 4
Mechanizmy powstawania dyspepsji czynnościowej.

się stale lub z przerwami przez okres dłuższy niż 1 miesiąc. Charakterystyczny dla dyspepsji

czynnościowej jest brak objawów choroby organicznej w badaniach obrazowych i laboratoryjnych.

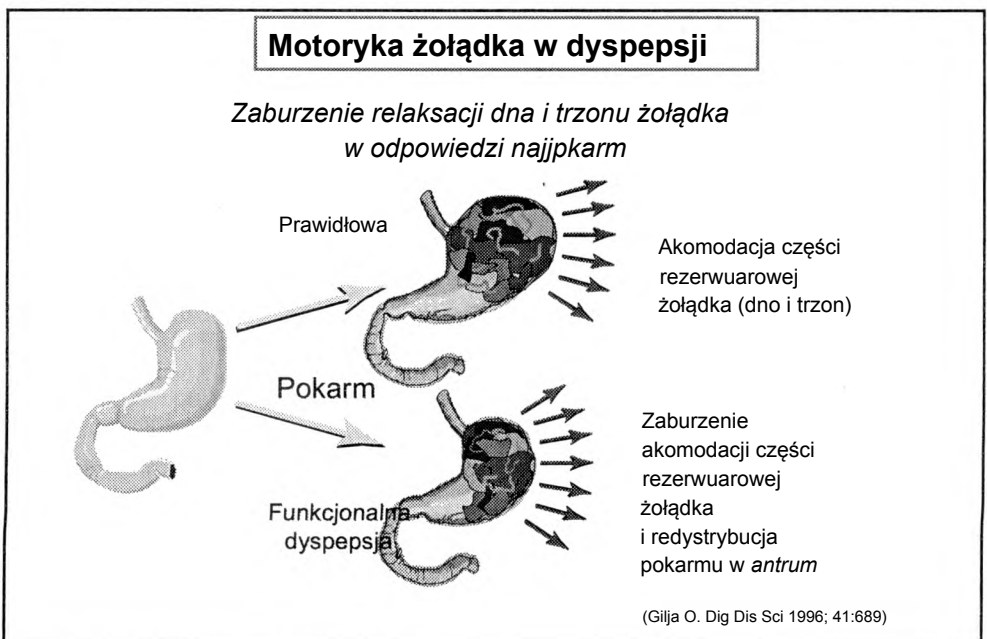
Etiologia dyspepsji jest wieloprzyczynowa (ryc. 4). W grę wchodzi tu zaburzenia w wydzielaniu kwasu solnego w żołądku. Najczęściej obserwowana jest nadprodukcja kwasu zarówno w okresie międzytrawiennym (wydzielanie podstawowe), jak i po spożyciu posiłku. Często zmiany sekrecji związane są ze stresem. Nieprawidłowości dotyczą także aktywności motorycznej żołądka. Prawdopodobnie związane są one ze zmianami w wewnątrzżołądkowym rozkładzie pokarmu, a także z zaburzeniem rozdrabniania pokarmów stałych. Prowadzi to w konsekwencji do opóźnienia opróżniania żołądkowego, występującego w niektórych przypadkach powiązanych z zaburzeniami motorycznymi jelita cienkiego. W okresie międzytrawiennym mogą występować zmiany cykliczności ośrodków rozrusznikowych w warstwie podłużnej mięśniówki gładkiej żołądka. Towarzyszyć temu może refluks dwunastniczo-żołądkowy (ryc. 5).

Inne mechanizmy brane pod uwagę w patogenezie dyspepsji to zmiany w czuciu trzewnym. Zmiany te przejawiają się w nadwrażliwości żołądka i jelita cienkiego na mechanicz-

ne rozciąganie. Może być to związane z nieprawidłowym funkcjonowaniem odruchów jelitowo-żołądkowych.

W związku z istotną rolą kwasu solnego w etiopatogenezie dyspepsji można brać też pod uwagę zwiększenie wrażliwości żołądka na obecny w nim kwas. Nie można także wykluczyć roli zaburzeń na tle psychicznym w powstawaniu dyspepsji. Wiąże się to z oddziaływaniem mózgu, za pośrednictwem nerwów błędnych, na funkcje motoryczne i wydzielnicze żołądka.

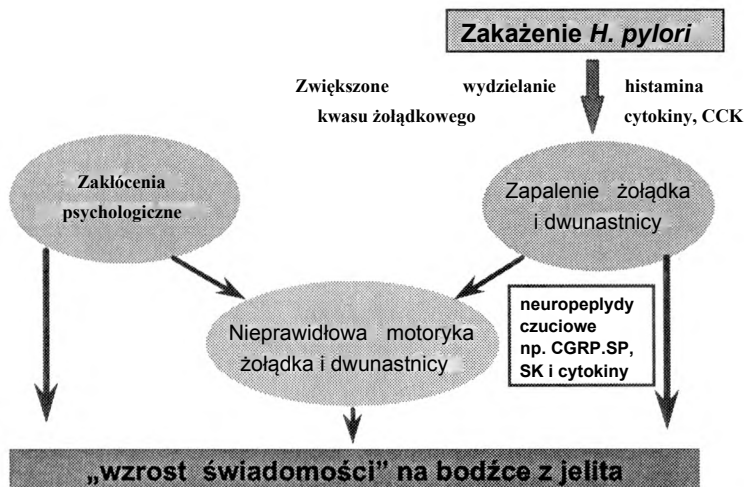
Pozostaje do rozważenia wpływ infekcji *Helicobacter pylori* na powstawanie dyspepsji (ryc. 6). Zakażenie Hp rozregulowuje mechanizmy kontroli produkcji kwasu solnego w żołądku. Bakteria oddziałując na sprzężenie komórek D z komórkami G, powoduje wzrost sekrecji gastryny. Konsekwencją hypergastrynemii jest wzrost produkcji kwasu solnego, który w nadmiarze może wyzwać kaskadę zjawisk, prowadzących do dyspepsji. Rozpowszechnienie zakażenia Hp w przypadkach dyspepsji jest wysokie i w naszych badaniach przekracza 60%. Nie wykazano jed-



Rycina 5

Mechanizmy zaburzeń relaksacji żołądka w przebiegu dyspepsji czynnościowej.

Mechanizm powstawania dyspepsji czynnościowej



Rycina 6
Rola zakażenia *Helicobacter pylori* w patogenezie dyspepsji czynnościowej.

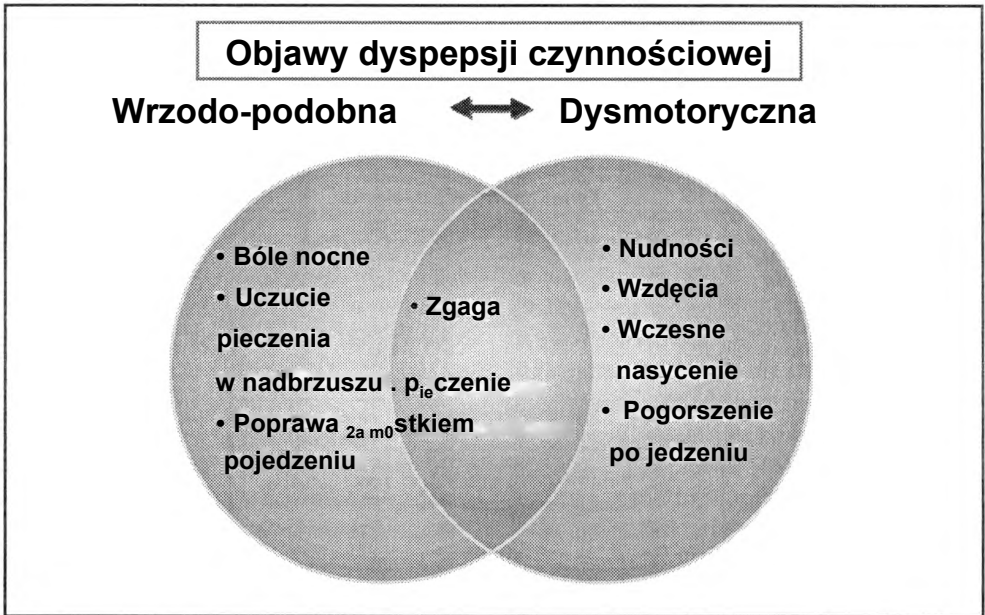
nak w sposób jednoznaczny związków przyczynowo-skutkowych pomiędzy zakażeniem a etiopatogenezą i symptomatologią dyspepsji. Nie stwierdzono także jednoznacznie korzystnego wpływu eradykacji Hp na ustąpienie objawów dyspepsji, chociaż u części chorych obserwowano poprawę [2,9,19].

Przedstawione mechanizmy fizjopatologiczne powodują powstawanie objawów. Objawami dyspeptycznymi są zgaga, odbijania, wzdęcia, nudności, wymioty, dyskomfort w nadbrzuchu, uczucie przepełnienia nawet po spożyciu niewielkiej ilości pokarmu, a w końcu ból. W praktyce klinicznej wyróżniamy dwa zasadnicze typy dyspepsji: wrzodopodobną i dysmotoryczną (ryc. 7). Dla dyspepsji wrzodopodobnej charakterystyczny jest ból, jak w chorobie wrzodowej, zlokalizowany w nadbrzuchu o charakterze piekącym, pojawiający się na czczo, niekiedy budzący pacjenta w nocy. Poprawa następuje po spożyciu posiłku. W dyspepsji dysmotorycznej podstawowe objawy to wzdęcia, nudności, uczucie wczesnej sytości. Odmiennie niż w dyspepsji wrzodopodobnej, po spożyciu posiłku następuje pogorszenie stanu pacjenta.

Należy pamiętać, iż objawy dyspeptyczne mogą być wtórne wobec zmian organicznych takich jak choroby nowotworowe, przewlekłe zapalenie trzustki, mogą występować w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna, gruźlicy, sarkoidozy. Czasami używa się w tym przypadku pojęcia „dyspepsja organiczna” (ryc. 8).

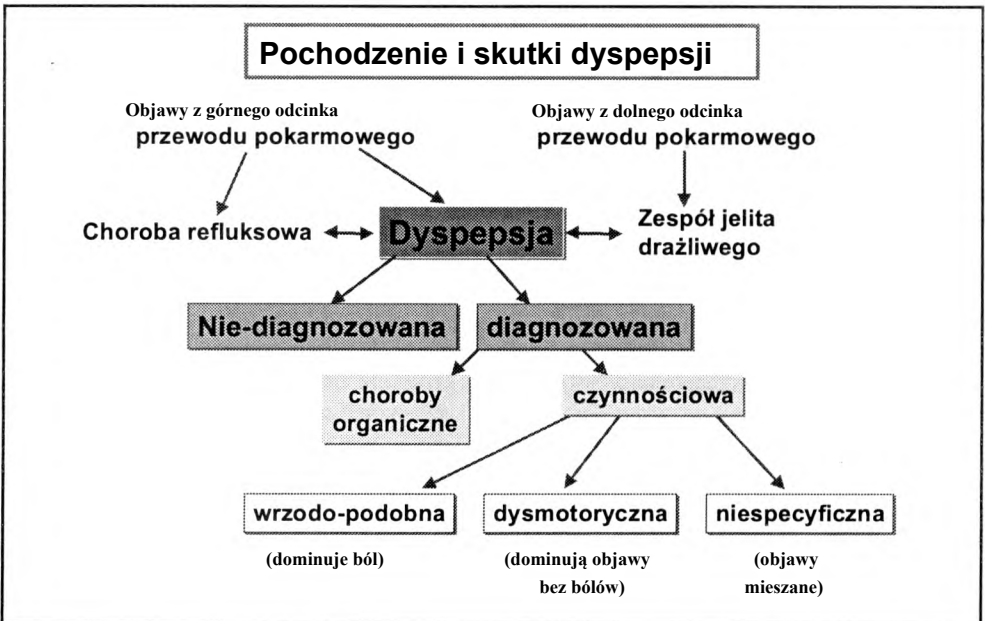
W rozpoznaniu dyspepsji główną rolę odgrywa obecność objawów. W przypadku pacjentów w wieku powyżej 45 lat zaleca się wykonanie badania endoskopowego [18]. Gastroskopia ma tu na celu sprawdzenie czy za objawami dyspeptycznymi nie kryją się zmiany organiczne, zwłaszcza zagrażające życiu zmiany nowotworowe (np. rak żołądka). Szczególną uwagę lekarza, zwłaszcza u pacjentów powyżej 45 roku życia, powinno wzbudzić nasilenie objawów, nawracanie objawów pomimo zastosowanego leczenia, wymioty, dysfagia, spadek masy ciała, wrzód lub rak żołądka w wywiadzie rodzinnym. Rzadziej wykonuje się inne badania dodatkowe: radiologiczne, pH-metrię.

W terapii dyspepsji czynnościowej stosuje się leczenie farmakologiczne, jak również



Rycina 7

Symptomatologia dyspepsji czynnościowej wrzodopodobnej i dysmotorycznej.



Rycina 8

Pochodzenie i skutki dyspepsji.

proponuje się pacjentowi zmianę stylu życia. W leczeniu farmakologicznym dąży się do wyeliminowania nieprawidłowości w funkcjo-

nowaniu przewodu pokarmowego. Dotyczy to zwłaszcza neutralizacji kwasu solnego i normalizacji motoryki. Neutralizacji kwasu słu-

żą dwie grupy leków: inhibitory pompy protonowej (PPI), oraz H₂-blokery. Normalizację motoryki próbuje się uzyskać stosując leki prokinetyczne [4],

Proponowane zmiany w stylu życia dotyczą zmian w sposobie odżywiania. Zalecane jest zwiększenie częstości spożywania posiłków, przy równoczesnym zmniejszeniu ich obfitości, unikanie pokarmów drażniących, redukcja spożywania kawy i alkoholu. Oprócz tego korzystny efekt terapeutyczny uzyskuje się po normalizacji masy ciała i zaprzestaniu palenia papierosów.

Zespół jelita drażliwego

Celem motoryki jelit, podobnie jak reszty przewodu pokarmowego, jest jednokierunkowe przesuwanie treści, umożliwiające jej fizjologiczną obróbkę. Pewne wyjątki obserwowane są w obrębie jelita grubego, w którym może nastąpić ruch wahadłowy zawartości jelitowej. Skurcze propulsywne i antyperystaltyczne, obserwowane głównie w okrężnicy wstępującej, przemieszczają treść jelitową w obu kierunkach. W tym przypadku odstępstwo od zasady jednokierunkowości jest zjawiskiem fizjologicznym i nie może być to zaklasyfikowane jako refluks. Odmiennością motoryki jelita grubego jest także skurcz masowy, którego zadaniem jest periodyczne opróżnianie znacznej części jelita grubego, głównie poprzecznicy i esicy, z mas kałowych. Odbywa się to, oczywiście, zgodnie z zasadą jednokierunkowości (ku odbytowi).

Motoryka jest regulowana przez wiele czynników. Jednym z nich są hormony przewodu pokarmowego: cholecystokina i gastryna przyspieszają perystaltykę, natomiast sekretyna, VIP, żółdkowy peptyd hamujący (GIP) oraz enteroglukagon zwalniają motorykę jelit. Kolejnym czynnikiem regulującym jest układ nerwowy. W ścianie jelit występują zwoje nerwowe, tworzące enteryczny układ nerwowy, stanowiący tzw „mózg jelitowy”, będący podstawą dla odruchów śródściennych i długich pozajelitowych z udziałem nerwów błędnych, kontrolujących motorykę. W regulacji aktywności ruchowej jelit bierze także

udział centralny system nerwowy, działający za pośrednictwem zewnętrznych przedzwojowych nerwów błędnych i nerwów miedniczych.

Zespół jelita drażliwego (IBS - Irritable Bowel Syndrome) znany też po łacińskiej nazwie *colon irritabile*, powstaje na podłożu długotrwałych zaburzeń motoryki jelita grubego o zmiennym nasileniu. Wyrazem tych zaburzeń mogą być w IBS zupełnie przeciwstawne objawy: zaparcia lub biegunki. Towarzyszyć im mogą bóle brzucha wzdłuż okrężnicy wstępującej lub zstępującej, najczęściej zlokalizowane po lewej stronie brzucha, promieniujące do pachwiny. Bóle te mogą przybierać postać koliki. W przypadku postaci biegunkowej, słyszalne są głośne przelewania w brzuchu, jak również obserwowane są wzdęcia [5].

Analizując przyczyny IBS bierze się pod uwagę kilka możliwości. Pewną rolę odgrywać może nadwrażliwość jelit na obecność niektórych składników pokarmowych. Inna hipoteza kładzie nacisk na rolę cholecystokinin (CCK). CCK pobudza motorykę jelit

1 w związku z tym prawdopodobna jest jej rola w patogenezie IBS. Jednakże najważniejszą rolę etiologiczną odgrywają czynniki natury psychicznej. Pozwala to rozpatrywać IBS jako chorobę psychosomatyczną. IBS występuje głównie u osób, w osobowości których dominuje nastawienie lękowe (np. kancerofobia) i depresyjne. Zaostrzenia IBS mają miejsce w okresach napięć nerwowych. Wiąże się to z wpływem pobudzenia emocjonalnego mózgu na ośrodki autonomiczne. Pobudzenie ośrodków autonomicznych w centralnym systemie nerwowym wpływa, za pośrednictwem nerwów błędnych rozregulowująco na fizjologiczne mechanizmy kontroli motoryki jelit.

W diagnostyce IBS ważną rolę odgrywa wywiad. W badaniu fizykalnym stwierdza się wzdęcia brzucha, bolesne i napięte jelito grube. Palpacyjnie daje się czasem wyczuć twarde tkliwą obkurczoną esicę. Badania dodatkowe wykonuje się w celu wykluczenia chorób o podłożu organicznym. Są to: badania bakteriologiczne, rektoskopia, kolonoskopia i badania kontrastowe jelita grubego [6].

Badanie bakteriologiczne ma na celu wykluczenie infekcji jelit. Rektoskopia, względnie kolonoskopia, uwidacznia prawidłową błonę śluzową ze zwiększeniem spastyczności. Zaburzenia napięcia mięśniówki jelita grubego szczególnie wyraźnie ujawniają się w radiologicznym badaniu kontrastowym jelita grubego w formie spastycznej hastracji.

W związku z istotną rolą czynników psychicznych w etiologii IBS dużą rolę w leczeniu tej choroby odgrywa psychoterapia. Celem psychoterapii jest zmniejszenie lękowego i depresyjnego nastawienia pacjenta, z równoczesnym kształtowaniem postawy racjonalnego podejścia do choroby. W razie potrzeby psychoterapię należy wspierać stosowaniem leków uspokajających i anksjolitycznych [7]. W terapii objawowej można zastosować leki spazmolytyczne w postaci spastycznej oraz środki zwalniające perystaltykę, działające antycholinergicznie w przypadku dominowania objawów biegunkowych. Należy również pamiętać o modyfikacjach dietetycznych, a mianowicie wyłączeniu błonnika z diety oraz redukcji objętości pokarmów w biegunkowej postaci IBS.

Dyskinezy dróg żółciowych

Żółć, produkowana w wątrobie przez hepatocyty, transportowana jest w obrębie produkującego ją narządu drogami wewnątrzwątrobowymi. Żółć opuszcza wątrobę przewodami wątrobowymi prawym i lewym, łączącymi się w przewód wątrobowy wspólny. Część żółci odpływa przewodem pęcherzykowym do pęcherzyka żółciowego, w którym jest magazynowana i zagęszczana. Reszta żółci przewodem żółciowym wspólnym dostaje się do bańki wątrobowo-trzustkowej, do której uchodzi także przewód trzustkowy. U ujścia bańki wątrobowo-trzustkowej do dwunastnicy znajduje się zgrubienie mięśniówki gładkiej tworzące zwieracz Oddiego, zwany też zwieraczem bańki wątrobowo-trzustkowej. Zwieracz tej reguluje przechodzenie żółci i soku trzustkowego do dwunastnicy [10,14].

O prawidłowej motoryce dróg żółciowych decyduje właściwa regulacja czynności pęcherzyka żółciowego i zwieracza Oddiego, któ-

rych skurcze muszą być ze sobą zsynchronizowane. Oznacza to, że po obkurczeniu pęcherzyka żółciowego nastąpić powinno rozluźnienie zwieracza bańki wątrobowo-trzustkowej. Regulacja funkcji tych dwóch struktur odbywa się na drodze hormonalnej i nerwowej. Głównym hormonem przewodu pokarmowego, regulującym motorykę dróg żółciowych, jest cholecystokinina (CCK). CCK powoduje obkurczenie pęcherzyka żółciowego i rozluźnienie zwieracza Oddiego. Przeciwnie działające na mięśniówkę pęcherzyka żółciowego przejawiają NO i VIP, uwalniane na zakończeniach układu NANC. NO i VIP powodują rozluźnienie pęcherzyka żółciowego, umożliwiając jego adaptację do napływających nowych porcji żółci. Jednakże zasadniczą rolę w hormonalnej regulacji motoryki dróg żółciowych odgrywa CCK, której działanie fizjologiczne harmonizuje wypływ żółci z pęcherzyka żółciowego z otwarciem drogi do dwunastnicy, a która działa na pęcherzyk poprzez nerwy aferentne i odruchy wago-wagalne.

Zasadniczą rolę w patogenezie dyskinezy dróg żółciowych odgrywa regulacja nerwowa, realizowana przez antagonistyczne komponenty układu autonomicznego: układ przywspółczulny i współczulny. Fizjologicznym przejawem aktywacji układu przywspółczulnego jest pobudzenie nerwu błędnego obkurczającego pęcherzyk żółciowy wywołane głównie przez CCK, działający poprzez receptory typu CCK na zakończeniach nerwów aferentnych i ułatwiające jego opróżnianie z żółci. W dyskinezach dróg żółciowych czynności motoryczne są nieskoordynowane. Aktywacja układu przywspółczulnego powoduje opróżnienie pęcherzyka żółciowego z równoczesnym skurczem zwieracza Oddiego, co utrudnia odpływ żółci do dwunastnicy. Wskutek tej sytuacji następuje wzrost ciśnienia w drogach żółciowych. Takie zaburzenia nazywamy dyskinezą żółciową hipertoniczną. Innym czynnikiem przyczynowym może być także napięcie emocjonalne, którego wpływ na układ autonomiczny prowadzi do dyskinezy hipertonicznej. Objawami dyskinezy żół-

ciowej hipertonicznej są bóle w prawym podżebrzu. Duży wzrost ciśnienia w drogach żółciowych, w bardziej nasilonych przypadkach dyskinezy hipertonicznej daje objawy bólowe o cechach kolki żółciowej [3,11].

W diagnostyce dyskinezy żółciowej hipertonicznej przydatne jest wykonanie badania radiologicznego. Uwidacznia ono obraz pęcherzyka hipertonicznego o charakterystycznym kulistym kształcie. Kolejną metodą diagnostyczną jest minutowe zgłębnikowanie dwunastnicy, umożliwiające pomiar szybkości wypływającej żółci. Dodatkowo wykonać można pomiar ciśnienia w drogach żółciowych przy użyciu zgłębników z transducerami wprowadzanych wstecznie do dróg żółciowych podczas duodenoskopii [3].

W terapii dyskinezy żółciowej hipertonicznej zalecane są zmiany w sposobie odżywiania się. Pacjent powinien przyjmować posiłki często, w regularnych odstępach czasu i unikać pokarmów ciężkostrawnych. Wylimowania z diety wymagają produkty spożywcze powodujące obkurczenie pęcherzyka żółciowego, takie jak żółtka jaj, oliwa, czekolada. Zalecane jest unikanie napięć emocjonalnych, będących często czynnikiem wyzwalającym kolkę, ewentualnie należy rozważyć zastosowanie leków uspokajających. Gdy wystąpią objawy bólowe należy zastosować leki rozkurczające mięśniówkę gładką (Spasmophen, Vegantalgin, NO-SPA) [3,19,14].

Dyskineza żółciowa hipotoniczna występuje rzadziej, w porównaniu z dyskinezą hipertoniczną. U podstaw patomechanizmu jej powstawania leży nadmierna aktywacja układu współczulnego. Powoduje ona równoczesny rozkurcz pęcherzyka żółciowego i zwieraćca bańki wątrobowo-trzustkowej. Objawy dyskinezy hipotonicznej są niecharakterystyczne: ból o charakterze gniotącym w prawym podżebrzu, brak łaknienia, nudności, zaparcia. Stosowane metody diagnostyczne są takie jak w postaci hipertonicznej. W badaniu radiologicznym uwidacznia się hipotoniczny pęcherzyk żółciowy, o wydłużonym kształcie, niekiedy bardzo dużych rozmiarów. Hipokinetyza pęcherzyka żółciowego wyraża się

w bardzo słabym opróżnianiu pęcherzyka po posiłku tłuszczowym. Jest to wynikiem słabej wrażliwości pęcherzyka żółciowego na działanie CCK (pokarm tłuszczowy stymuluje wydzielanie CCK).

W leczeniu dyskinezy hipotonicznej zaleca się częste, łatwo strawne posiłki. W przeciwieństwie do terapii dyskinezy hipertonicznej korzystne działanie wywierają pokarmy powodujące skurcz pęcherzyka żółciowego (żółtka, oliwa, czekolada). Można zastosować także leki żółciopędne [3].

Piśmiennictwo

- 1. Baniukiewicz A., Gabryelewicz A.:** Choroba refluksoza przełyku. Diagnostyka, powikłania, leczenie. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1994, 92, 507-519.
- 2. Bazzoli F., De Luca L., Pozzato P. et al.:** Helicobacter pylori and functional dyspepsia: review of previous studies and commentary on new data. *Gut* 2002, 50(4), 33-35.
- 3. Brzozowski R. (red.):** Choroby wątroby i dróg żółciowych. PZWL, Warszawa 1991.
- 4. Bytzer P.:** H₂-receptor antagonists and prokinetics in dyspepsia: a critical review. *Gut* 2000, 50(4), 58-62.
- 5. Camilleri M., Choi M.G.:** Review article: irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol Ther.* 1997,11, 3-15.
- 6. Dalton C.B., Drossman D.A.:** Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. *Am. Fam. Physician* 1997, 55, 875-885.
- 7. Drossman D.A., Mc Kee D.C., Sandler R.S. et al.:** Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1988, 95, 701-708.
- 8. Groniowski J., Kruś S. (red.):** Podstawy patomorfologii. PZWL 1991.
- 9. Greenberg P.D., Celb J.P.:** Lack of effect of treatment for Helicobacter pylori on symptoms of non-ulcer dyspepsia. *Arch.Intemal. Med.* 1999,159,2283-2288.
- 10. Kokot F. (red.):** Choroby wewnętrzne. PZWL 1996.
- 11. Konturek S.J. (red.):** Gastroenterologia i hepatologia kliniczna. PZWL 2001.
- 12. Lambert R.:** Przełyk Barretta - czy nie lepiej zostawić go w spokoju? *Eur. J. Gastrpenterol. Hepatol.* Wydanie Polskie 2002, 5(2), 3-6.
- 13. Manifold D., Anggiansah A., Rowel I. et al.:** Re-fluksy żołądkowo przełykowe oraz dwunastniczo-żołądkowe przed i po leczeniu eradykacyjnym zapałenia błony śluzowej żołądka wywołanego przez Helicobacter pylori. *Eur. J. Gastrpenterol. Hepatol.* Wydanie Polskie 2002, 5(2), 7-11.
- 14. Orłowski W. (red.):** Nauka o chorobach wewnętrznych. Tom VI. PZWL 1989.
- 15. Shirvani V.N., Okatu-Lascar R., Kaur B.S. et al.:** Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: Ex vivo induction by bile salts

- and acid exposure. *Gastroenterology* 2000, 118(3), 487-496.
16. **Stacher G., Weiss W.:** Diagnosis of gastro-esophageal reflux disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1989, 24(156), 21-34.
17. **Talley N.J., Stanghelini V., Heading R.C. et al.:** Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999, 45(2), 37-42.
18. **Tytgat G.N.:** Role of endoscopy and biopsy in the work up of dyspepsia. *Gut* 2002, 50(4), 13-16.
19. **Veldhuyzen van Zanten S.J.O., Talley N.J., Blum A.L. et al.:** Combined analysis of the ORCHID and OCAY studies: does eradication of *Helicobacter pylori* lead to sustained improvement in functional dyspepsia symptoms? *Gut* 2002, 50(4), 26-30.

Zagrożenia żołądka przez niesterydowe leki przeciwzapalne i infekcję *Helicobacter pylori*

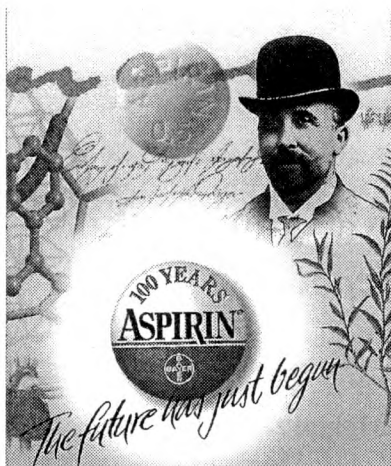
Marta Cześnikiewicz, Władysław Bielański, Małgorzata Płonka,
Stanisław J. Konturek

NLPZ są bardzo częstym panaceum przeciwzapalnym i przeciwbólowym. Ujemnym skutkiem działania tych leków są jednak powikłania ze strony przewodu pokarmowego. Powodują one dolegliwości dyspeptyczne, podrażnienie i zapalenie śluzówki żołądka, wrzody, a nawet perforacje i krwotoki. Spiralna bakteria, bytująca pod warstwą śluzu w żołądku - *Helicobacter pylori* - również jest czynnikiem patogennym dla żołądka. Przyczynia się do rozwoju zapalenia żołądka, wrzodów, a w konsekwencji prowadzi do raka lub chłoniaka żołądka typu MALT. Niejasny jest jednak wpływ zakażenia *H. pylori* na przebieg kuracji NLPZ. Zachodzi pytanie, czy jednoczesna infekcja *H. pylori* i używanie NLPZ skutkuje zwiększonym ryzykiem rozwoju wrzodu trawiennego. Czy też paradoksalnie infekcja ta działa ochronnie na śluzówkę żołądka i przyspiesza gojenie wrzodów poprzez pobudzenie wydzielania prostaglandyn (PG), zwłaszcza PGE₂, które odgrywają główną rolę w mechanizmie obrony śluzówkowej żołądka.

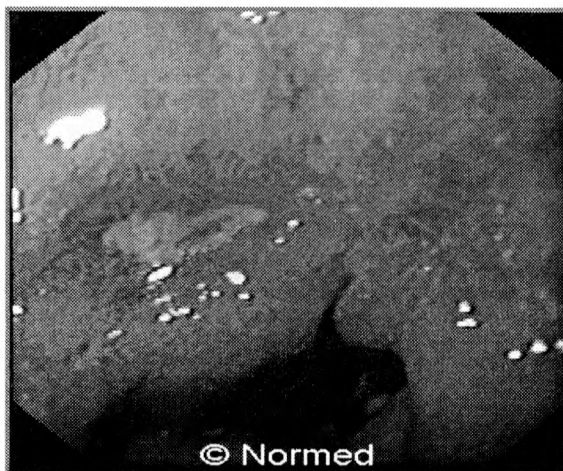
Każdy z nas w razie bólu głowy, stawów, czy złego samopoczucia z powodu rozpoczynającej się infekcji sięga automatycznie po tabletkę aspiryny lub jej podobne leki, znane pod nazwą NLPZ (niesterydowe leki przeciwzapalne). Leki te gwarantują szybkie zwalczenie objawów chorobowych, a przede wszystkim są łatwo dostępne bez recepty w każdej aptece czy drogerii, ponieważ przez lata uznawano je za nieszkodliwą grupę medykamentów. Ocenia się, że ponad 30 milionów ludzi na świecie zażywa NLPZ przewlekłe, a w Polsce szacunkowo około 10 % populacji stosuje je stale [1]. Liczby te pokazują, jak duża jest skala problemu, który pragniemy poruszyć.

Jak każdy środek ingerujący w wewnętrzny metabolizm organizmu i zaburzający jego

homeostazę, również NLPZ wywierają niekorzystne skutki na nasz organizm, a narządem, który jest szczególnie podatny na ich działanie jest żołądek. Najgroźniejszym powikłaniem przewlekłego stosowania aspiryny i jej pochodnych są: zapalenie krwotoczne, perforacje, krwawiące wrzody żołądka lub dwunastnicy, które mogą prowadzić nawet do zgonu, a z pewnością wymagają hospitalizacji i interwencji chirurgicznej. Częstym skutkiem ubocznym NLPZ jest szereg dolegliwości, określanych nieprecyzyjnie jako niestrawności (dyspepsja), które charakteryzują się bólami i dyskomfortem w nadbrzuszu, zgagą nudnościami i odbijaniem. W ocenie endoskopowej, śluzówka żołądka wykazuje nadżerki, owrzodzenia i wybroczyny podśluzówkowe.



Ryc.1 Synteza ASPIRYNY drogą acetylacji kwasu salicylowego przez A.Hoffmana i jej rozpowszechnienie przez firmę BAYER, dało początek wielu niesterydowych leków przeciwzapalnych - NLPZ - o działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym, ale i różnicowanym stopniu toksyczności dla żołądka i jelit.



Ryc. 2 Nadzěrki śluzówki żołądka w czasie leczenia NLPZ w obrazie endoskopowym

Te ostatnie mogą pojawić się już w kilkanaście minut po jednorazowym zażyciu tabletki aspiryny [2].

Aby lepiej zrozumieć zagrożenie, jakie niesie używanie NLPZ, prześledźmy ich działania, które możemy podzielić na systemowe, związane z hamowaniem enzymów cyklooksygenazy (COX), odpowiedzialnych za generowanie PG oraz bezpośrednio, czyli drażniące wprost w żołądku komórki nabłonka jego śluzówki.

COX występuje w postaci dwóch izoform; COX-1 i COX-2. COX-1 jest formą konstytutywną, czyli enzymem fizjologicznie występującym w komórkach organizmu, między innymi w komórkach nabłonka żołądka, śródbłonku naczyń i komórkach kanalików nerkowych. COX-2 jest postacią indukowaną przez mediatory zapalne, takie jak: cytokiny np. interleukina-1 (IL-1), czynnik martwicy nowotworów (TNF-alfa - tumor necrosis factor), czynniki wzrostowe, jak gastryny, peptydy z rodziny epidermalnego czynnika wzrostu (EGF - epidermal growth factor) i inne. Enzym COX-2 występuje fizjologicznie tylko w mózgu i korze nadnerczy, natomiast pojawia się w znamienych ilościach w stanach

zapalnych żołądka i jelit, we wrzodzie trawienym oraz raku żołądka i jelita grubego [3]. COX-1 i COX-2 są odpowiedzialne za produkcję wspomnianych PG [5], które odgrywają kluczową rolę w rozwoju i przebiegu procesu zapalnego. PG są odpowiedzialne również za mechanizmy ochronne śluzówki żołądka: stymulując do wydzielania alkalicznego śluzu, wzmagając przepływ w kapilarach podśluzówkowych żołądka i przyspieszając procesy gojenia w wypadku utworzonych nadzerek i owrzodzeń. Oba enzymy są integralnymi białkami błon komórkowych i znajdują się wewnątrz podwójnej warstwy fosfolipidowej tej błony [4]. Są również obecne w błonie jądra komórkowego i siateczki śródplazmatycznej oraz przedziale mikrosomalnym komórki. Centrum aktywne obu enzymów COX znajduje się w kanale w środku enzymu, co pozwala na dostęp do niego bez opuszczania błony hydrofobowemu substratowi tego enzymu, jakim jest kwas arachidonowy, wchodzący w skład fosfolipidów tej błony. W obu izomerach aktywna część enzymu jest utworzona przez te same aminokwasy, z wyjątkiem substytucji waliny w COX-2 w miejsce leucyny w COX-1 w pozycji 523. Dzięki temu

COX-2 tworzy większą boczną kieszeń i większy kanał dla kwasu arachidonowego, a to zwiększa także dostępność i efektywność swoistego inhibitora (koksylu) tego enzymu [3]. Poprzez zahamowanie enzymów COX-1 i COX-2 dochodzi do upośledzenia produkcji alkalicznego śluzu żołądkowego, spadku produkcji dwuwęglanów i przepływu krwi w kapilarach żołądka i krezki jelita oraz zahamowania proliferacji komórek i angiogenezy. W wyniku tego procesu zmniejsza się osłona żołądka w postaci śluzu, zmniejsza się też możliwość neutralizacji jonów H^+ w świetle żołądka oraz wolniej zachodzą procesy gojenia owrzodzeń.

Miejscowe działanie aspiryny i niektórych NLPZ jest wynikiem bezpośredniego drażnienia błony śluzowej żołądka. Ponieważ są one słabymi kwasami, w środowisku kwaśnym żołądka nie podlegają jonizacji, co daje im możliwość rozpuszczania w tłuszczach. Dzięki temu łatwo dyfundują do komórek nabłonka, gdzie zostają zjonizowane, a przez to jakby uwięzione w ich wnętrzu. Poprzez dużą kumulację w komórce, działają na nią toksycznie, prowadząc do niszczenia bariery śluzówkowej. NLPZ degraduje także warstwę śluzu, chroniącą ścianę żołądka. Dodatkowo pochodne aspiryny aktywują cząsteczki adhezyjne w naczyńkach, przez co wzmagają zdolność przylegania neutrofilów do komórek nabłonka naczyń żołądka i krezki jelita. Prowadzi to do niedokrwienia oraz uwalniania aktywnych rodników tlenowych.

Należy również wspomnieć o czynnikach synergistycznie działających, które nasilają szkodliwe działanie NLPZ. Są to steroidy, H_2 -blokery, choroba wrzodowa, choroby serca i naczyń. Wpływ na skutki oddziaływania NLPZ na nasz organizm ma również wiek pacjenta, dawka zażywana oraz palenie tytoniu, które potęguje uszkodzenia wywołane aspiryną [2]. Ryzyko powikłań po NLPZ rośnie z wiekiem. Zwiększenie natomiast dawki z małej na średnią oraz ze średniej na dużą podwaja ryzyko.

Ostatnio dyskutuje się na temat wpływu zakażenia *H. pylori* na przebieg kuracji po-

chodnymi aspiryną. Zdania na temat roli *H. pylori* w uszkodzeniu śluzówki żołądka przez NLPZ są podzielone. Nie ma wątpliwości, że sama bakteria jest głównym patogenem w powstawaniu wrzodu trawiennego żołądka i dwunastnicy, chłoniaka żołądka MALT oraz raka żołądka. Odgrywa ona również znaczącą rolę w etiologii nie wrzodowej dyspepsji oraz chorób zapalnych przełyku, jak zapalenie refluksowe (reflux esophagitis) lub przełyk Barreta.

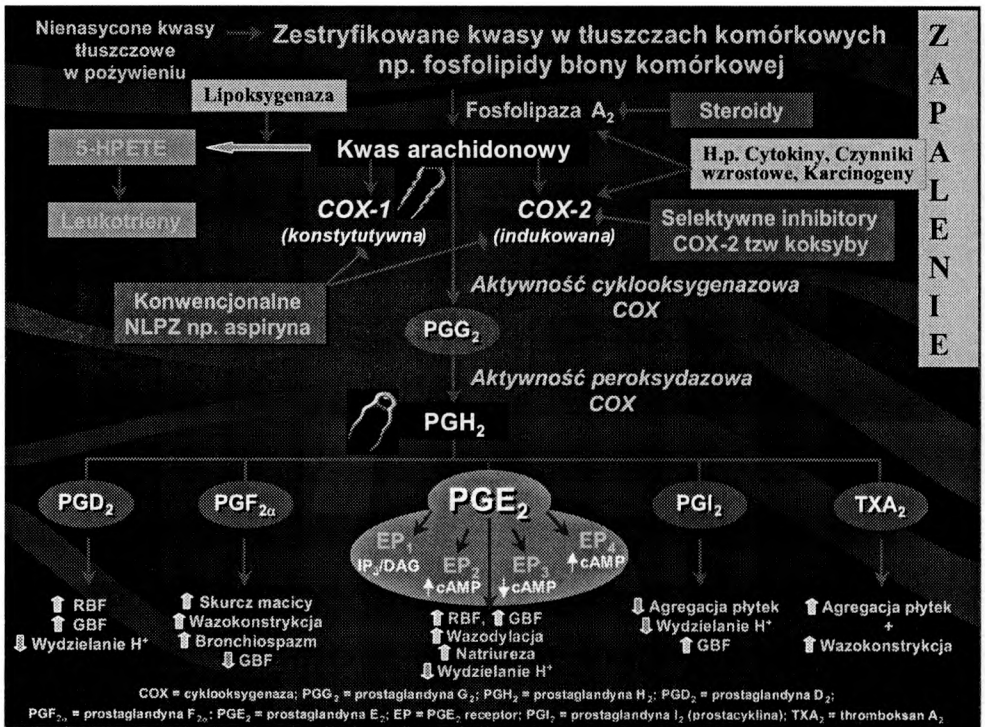
Nie do końca jednak wiadomo czy współistnienie zakażenia *H. pylori* przy terapii NLPZ nasila uszkodzenia śluzówki żołądka przez każdy z tych czynników czy paradoksalnie, dzięki innemu mechanizmowi patogenemu, równoważy lub wręcz zmniejsza zmiany zachodzące pod wpływem NLPZ.

Ponieważ należy dobrze poznać swojego przeciwnika przed podjęciem próby jego zwalczania, przybliżymy pokrótce charakterystykę tej bardzo podstępnej bakterii. Przez wieki naukowcy uważali, że w środowisku tak niesprzyjającym, jakim jest żołądek wypełniony stężonym kwasem solnym, nie może żyć i rozmnażać się żaden mikroorganizm. Dopiero Walery Jaworski, profesor Uniwersytetu Jagiellońskiego, odkrył spiralne bakterie w osadzie z treści żołądka i nazwał je *Vibrio rugula* [1] (Rycina 5).

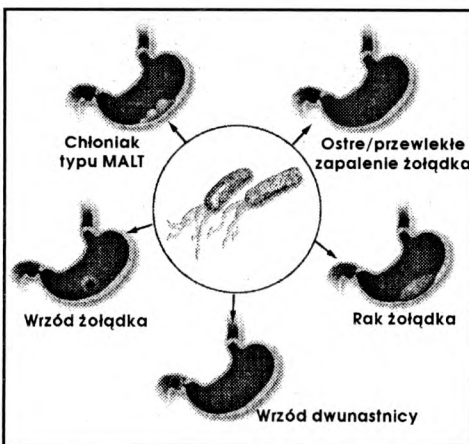
Początkowo niezauważony, *Hp* został odkryty na nowo przez Marshalla i Warrena [6, 7] (Rycina 6). Powiązali oni bytowanie *Hp* w żołądku z chorobą wrzodową.

H. pylori zasiedla głównie dystalną część żołądka, antrum, rzadziej jego trzon, gdzie pod powłoką śluzu grubości 100-300 mikrometrów znajduje korzystne mikroaerofilne środowisko z dala od kwaśnej treści w świetle żołądka. Bakteria ta ma zdolność ruchu, dzięki swoim wiciom wędruje w obrębie warstw śluzu, wytwarzając wokół siebie otoczkę alkaliczną z amoniaku, który produkuje z mocznika, dzięki silnej aktywności ureazowej swej otoczki i jeszcze większej swojej cytoplazmy [1].

W miejscu bytowania, *pylori* wiąże się stale z powierzchnią komórek za pomocą swo-



Ryc. 3 Kaskada kwasu arachidonowego z produkcją prostanoidów działających poprzez swoje receptory komórek docelowych - stymulacja kaskady zachodzi m.in. przez *H. pylori*, hamowanie przez NLPZ.



Ryc. 4. Infekcja *H. pylori* w żołądku i jej następstwa.

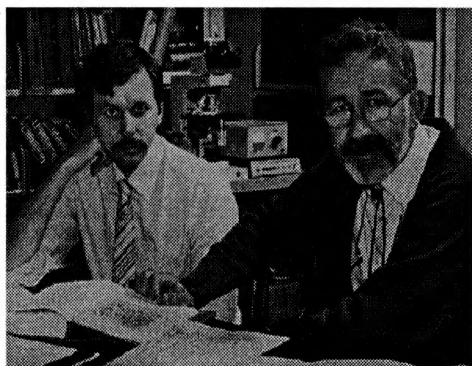
ich adhezyn błonowych. Poprzez zasiedlanie powierzchni śluzówki żołądka bakteria w różny sposób działa na niekorzyść swojego gospodarza, doprowadzając początkowo do ostrego, a następnie przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka. O postaci zapalenia

decyduje również stan układu immunologicznego gospodarza. Przy silnej reakcji, obejmującej cały żołądek, obserwuje się zapalenie żołądka (pangastritis) połączone z bezkwaśnością (achlorhdyrią). Występuje ona z powodu produkcji przez *Hp* specjalnego inhibitora białkowego, swoiście hamującego pompę protonową komórek okładzinowych. Po „ostabieniu” odpowiedzi gospodarza, zapalenie przeradza się w przewlekłe aktywne i dotyczy typowo *antrum*. Może ono toczyć się przez lata w takiej formie, aż w końcu doprowadza do zapalenia zanikowego, połączonego z metaplastją jelitową lub antralną, zależnie od tego czy śluzówka żołądka ulega przeobrażeniu w postać śluzówki jelitowej lub antralnej. To stadium może prowadzić, po pewnym czasie, do zmian nowotworowych w żołądku.

Znamiennym jest, że w czasie ostrego zapalenia liczba bakterii bytujących w żołądku jest bardzo duża, natomiast po przejściu



Ryc. 5 Walery Jaworski i odkryta przez niego *Vibrio rugula* zakreślona.



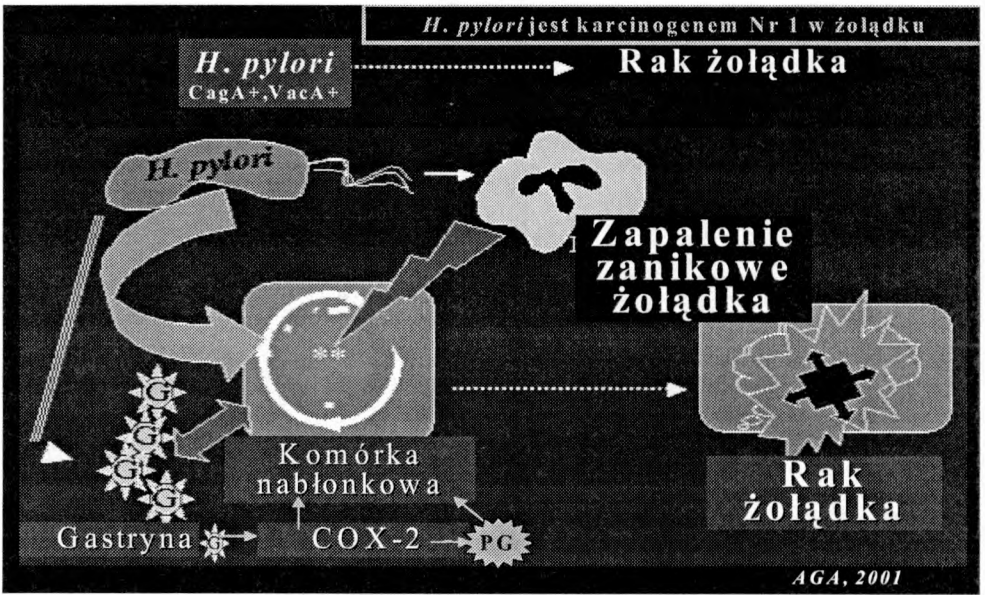
Ryc. 6 B.J. Marshall and I.R. Warren, odkrywcy *H. pylori*.

w stadium zanikowe liczba bakterii maleje, ze względu na brak wystarczających źródeł energetycznych dla tych bakterii. W tym stadium infekcja *H. pylori* może nie być wykrywalna prostym testem oddechowym UBT (urease breath test), szybkim testem ureazowym CLO lub badaniem histologicznym, przeprowadzanym na materiale z bioptatów żołądkowych. Musimy wtedy oprzeć się na testach serologicznych, ponieważ wysoki poziom przeciwciał utrzymuje się nawet przez 1-2 lat po zniknięciu bakterii. Możemy również badać antygen białkowy bakterii w kale (S.A. stool antigen). Do wykrycia zaniku błony śluzowej żołądka używa się testu, polegającego na podawaniu $^{13}\text{C}-\text{CO}_2$ do żołądka. Oznakowany CO_2 przedostaje się szybciej do krwioobiegu, a następnie jest szybciej wydalany z powietrzem wydecho-

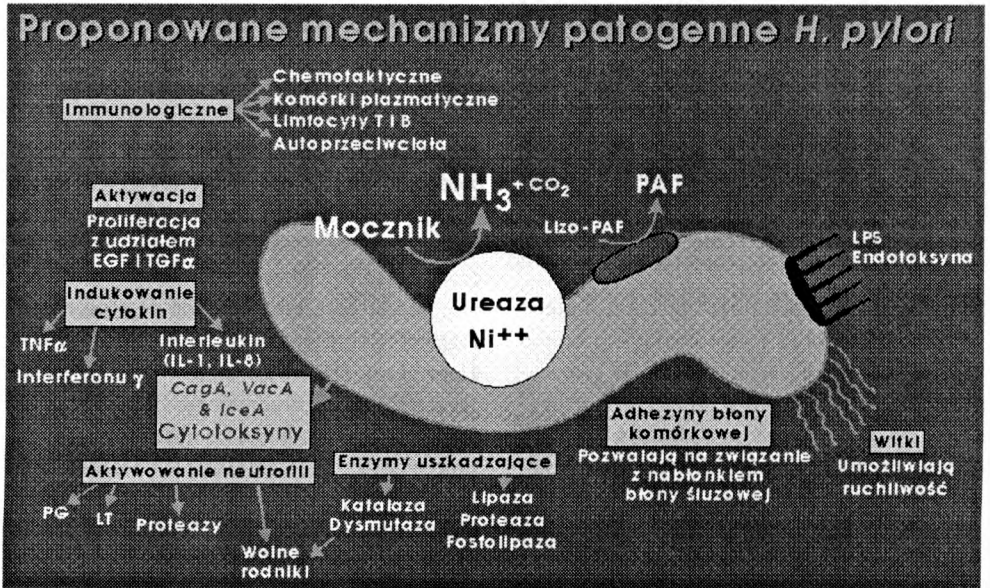
wym, niż w przypadku prawidłowej, nie zmiennej zanikowo śluzówki żołądka [1].

Dopóki bakteria korzysta z warunków mikroaerofilnych, stale produkuje amoniak, który uszkadza komórki nabłonka, a także alkalinizując środowisko powoduje nadmierne uwalnianie gastryny, która stymuluje gruczoły do produkcji jonów H^+ . Bakteria uwalnia też do środowiska liczne enzymy - fosfolipazę i proteazy, które powodują degradację śluzu i upośledzenie właściwości ochronnych względem śluzówki. Komórki śluzówki są również uszkadzane bezpośrednio przez wstrzyknięcie (tzw. „IV typ wydzielania”) do ich wnętrza endotoksyn kodowanych genami *CagA*, *VacA* i *ilceA*. *H. pylori* w zetknięciu z nabłonkiem błony śluzowej zachowuje się niczym „koń trojański” „wydzielając” do niego cytotoksyny CagA i uruchamia mechanizmy związane z NF-kappaB, prowadzące bezpośrednio do uszkodzenia komórek i uwalniania cytokin, zwłaszcza IL-1beta, IL-8, TNF-alfa i innych mediatorów prozapalnych [1],

Kolejnym mechanizmem uszkadzającego działania *H. pylori* jest produkcja przez tę bakterię endotoksyn typu lipopolisacharydów (LPS). Endotoksyny te stymulują układ immunologiczny: limfocyty Th1, Th2, czynnik aktywuj acy neutrofile, proteazy i czynniki pobudzające limfocyty do produkcji przeciwciał anti-Hp i anti-CagA oraz prozapalnych cytokin. Rozwój zmian zapalnych w żołądku ukazuje Rycina 10.



Ryc. 7 *H. pylori* – jest karcinogenem numer 1 w żołądku.

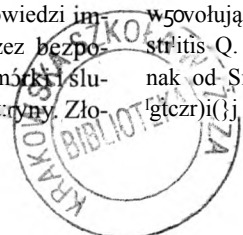


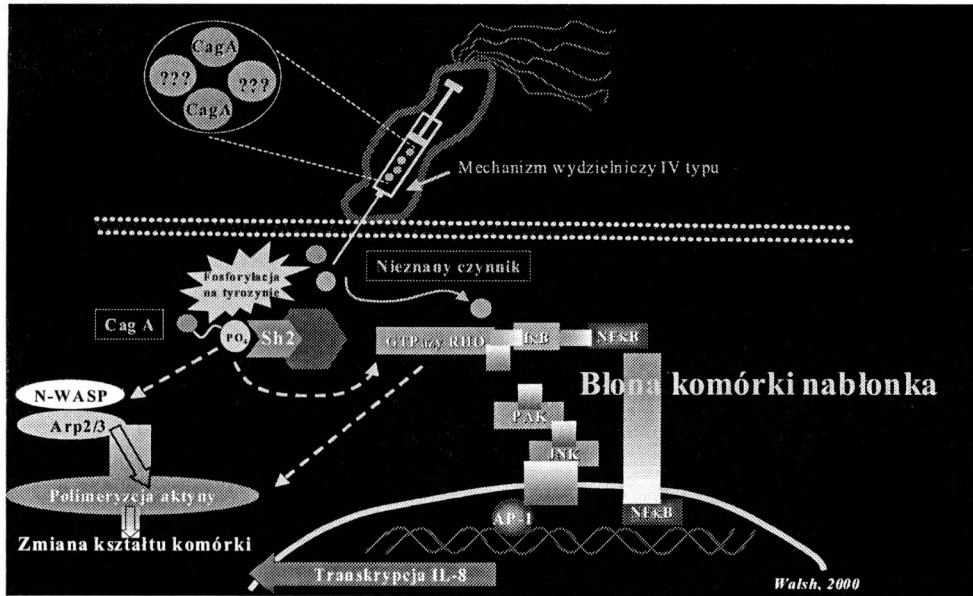
Ryc. 8 Patogenne działanie *H. pylori* na organizm.

Tak więc *H. pylori* doprowadza do zapalenia śluzówki żołądka poprzez miejscowe działanie drażniące na śluzówkę, takie jak produkcję amoniaku, aktywację odpowiedzi immunologicznej gospodarza poprzez bezpośrednie działanie toksyczne na komórki śluzówki i aktywację wydzielania gastryny. Zło-

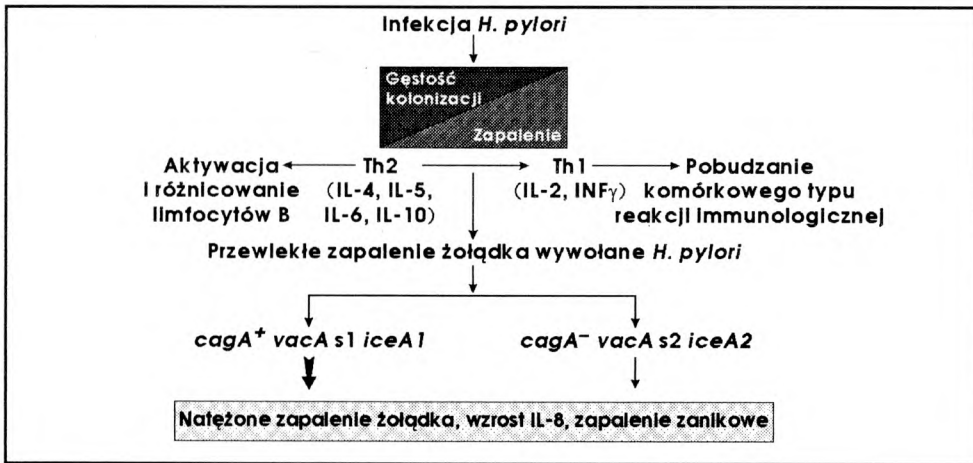
żony mechanizm patogenne działanie *H. pylori* przedstawia Rycina 11.

W przeciwieństwie do *H. pylori*, NLPZ wyołują zapalenie typu chemicznego C (gastritis-Q). Oba te zapalenia nie różnią się jednak od siebie mikroskopowo, a więc histologicznie (11). Wii makroskopowo w czasie obser-





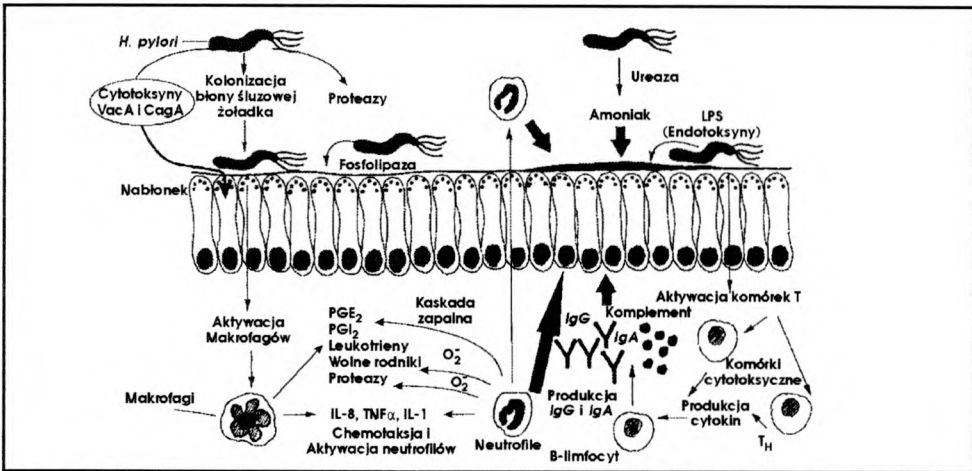
Ryc. 9 Mechanizm wprowadzania cytotoksyn przez *H. pylori* do komórek nabłonka.



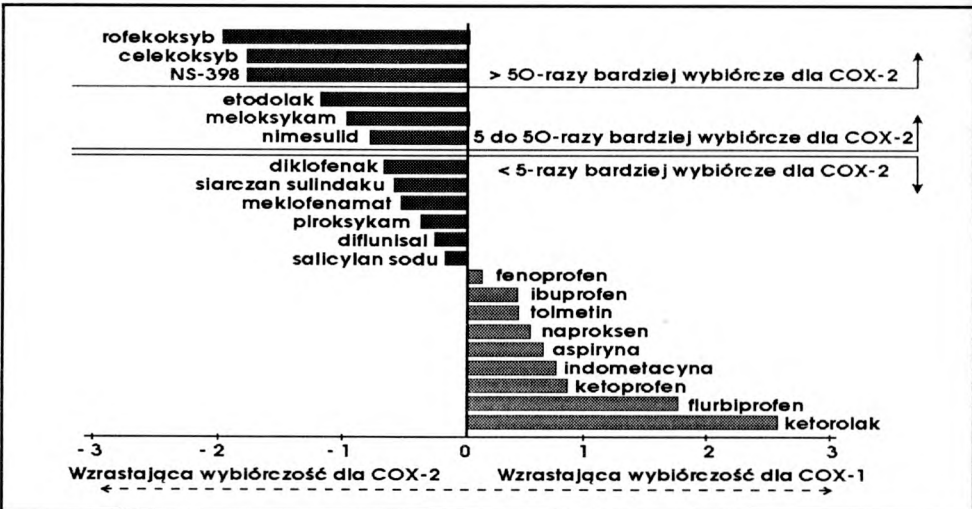
Ryc. 10 Rozwój zmian zapalnych w żołądku pod wpływem zakażenia *H. pylori*.

wacji endoskopowej, mimo, że zmiany obserwowane powstają w wyniku innych patomechanizmów. NLPZ powodują obniżenie ilości prostanoidów, mających ochronny wpływ na śluzówkę żołądka poprzez hamowanie aktywności enzymów cyklooksygenazy. Efekt uszkadzającego działania leku jest zależny od stosunku stopnia zahamowania cyklooksygenazy - COX-2 do cyklooksygenazy - COX-1. Ponieważ COX-1 jest enzymem fizjologicz-

nym i jest jednym z głównych czynników odpowiedzialnych za utrzymanie bariery śluzówkowej, leki hamujące COX-1, tak samo jak COX-2 np. ketorolak, flurbiprofen, ketoprofen, indometacyna z aspiryną, naproxen, tolmetyna, ibuprofen mają silne działanie uszkadzające. Mniej szkodliwe są preparaty słabiej hamujące COX-1, aniżeli COX-2 [8]. Należą do nich salicylan sodu, diffusinol, piroksykam, diklofenak. Do jeszcze bardziej zalecanych



Ryc.11 Mechanizm rozwoju zapalenia błony śluzowej żołądka.



Ryc. 12 NLPZ - ich różna zdolność hamowania COX-1 i COX-2.

należą nimesulid i meloksikam. Za najbezpieczniejsze uważa się jednak preparaty wybiórczo hamujące COX-2, a więc tylko enzym indukcyjny, powstały na skutek produkcji mediatorów zapalenia. Jego inhibicji zawdzięczamy efekt przeciwwzpalny, przeciwbólowy i przeciwbrzękowy stosowanych NLPZ. Leki wybiórczo hamujące COX-2 bez wpływu na COX-1 nazywamy koksymbami np. rofekoksyb, celekoksyb.

H. pylori w przeciwieństwie do NLPZ działa stymulująco na produkcję prostanooidów, w tym szczególnie pobudza produkcję

prostaglandyny E (PGE), odpowiedzialnej za działanie cytoprotekcyjne na śluzówkę żołądka. Gdyby nie istniał mechanizm somoograniczający uszkodzenia wywołane przez *H. pylori*, rozległe erozje i wrzody prowadziłyby do znacznych uszkodzeń ściany żołądka, perforacji, a w konsekwencji śmierci zainfekowanej osoby. Silne pobudzenie ekspresji i aktywności COX-2 w śluzówce żołądka teleologiczną koniecznością *H. pylori* utrzymania przy życiu swojego gospodarza. COX-2 jest silnie pobudzane pod wpływem cytoksyn: CagA, VacA, uwalnianych przez bak-

terię cytokin 11-1, 11-8, TNF-alfa oraz przez antygeny samej bakterii. Stymulacja produkcji PGE₂ aktywuje ekspresję czynników wzrostowych, które przyspieszają regenerację śluzówki oraz gojenie już utworzonych uszkodzeń. PGE₂ stoi na straży integralności błony śluzowej poprzez zwiększenie obrotu (turnover) komórek nabłonka śluzówki, czyli wzrostu aktywności proliferacji i apoptozy.

Wróćmy teraz do głównego problemu. Jak strzec się przed uszkodzeniami śluzówki żołądka, wywołanymi zażywaniem NLPZ? Czy przy konieczności kuracji tymi lekami konieczna jest eradykacja *H. pylori* przed przystąpieniem do leczenia? A może infekcja w tym wypadku działa ochronnie na śluzówkę żołądka poprzez stymulację produkcji PGE₂?

Pewnym jest, że należy unikać nadużywania popularnych dzisiaj NLPZ. Jeśli istnieje konieczność terapii powinniśmy wybierać leki swoiście hamujące COX-2, nie mające wpływu na COX-1. Natomiast leczenie uszkodzeń już dokonanych przez kurację NLPZ zależy od faktu, czy chory może przerwać leczenie NLPZ, czy istnieje konieczność jego kontynuacji. Gdy istnieje możliwość przerywania zażywania NLPZ, wystarczającym sposobem postępowania jest zastosowanie H₂-blokerów. Według *J. Reguły* [2] podanie ranitydyny w dawce 150 mg dwa razy dziennie wystarcza do wygojenia 100% wrzodów dwunastnicy i 95% wrzodów żołądka. Jeśli chory nie może odstawić NLPZ, H₂-blokery są mniej skuteczne. Zaleca się w tej sytuacji stosowanie blokerów pompy protonowej (PP1 - Proton Pump Inhibitors), takich jak omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol [2,9].

Nie ma zgodności czy infekcja *H. pylori* wzmacnia uszkodzenia powodowane zażywaniem NLPZ, czy przeciwnie działa ochronnie na śluzówkę poprzez zwiększenie ekspresji PGE₂. *Hawkey* i wsp. [10,11,12] twierdzą, że równoczesna infekcja wyraźnie zmniejsza uszkodzenia trawienne, wywołane przez NLPZ. Natomiast *Huang* i wsp. [13] na podstawie meta-analizy blisko 20 prób klinicznych z różnych krajów wykazują, że infekcja *H. pylori* wielokrotnie potęguje uszkodzenia

wywołane przez stosowanie NLPZ, a przy braku *H. pylori* i NLPZ owrzodzenia w ogóle nie rozwijają się. Na potwierdzenie tych obserwacji *Chan* i wsp. [14,15] przebadali grupę chorych, którzy zaczęli po raz pierwszy w życiu przewlekle leczenie NLPZ. Chorzy zostali podzieleni na dwie grupy. Pierwsza z nich została poddana terapii eradykacyjnej *H. pylori*, drugiej leczeniu eradykacyjnemu nie poddano. Następnie wszyscy chorzy leczeni byli naproxenem w dawce 750 mg przez 8 tyg. Stwierdzono, że u 26 % chorych, bez wcześniejszej terapii przeciw *H. pylori*, rozwinęły się owrzodzenia. Natomiast tylko w 7 % przypadków pacjentów z wyleczonym zakażeniem *Hp* zaobserwowano zmiany śluzówki żołądka. Na podstawie badań przeprowadzonych na blisko 6 tys. chorych zaobserwowano, że ponad 20% chorych z wrzodami nie miało infekcji *H. pylori* i nigdy nie przechodziło kuracji NLPZ.

U pozostałych, zakażonych *H. pylori* i stosujących NLPZ, ryzyko owrzodzeń, szczególnie dwunastniczych, wyraźnie malało. Wskazuje to na protekcyjne działanie bakterii poprzez stymulację produkcji COX-2, co prowadzi w rezultacie do wzrostu PGE₂ [16]. Wskazuje to na brak potrzeby eradykacji *H. pylori* u chorych z wrzodami trawiennymi, wywołanymi przez NLPZ. Jednak u chorych, rozpoczynających po raz pierwszy długotrwałe leczenie NLPZ, poleca się wykonanie terapii eradykacyjnej przed rozpoczęciem leczenia NLPZ. Wiąże się to z ryzykiem najsilniejszych uszkodzeń krwotocznych na początku kuracji, gdy jeszcze nie rozwinęła się adaptacja żołądka do leków. Ten sam wyjątek odnosi się do chorych ze skłonnościami do krwawień, a zmuszonych do podjęcia długotrwałej terapii NLPZ. Ci chorzy bezwzględnie wymagają eradykacji *H. pylori* przed lub w czasie stosowania NLPZ.

Piśmiennictwo

- 1. Konturek SJ:** Zakażenie *Helicobacter pylori*, niesterydowe leki przeciwzapalne i palenie a ryzyko wrzodów żołądkowo-dwunastniczych. Przewodnik Lekacza, 2002; 1:1-15
- 2. Reguła J:** Niesterydowe leki przeciwzapalne ze szczególnym uwzględnieniem efektów ubocznych ze stro-

- ny przewodu pokarmowego Medical Science Review. Gastroenterologia 2002;
3. **Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ:** Współdziałanie *Helicobacter pylori* i niesterydowych leków przeciwzapalnych w wrzodzie trawiennym i jego implikacje kliniczne. Medical Science Review. Gastroenterologia 2002; 60-71.
 4. **Chlopicki S, Gryglewski RJ:** W poszukiwaniu lepszej aspiryny. Medycyna po Dyplomie, 2000; 4-13
 5. **Vane JR, Bakhle YS, Botting RM:** Cyclooxygenases 1 and 2. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1998; 38: 97-120
 6. **Marshall BJ:** Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet, 1983; 1: 1273-1275
 7. **Marshall BJ, Warren JR:** Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet, 1984; 1:1311-1315
 8. **Warner TD, Guliano F, Vojnovic I et al:** Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. Proc Natl Acad Sci USA, 1999; 96:7563-8
 9. **Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L et al:** A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. N Engl J Med, 1998; 338:719-26
 10. **Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L:** Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. N Engl J Med, 1998; 338: 727-34
 11. **Hawkey CJ:** COX-2 inhibitors. Lancet, 1999; 353: 307-14
 12. **Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepański L:** Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. Helicobacter eradication for Lesion Prevention. Lancet, 1998; 1016-21
 13. **Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH:** Role of helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease. A meta-analysis. The Lancet 2002;359; 14-22
 14. **Chan FK, Sung JJ, Chung SC et al:** Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drugs therapy to prevent peptic ulcers. Lancet, 1997; 350: 975-9
 15. **Chan FK, Chung SC, Yee Suen B et al:** Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. N Engl J Med, 2001; 344:967-973
 16. **Konturek JW, Dembiński A, Konturek SJ et al:** Infection of *Helicobacter pylori* in gastric adaptation to continued administration of aspirin in humans. Gastroenterology, 1998; 114: 245-255

Metody analizowania wpływu sposobu odżywiania oraz niedoborów witamin i związków mineralnych na stabilność genetyczną

Maria Kapiszewska i Agnieszka Cierniak

Jakość i ilość spożywanych składników odżywczych, witamin czy związków mineralnych w równym stopniu jak uwarunkowania genetyczne wpływają na zdrowie człowieka. Tak niedobory, jak i ich nadmierne spożycie, prowadzą do zaburzeń w różnych szlakach metabolicznych. Do najistotniejszych należą zmiany prowadzące do gromadzenia uszkodzeń DNA, mogące wywoływać niestabilność genetyczną. Akumulujące się w komórce uszkodzenia nie wywołują początkowo żadnych objawów fizjologicznych, a dopiero po osiągnięciu pewnej progowej ilości mogą prowadzić do zmian patologicznych. W pracy omówiono metodę elektroforezy pojedynczych komórek na żelu agarozowym oraz metodę mikrojądrową, stosowane do analizy uszkodzeń DNA.

Wprowadzenie

Odżywianie się człowieka przestało być postrzegane jedynie jako dostarczanie jego organizmowi energii i składników budulcowych by zaspokoić jego metaboliczne potrzeby, a zaczęło być także traktowane jako sposób na poprawienie jego zdrowia [1]. Badania epidemiologiczne prowadzone w różnych grupach społecznych, nie tylko w krajach rozwijających się, ale także w dostatnich społeczeństwach zachodnich, jak i w Polsce, stwierdzają występowanie niedoborów witamin i związków mineralnych. Niedobory te wydają się być jednym z czynników zwiększonego ryzyka wielu chorób [2]. Zwłaszcza w przypadku długotrwałych niedoborów tych składników odżywczych może dochodzić do akumulacji uszkodzeń DNA, będących wynikiem zaburzeń homeostazy metabolicznej. Niezwy-

kle istotna w tym kontekście jest odpowiedź na pytanie, czy zażywanie preparatów witaminowych oraz suplementacja związkami mineralnymi i ekstraktami roślinnymi może zrównoważyć niedobory i przynieść wymierne korzyści dla zdrowia [3]. Aby móc odpowiedzieć na to pytanie konieczne jest nie tylko ocenienie skutków takich niedoborów, ale także określenie korzyści, których można oczekiwać po suplementacji. Najważniejsze wydają się zmiany, jakie mogą wystąpić na poziomie genomu, a których można uniknąć modyfikując ilość różnych składników w diecie. Zmiany te, o ile nie zostaną usunięte, mogą prowadzić do niestabilności genetycznej, zwiększając ryzyko chorób degeneracyjnych, w szczególności nowotworów [4]. Kluczowe znaczenie odgrywają metody pozwalające śledzić te zmiany. Metody te muszą być wystar-

czająco czułe, ale także na tyle proste i niedrogie, aby mogły być stosowane w badaniach populacyjnych.

Obok niedoborów żywieniowych istotną rolę w zagrożeniach zdrowotnych odgrywają także związki powstające przy przygotowywaniu żywności do spożycia, a które po zmetabolizowaniu w organizmie mogą stać się kancerogenami, prowadząc do powstawania adduktów DNA, pęknięć i uszkodzeń oksydacyjnych. Wielkość tak powstałych uszkodzeń zależy od rodzaju formy polimorficznej genów, biorących udział w metabolizmie tych związków, a także od sprawności procesów naprawy uszkodzeń DNA [5]. Wpływ, jaki odżywianie posiada na zdrowie człowieka zależy zatem od ilości kancerogenów, od stopnia niedoborów pewnych składników (głównie takich jak witaminy antyutleniające, kwas foliowy czy mikroelementy [6-8]) oraz osobniczych uwarunkowań genetycznych. Największa ilość badań nad wpływem żywienia na uszkodzenia DNA, prowadzące do powstawania mutacji i destabilizacji genetycznej, związana jest z zagrożeniem chorobami nowotworowymi [9,10]. Ponieważ ujawnienie się chorób nowotworowych następuje zwykle dopiero po wielu latach gromadzenia się uszkodzeń, stąd ustalenie wpływu diety na stabilność genetyczną, czyli na zdolność komórek do zapobiegania gromadzeniu się mutacji, jest szczególnie ważne w badaniu ich etiologii.

Artykuł zwraca uwagę na podstawowe aspekty oceny indywidualnego sposobu żywienia, opisuje dwie najczęściej stosowane metody w ocenie stabilności genetycznej, zależnej od niedoborów żywieniowych i czynników środowiskowych, a także pokazuje w jakim stopniu wpływ polimorfizmu pewnych genów odzwierciedla się w omawianych biologicznych wskaźnikach ryzyka genotoksycznego.

Ocena poziomu spożycia składników odżywczych przy pomocy 24-godzinnej kwestionariusza żywieniowego

Odkąd poznano budowę genomu ludzkiego, już tylko kwestią czasu wydaje się być znalezienie zależności pomiędzy genotypem a dietą człowieka [11]. Pojawiła się nawet dziedzina

wiedzy zwana genetyką żywieniową [12], badająca zależność pomiędzy spożyciem różnych składników żywieniowych, polimorfizmami genetycznymi odpowiedzialnymi za ich metabolizm, a stanem zdrowia człowieka.

Jedną z najczęściej stosowanych metod oceny sposobu żywienia są jednorazowe wywiady, przeprowadzane wśród dużej liczby osób i dotyczące 24-godzinnego okresu. Po uśrednieniu wyników wyciąga się wnioski odnośnie sposobu odżywiania się badanej grupy ludności. Takie postępowanie jest uzasadnione jeśli badana jest duża populacja. Kiedy jednak poszukujemy związku pomiędzy niedoborami pewnych składników a stopniem uszkodzeń DNA, konieczne jest przeprowadzenie wielokrotnych wywiadów z tym samym uczestnikiem badań. Najdokładniejsze rezultaty uzyskuje się, gdy zapisy prowadzi sam uczestnik i następnie weryfikuje je ankieter. W tych samych dniach badany powinien być także poziom endogennych uszkodzeń DNA w limfocytach respondenta. W badaniach omawianych poniżej posłużono się tą metodą przy zbieraniu danych dotyczących spożycia witamin antyutleniających, flawonoidów i związków mineralnych. Analizie poddawano 24-godzinne kwestionariusze żywieniowe, prowadzone przez uczestników badań, z równoczesną oceną stopnia endogennych oksydacyjnych uszkodzeń DNA w limfocytach wyizolowanych z pobranej od nich krwi.

Badane osoby dokładnie odnotowywały wszystkie spożywane produkty z uwzględnieniem ich gramatury oraz sposobu przyrządzenia. Gramaturę każdego posiłku określano posługując się „Albumem produktów żywnościowych i potraw” (Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie).

Zapis historii żywieniowej prowadzono przez siedem tygodni, notując w każdym tygodniu spożycie w wybranym dniu roboczym oraz w niedzielę.

Z danych zaprezentowanych w Tabeli 1 wynika, że w jednych dniach normy dotyczące witamin, mikro i makroelementów były przekraczane wielokrotnie, podczas, gdy w innych dniach występował niedobór niektórych składników. Na przykład w szó-

Tabela 1

Ocena procentowej zawartości wybranych mikro i makroelementów w odżywianiu się 20-letniego mężczyzny w stosunku do zalecanej dziennej normy (z wykorzystaniem bazy danych Instytutu Żywności i Żywienia w Warszawie, określających ilość składników w 100 g produktu spożywczego).

Procent dziennego zalecanego spożycia mikro i makroelementów										
		Na	K	Ca	P	Mg	Fe	Zn	Cu	Mn
dni robocze	1	188,80	96,93	68,48	190,5	71,22	65,73	35,98	33,30	90,75
	2	292,80	60,97	39,68	151,79	52,15	73,00	18,34	17,93	118,68
	3	232,83	113,71	30,51	109,00	81,11	58,80	12,82	36,25	127,75
	4	543,19	89,35	68,93	152,37	76,03	65,87	26,04	27,43	169,98
	5	122,65	44,72	35,08	95,87	28,39	44,80	16,13	16,48	113,63
	6	818,65	90,91	95,56	182,24	81,41	69,40	25,43	26,50	82,10
	7	526,33	80,06	76,29	130,07	61,18	46,13	24,88	28,78	133,45
	średnia	389,32	82,38	59,22	144,55	64,50	60,53	22,80	26,67	119,48
niedziela	1	200,52	88,90	68,32	226,99	83,03	80,20	69,44	66,4	409,85
	2	482,99	50,89	56,99	135,78	43,12	55,30	16,81	14,80	108,30
	3	311,58	141,86	72,59	215,59	126,92	78,73	56,12	64,23	318,18
	4	289,47	89,73	33,91	176,27	72,31	81,43	35,58	35,03	262,75
	5	330,14	103,70	95,13	220,12	101,38	93,20	38,10	42,85	253,83
	6	157,20	79,58	52,99	144,24	59,04	61,50	31,06	26,43	128,45
	7	359,00	121,92	118,11	237,16	93,08	125,53	48,70	43,73	204,6
	średnia	304,41	96,65	71,15	193,73	82,70	82,27	42,26	41,92	240,85

stym analizowanym dniu dzienna norma spożycia sodu została ośmiokrotnie przekroczone. Jak wynika z wielu badań, nadmierne spożycie sodu i równoczesny niedobór antyutleniających witamin jest jedną z przyczyn zwiększonego ryzyka nowotworów żołądka [13], szczególnie w obecności *Helicobacter pylori* [14]. W analizowanym przypadku poziom spożycia witamin antyutleniających, do których zaliczamy witaminy A, C i E, nie odbiegał jednak od zalecanych norm, z wyjątkiem pewnych niedoborów w spożyciu witaminy E (Tabela 2),

Dokonywanie takich analiz stanu odżywiania organizmu pozwala wraz z badaniami lekarskimi, antropometrycznymi, a także biochemicznymi na diagnozowanie stanu zdrowia.

Tam, gdzie niedoborom żywieniowym nie towarzyszą jeszcze symptomy chorobowe, ważne jest przeprowadzanie testów, które wystarczająco wcześnie pomogłyby określić

stopień zagrożenia destabilizacją genetyczną. Wiadomo już dziś, że niedobory kwasu foliowego oraz witamin antyutleniających [9], jeśli towarzyszy im stres środowiskowy [15], ekspozycja na zanieczyszczenia środowiska czy przewlekłe stany zapalne, mogą zwiększać ilość uszkodzeń DNA i potęgować zaburzenia w strukturze DNA, a w konsekwencji zwiększać ryzyko nowotworów. Na przykład stwierdzenie istnienia korelacji między ilością spożywanych witamin a obecnością endogennych uszkodzeń DNA zaowocowało propozycją zweryfikowania zalecanych dawek kwasu foliowego i witaminy B₁₂ [8, 9],

Metody oceny stabilności genetycznej

Najczęściej stosowanymi metodami oceny poziomu endogennych i egzogennych uszkodzeń DNA, a także oceny podatności genomu na czynniki środowiskowe, jest metoda elektroforezy pojedynczych komórek na żelu agarozowym, zwana metodą „kometową”

Tabela 2

Procent dziennego zalecanego spożycia witamin.

Procent dziennego zalecanego spożycia witamin								
		Witamina A	Witamina E	Tiaminy	Ryboflawiny	Niacyny	Witamina B6	Witamina C
dni robocze	1	82,51	69,11	54,97	74,1	88,94	63,55	294,53
	2	265,92	39,55	69,53	80,27	42,63	25,39	204,81
	3	93,51	87,03	58,69	40,5	102,93	70,27	598,97
	4	67,07	84,01	80,48	56,08	56,61	32,75	297,58
	5	80,27	48,97	33,53	56,26	25,09	20,89	242,42
	6	208,49	54,91	74,97	67,7	108,50	43,64	316,50
	7	123,98	69,67	41,88	44,26	38,02	30,36	296,83
	średnia	131,68	64,75	59,15	59,88	66,10	40,98	321,67
niedziela	1	90,19	172,3	61,38	57,94	103,33	68,27	279,67
	2	94,50	40,40	31,30	57,48	53,89	22,68	206,68
	3	260,06	197,51	64,63	67,26	80,25	101,20	121,67
	4	127,30	103,25	53,14	54,89	152,22	44,61	303,58
	5	239,02	65,53	91,77	101,10	46,02	48,30	514,08
	6	88,13	115,51	71,56	43,13	101,16	42,09	291,58
	7	228,49	130,20	85,40	84,39	100,42	71,00	576,33
	średnia	161,10	117,81	65,60	66,60	91,04	56,88	327,65

[16, 18] oraz metoda mikrojąder [17]. Są to metody komplementarne: pierwsza pozwala na ocenę ilości uszkodzeń DNA i sprawności procesów ich naprawy, druga pokazuje biologiczne efekty nienaprawienia uszkodzeń. Ocena stabilności genomu i wpływu jako czynniki środowiskowe, do których także zaliczamy sposób odżywiania, mają na cząsteczki DNA powinno stać się jednym z działań należących do zadań profilaktyki zdrowotnej.

Metoda elektroforezy pojedynczych komórek na żelu agarowym (metoda „kometowa”)

Metoda ta polega na uwolnieniu z komórek, zwykle limfocytów, jądrowego DNA z zachowaniem jego drugorzędowej struktury i poddaniu go elektroforezie. Unieruchomione komórki na szkiełku mikroskopowym w warstwie agarozы traktowane są zbuforowanym roztworem o wysokim stężeniu NaCl

(2,5 M) z dodatkiem detergentów niejonowych. Struktury, które pozostają nazywane „nukleoidami”, są poddawane elektroforezie. Pętle DNA, w których doszło do przzerwiania ciągłości obydwu nici, w warunkach zasadowego pH, przemieszczają się do anody znacznie szybciej niż pętle z pojedynczymi pęknięciami. Otrzymany obraz po elektroforezie przypomina kometę, stąd nazwa tej metody. Ilość DNA, która wymigrowała z „nukleoidu”, a także odległość na którą oddaliła się od „głowy” (długość ogona komety, jak nazywa się tę właśnie część DNA), są proporcjonalne do ilości istniejących pęknięć. Uzyskane „kometry” barwi się barwnikami fluorescencyjnymi, interkalującymi do DNA. Wielkość parametrów takich jak ilość DNA w „głowie” komety, długość „ogona” komety a także tzw. moment ogonowy, czyli iloczyn ilości DNA w ogonie przez jego długość, jest po przesłaniu obrazu komety kamerą cyfrową do mikro-

skopu epi-fluorescencyjnego analizowana przez odpowiedni program komputerowy (do analizy obrazów mikroskopowych).

Zastosowanie metody kometowej w badaniach wpływu składników diety na endogenne uszkodzenia DNA

Metoda kometowa jest w ostatnich latach powszechnie stosowana, głównie w badaniach genotoksycznych, w ocenie mutagenności związków, uszkodzeń wywołanych lekami stosowanymi w chemoterapii, czy podczas radioterapii. Szczególnie wiele badań poświęconych jest także ochronnej roli jaką pełni wysokie spożycie warzyw i owoców przed chorobami nowotworowymi oraz chorobami miażdżycowymi [19]. Jest to przede wszystkim związane z dostarczaniem organizmowi antyutleniaaczy, głównie w postaci witamin antyutleniających, a tym samym zwiększanie ochrony komórek przed niszczącym działaniem niezwykle reaktywnych wolnych rodników, powstających zarówno podczas metabolizmu komórek, jak i w wyniku działania czynników środowiskowych [20]. Podobną rolę odgrywają także związki polifenolowe, obficie występujące w warzywach i owocach [21]. Badania testujące anty utleniające zdolności różnych produktów roślinnych, a także ekstraktów roślinnych przy udziale metody kometowej, polegająca określeniu nie tylko całkowitej liczby endogennych uszkodzeń DNA, ale także na wyszczególnieniu specjalnej ich grupy, do której należą uszkodzenia oksydacyjne w zasadach pirymidynowych i purynowych DNA [22]. Jest to możliwe dzięki zastosowaniu enzymów specyficznie nacinających tak zmienione zasady. Wyodrębnienie tych właśnie uszkodzeń, wśród oznaczanych wszystkich pęknięć nici DNA, jest szczególnie istotne, gdyż stwierdzono, że podwyższony poziom uszkodzeń oksydacyjnych w DNA jest odpowiedzialny za procesy starzenia, procesy nowotworowe czy miażdżycowe. Uszkodzenia oksydacyjne są zatem dobrymi biomarkerami tych procesów [23]. Testowanie ochronnych własności warzyw i owoców polega na oznaczeniu ilości, w jakich uszkodze-

nia te występują w limfocytach badanych osób, a następnie powtórzenie tego pomiaru po kontrolowanym spożyciu produktów roślinnych [24]. Analizie podlega zwykle także zmiana oporności tych limfocytów na uszkodzenia DNA, indukowane *in vitro* nadtlenkiem wodoru. Stosując metodę kometową oceniono na przykład wpływ diety śródziemnomorskiej na ilość oksydacyjnych uszkodzeń DNA w limfocytach mieszkańców Florencji [25]. W badaniach tych wykazano, że poziom spożycia warzyw krzyżowych, takich jak brukselka, kapusta czy kalafior, znacznie zmniejsza ilość endogennych uszkodzeń DNA. Równocześnie występowała istotna statystycznie korelacja pomiędzy spożyciem cukrów prostych i ilością oksydacyjnych uszkodzeń DNA [25]. Ponadto, im większe było stężenie karotenoidów w osoczu, tym mniejsza była ilość indukowanych *in vitro* oksydacyjnych uszkodzeń DNA, chociaż nie stwierdzono wpływu karotenoidów, podawanych jako suplementy, na endogenną ilość tych uszkodzeń [26]. Jeśli jednak badani zażywali suplementy witaminowe (witaminy C, E i beta karoten) przez 20 tygodni, to ilość oksydacyjnych uszkodzeń DNA zmniejszała się, zarówno wśród palących, jak i niepalących w badanej grupie. Ponadto taka suplementacja zwiększała oporność limfocytów na egzogenne indukowane oksydacyjne uszkodzenia [27]. Podobnie, dwa tygodnie intensywnego picia soków warzywnych (pomidorowego i marchwiowego), a także zażywania suplementów beta karotenu i likopenu, zmniejszała ilość endogennych oksydacyjnych uszkodzeń DNA [28]. Podobny efekt uzyskano stosując w diecie określone ilości przecieru pomidorowego i szpinaku [29]. Witamina C i flawonoidy także wykazują ochronne działanie na stres oksydacyjny wywołany nadtlenkiem wodoru [30]. Zwiększoną ilość pęknięć w DNA obserwowano w komórkach okrężnicy szczura karmionego paszą pozbawioną kwasu foliowego, w porównaniu z komórkami izolowanymi z okrężnicy szczura żywionego w sposób prawidłowy [31]. Także niedobory w witaminie B₁₂, B₆, niacynie, witaminie C czy E, podobnie jak w okre-

sie niedobów cynku czy żelaza, wpływają na zwiększenie ilości tak uszkodzeń oksydacyjnych w DNA, jak i podwójnych i pojedynczo niciowych pęknięć nici DNA [32].

Popularność metody kometowej spowodowana jest jej licznymi zaletami: dużą czułością na wykrywanie różnorodnych uszkodzeń DNA, prostotą stosowania, niewielką ilością materiału biologicznego potrzebnego do przeprowadzenia analizy, niskim kosztem jej stosowania, a także możliwością śledzenia za jej pomocą uszkodzeń w pojedynczych komórkach.

Metoda mikrojąder w ocenie genetycznej niestabilności

Metodą, pozwalającą na ocenę chromosomowych mutacji a zatem skutków pęknięć nici DNA analizowanych metodą kometową jest określenie częstości występowania w komórce struktur zwanych mikrojądrami. Jest to także metoda, spełniająca wymagania stawiane metodom stosowanym w badaniach epidemiologicznych. Metoda ta, podobnie jak metoda kometowa, wykorzystywana jest także w toksykologii genetycznej, oceniającej wpływ różnych mutagennych i kancerogennych czynników na genom komórkowy oraz w ocenie skutków stosowania suplementów odżywczych o działaniu prewencyjnym. Częstość pojawienia się mikrojąder analizuje się przede wszystkim w limfocytach izolowanych z krwi obwodowej, ale także w komórkach nabłonkowych, w erytrocytach i w fibroblastach, jak również w komórkach szpiku kostnego, keratynocytach skóry i w nowotworowych liniach komórkowych. Mikrojądra odzwierciedlają zgubione fragmenty chromosomu, a także nieprawidłowe rozdzielenie się chromosomów podczas podziału komórkowego. Dokładniejszych informacji o miejscu, w którym doszło do uszkodzenia dostarcza identyfikacja kinetochorów czy centromerów [17].

Mikrojądra w badaniach biomonitoringowych

Metoda analizy mikrojąder jest wykorzystywana często do biomonitoringu ludzkiej

populacji, gdyż umożliwia porównanie częstości występowania genetycznych uszkodzeń pomiędzy populacjami prowadzącymi różny styl życia czy uprawiającymi zawody o różnym stopniu zagrożenia zdrowia lub narażonymi na działanie różnych czynników środowiska. Pozwala ona także na ocenę osobniczej odpowiedzi gospodarza (np. płeć, wiek, styl życia), ocenę wrażliwości na promieniowanie pomagające w optymalizacji radioterapii, a także ocenę potencjalnej genotoksyczności nowowprowadzanych związków w przemyśle agrochemicznym i farmaceutycznym.

Dzięki tej metodzie stwierdzono, że częstość występowania mikrojąder wzrasta stopniowo z wiekiem osobników. W limfocytach kobiet jest ona w przybliżeniu 1,2-1,6 razy wyższa niż u mężczyzn pomiędzy 20 a 90 rokiem życia [33]. Ilość mikrojąder wzrasta także z niedoborem w organizmie folianów [34], witaminy B₂ i homocysteiny [35]. Zaobserwowano również, że wśród palaczy ilość mikrojąder była podwyższona w porównaniu z grupą niepalących [36].

Coraz częściej przedmiotem analiz są próby znalezienia zależności między polimorfizmami enzymów zaangażowanych w metabolizm różnych związków genotoksycznych a ilością mikrojąder przez nie indukowanych. Mikrojądra mogą także być markerem zaburzeń w procesie naprawy uszkodzeń DNA. Świadczy o tym podwyższona ilość mikrojąder po zastosowaniu inhibitorów wypełniania luk nukleotydowych w czasie naprawy uszkodzeń przez wycinanie [37]. Wiele ostatnio publikowanych danych wskazuje na związek pomiędzy wzrostem częstości występowania mikrojąder a transformacją neoplastyczną [38].

Analiza mikrojąder wykorzystywana jest jako wiarygodny biomarker nie tylko w badaniach nad zagrożeniami nowotworowymi. Prowadzone są także badania, w których metodę tą stosuje się do oceny chromosomowych uszkodzeń w limfocytach krwi obwodowej u pacjentów z różnym stopniem rozwoju miażdżycy. Stwierdzono, że obecność mikrojąder była znacznie wyższa w grupie z udo-

kumentowaną chorobą wieńcową, w porównaniu do grupy kontrolnej oraz że częstość występowania mikrojąder wzrasta wraz z ilością zmian miażdżycowych w naczyniach [39]. Obecność mikrojąder w limfocytach mogłaby być zatem biomarkerem tej choroby, zwłaszcza, że zwiększoną ilość mikrojąder obserwuje się także w limfocytach hodowanych w pożywce, w której obecna jest homocysteina, której podniesione stężenie jest jednym z czynników ryzyka.

Analizując ilość powstających mikrojąder, aberracje chromosomowe, wymiany chromatyd siostrzanych czy uszkodzenia DNA metodą kometową, badano także czy genotoksyczność i ochronne działanie związków zawartych w warzywach i owocach jest zależne od polimorfizmu genów kodujących enzymy detoksykacyjne Fazy I i Fazy II, takie jak: ALDH2 (dehydrogenaza aldehydowa), CYP (cytochomy, P450, 1A1, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6, EPHX (epoksyhidrolaza), NAT2 (N-acetylotransferaza), GST (S-transferaza glutationu), GSTM1, GSTT1 i GSTP1. Stwierdzono, między innymi, występowanie u zawodowych kominarzy korelacji pomiędzy poziomem adduktów DNA a częstością występowania mikrojąder w limfocytach T pozbawionych genu GSTT1. Z kolei u palących pracowników szklarni o genotypie GSTM1 i NAT2, narażonych na działanie pestycydów, zaobserwowano większą ilość mikrojąder, niż u tych o genotypie GSTT1 i NAT2 [11]. Wpływ genotypu był także skorelowany z wiekiem badanych i czasookresem ekspozycji na pestycydy.

Podsumowanie

Zwiększona ilość endogennych pęknięć nici DNA, uszkodzeń oksydacyjnych, wiązań krzyżowych DNA-DNA czy aberracji chromosomowych, pojawienie się mikrojąder w komórkach, a także nadwrażliwość limfocytów na czynniki genotoksyczne, prowadzi zwykle do destabilizacji genetycznej. Jej konsekwencją jest zwiększone ryzyko chorób nowotworowych. Wszystkie te uszkodzenia są zarówno wynikiem działania genotoksycznych czyn-

ników środowiskowych, do których należą także związki powstające przy przyrządzaniu potraw, jak i niedoborów witamin antyutleniających, kwasu foliowego i mikroelementów. Poszukiwane są zatem biomarkery, umożliwiające wczesne wykrycie uszkodzeń DNA i równoczesne wskazanie przyczyn ich wystąpienia w komórkach. Metody, przy pomocy których te wskaźniki biologiczne są monitorowane, aby mogły zostać użyte w badaniach populacyjnych, muszą spełniać jednak określone kryteria. Zastosowanie 24-godzinnych kwestionariuszy żywieniowych, prowadzonych systematycznie przez badanego, z równoczesną oceną poziomu jego endogennych uszkodzeń DNA w limfocytach, zwiększa szanse na znalezienie poszukiwanych zależności. Metoda kometowa, a także metoda mikrojąder, są najlepszymi sposobami oceny uszkodzeń DNA ze względu na ich czułość, łatwość stosowania, niski koszt czy niewielką ilość materiału biologicznego, potrzebnego do badań. Wszystko to czyni te metody użytecznymi także w badaniach epidemiologicznych na większych populacjach.

Piśmiennictwo

1. **Halliwel B.:** Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr*, 1996. 16: p. 33-50.
2. **Underwood B.A.:** Health and nutrition in women, infants, and children: overview of the global situation and the Asian enigma. *Nutr Rev*, 2002. 60(5 Pt 2): p. S7-13.
3. **Gohil K.:** Genomic responses to herbal extracts: lessons from in vitro and in vivo studies with an extract of Ginkgo biloba. *Biochem Pharmacol*, 2002. 64(5-6): p. 913-7.
4. **Knasmuller S. and H. Verhagen.:** Impact of dietary factors on cancer causes and DNA integrity: new trends and aspects. *Food Chem Toxicol*, 2002.40(8): p. 1047-50.
5. **Abbott P.J.:** Carcinogenic chemicals in food: evaluating the health risk. *Food Chem Toxicol*, 1992. 30(4): p. 327-32.
6. **Ames B.N.:** Micronutrient deficiencies. A major cause of DNA damage. *Ann N Y Acad Sci*, 1999. 889: p. 87-106.
7. **Ames B.N.:** DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer. *Mutat Res*, 2001. 475(1-2): p. 7-20.
8. **Ames B.N. and P. Wakimoto.:** Are vitamin and mineral deficiencies a major cancer risk? *Nat Rev Cancer*, 2002. 2(9): p. 694-704.

9. **Fenech M. and I.R. Ferguson.**: Vitamins/minerals and genomic stability in humans. *Mutat Res*, 2001. 475(1-2): p. 1-6.
10. **Abdulla M. and P. Gruber.**: Role of diet modification in cancer prevention. *Biofactors*, 2000. 12(1-4): p. 45-51.
11. **Eckhardt R.B.**: Genetic research and nutritional individuality. *J Nutr*, 2001. 131(2): p. 336S-9S.
12. **Flynn A.**: Foods for tomorrow: the challenge for nutrition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2001. 11(4 Suppl): p. 5-9.
13. **Palli D.**: Epidemiology of gastric cancer. *Ann Ist Super Sanita*, 1996. 32(1): p. 85-99.
14. **Yamaguchi N. and T. Kakizoe.**: Synergistic interaction between *Helicobacter pylori* gastritis and diet in gastric cancer. *Lancet Oncol*, 2001. 2(2): p. 88-94.
15. **Au W.W.**: Life style factors and acquired susceptibility to environmental disease. *Int J Hyg Environ Health*, 2001. 204(1): p. 17-22.
16. **Molier P., et al.**: The comet assay as a rapid test in biomonitoring occupational exposure to DNA-damaging agents and effect of confounding factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000.9(10): p. 1005-15.
17. **Fenech M.**: The cytokinesis-block micronucleus technique: a detailed description of the method and its application to genotoxicity studies in human populations. *Mutat Res*, 1993. 285(1): p. 35-44.
18. **Collins A.R.**: The comet assay. Principles, applications, and limitations. *Methods Mol Biol*, 2002. 203: p. 163-77.
19. **Halliwell B.**: Establishing the significance and optimal intake of dietary antioxidants: the biomarker concept. *Nutr Rev*, 1999. 57(4): p. 104-13.
20. **Frei B. and M.R. McCall.**: Antioxidant vitamins: evidence from biomarkers in humans. *Bibl Nutr Dieta*, 2001. 55: p. 46-67.
21. **Ferguson L.R.**: Role of plant polyphenols in genomic stability. *Mutat Res*, 2001. 475(1-2): p. 89-111.
22. **Djuric Z., et al.**: Dietary modulation of oxidative DNA damage. *Adv Exp Med Biol*, 1994. 354: p. 71-83.
23. **Halliwell B.**: Why and how should we measure oxidative DNA damage in nutritional studies? How far have we come? *Am J Clin Nutr*, 2000. 72(5): p. 1082-7.
24. **Halliwell B.**: Can oxidative DNA damage be used as a biomarker of cancer risk in humans? Problems, resolutions and preliminary results from nutritional supplementation studies. *Free Radic Res*, 1998.29(6): p. 469-86.
25. **Giovannelli L., et al.**: Nutritional and lifestyle determinants of DNA oxidative damage: a study in a Mediterranean population. *Carcinogenesis*, 2002. 23(9): p. 1483-9.
26. **Collins A.R., et al.**: Scrum carotenoids and oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Carcinogenesis*, 1998. 19(12): p. 2159-62.
27. **Duthie S.J., et al.**: Antioxidant supplementation decreases oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Cancer Res*, 1996. 56(6): p. 1291-5.
28. **Porrini M. and P. Riso.**: Lymphocyte lycopene concentration and DNA protection from oxidative damage is increased in women after a short period of tomato consumption. *J Nutr*, 2000. 130(2): p. 189-92.
29. **Porrini M., P. Riso, and G. Oriani.**: Spinach and tomato consumption increases lymphocyte DNA resistance to oxidative stress but this is not related to cell carotenoid concentrations. *Eur J Nutr*, 2002. 41(3): p. 95-100.
30. **Norozi M., W.J. Angerson, and M.E. Lean.**: Effects of flavonoids and vitamin C on oxidative DNA damage to human lymphocytes. *Am J Clin Nutr*, 1998.67(6): p. 1210-8.
31. **Duthie S.J., et al.**: DNA stability and genomic methylation status in colonocytes isolated from methyl-donor-deficient rats. *Eur J Nutr*, 2000. 39(3): p. 106-11.
32. **Ames B.N.**: Micronutrients prevent cancer and delay aging. *Toxicol Lett*, 1998. 102-103: p. 5-18.
33. **Bolognesi, C., et al.**: Chromosomal damage and ageing: effect on micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes. *Age Ageing*, 1999.28(4): p. 393-7.
34. **Blount B.C. and B.N. Ames.**: DNA damage in folate deficiency. *Baillieres Clin Haematol*, 1995. 8(3): p. 461-78.
35. **Fenech M.F., I.E. Dreosti, and J.R. Rinaldi.**: Folate, vitamin B12, homocysteine status and chromosome damage rate in lymphocytes of older men. *Carcinogenesis*, 1997. 18(7): p. 1329-36.
36. **Cheng T.J., et al.**: Increased micronucleus frequency in lymphocytes from smokers with lung cancer. *Mutat Res*, 1996. 349(1): p. 43-50.
37. **Fenech M. and S. Neville.**: Conversion of excision-repairable DNA lesions to micronuclei within one cell cycle in human lymphocytes. *Environ Mol Mutagen*, 1992. 19(1): p. 27-36.
38. **Bloching M., et al.**: [Micronuclei as biological markers for the detection of local cancer transformation in the upper aerodigestive tract], *Hno*, 2000. 48(6): p. 444-50.
39. **Botto N., et al.**: Elevated levels of oxidative DNA damage in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis*, 2002. 13(5): p. 269-74.

Anty-nowotworowe i anty-miażdżycowe działanie flawonoidów. Warzywa i owoce w żywieniu człowieka

Maria Kapiszewska i Krzysztof Pyrc

Obniżenie ryzyka wielu chorób, zwłaszcza tych, których powstawanie spowodowane jest m.in. podwyższonym poziomem wolnych rodników w organizmie, możliwe jest poprzez zwiększenie spożycia warzyw i owoców. Dane epidemiologiczne potwierdzają rezultaty licznych badań doświadczalnych, wskazujących na fakt, że prewencyjne działanie jest wynikiem anty-utleniających własności zawartych w nich dużej grupy związków polifenolowych, głównie flawonoidów. W pracy zanalizowano wielkość ich spożycia i przedstawiono hipotezy, dotyczące mechanizmów ich prewencyjnego działania w chorobach serca i chorobach nowotworowych.

Wprowadzenie

Zwiększenie spożycia warzyw i owoców w codziennym żywieniu sprzyja zachowaniu dobrego zdrowia, a także opóźnia wystąpienie chorób związanych z wiekiem. Rezultaty wielu badań dostarczają dowodów, że jednym z najistotniejszych czynników odpowiedzialnych za choroby sercowo-naczyniowe, cukrzycę, chorobę Alzheimera czy nowotwory jest gromadzenie się uszkodzeń w strukturach komórkowych wywołanych przez wolne rodniki [1]. Te niezwykle reaktywne związki powstają zarówno w procesach metabolicznych, jak w wyniku działania środowiskowych czynników genotoksycznych [2]. Jeśli nie zostaną one wystarczająco szybko zneutralizowane, mogą spowodować uszkodzenia DNA, utle-

nianie lipidów błonowych, czy glikozylacje białek, prowadząc do zachwiania równowagi metabolicznej. Spożycie warzyw i owoców, głównie dzięki zawartym w nich witaminom o działaniu antyutleniającym, a także związkom z grupy polifenoli, wspomaga działanie enzymów antyutleniających w usuwaniu wolnych rodników. Związki te także mogą zmieniać ekspresję enzymów Fazy II, usuwających z organizmu zaktywowane kancerogeny. Stąd sposób odżywiania, będący integralną składową stylu życia, może pełnić także ochronną rolę, zapobiegając uszkodzeniom tak materiału genetycznego jak i wielu struktur komórkowych. Jest zatem jeszcze jednym czynnikiem, poza genetycznie uwarunkowanymi zdolnościami do detoksykacji czynników śro-

dowiskowych czy sprawnością do naprawy powstałych uszkodzeń, który decyduje o naszym zdrowiu czy chorobie. To właśnie flawonoidom, występującym najczęściej związkiem z grupy polifenoli, przypisuje się działanie pro-zdrowotne, anty-miażdżycowe, a nawet anty-nowotworowe [3]. Zainteresowanie nimi wiąże się z danymi epidemiologicznymi, pokazującymi znacznie mniejsze ryzyko zachorowań na choroby wieńcowe mieszkańców krajów śródziemnomorskich, w porównaniu z mieszkańcami krajów Zachodu, a w szczególności Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej, pomimo wysokiej zawartości tłuszczów w ich codziennej diecie [4]. Zjawisko to nosi nazwę syndromu francuskiego. Zasadnicza różnica w sposobie odżywiania się społeczności tego regionu polega na picciu umiarkowanej ilości wina do posiłków oraz znacznie większym, niż w innych krajach, spożyciu warzyw i owoców. Prewencyjną rolę warzyw i owoców potwierdzają także dane z badań epidemiologicznych obejmujących wegetarian. Znacznie rzadziej zapadają oni na choroby degeneracyjne, a przede wszystkim na choroby sercowo-naczyniowe. W grupie tej występuje także znacznie mniejszy wskaźnik śmiertelności związanej z nowotworami.

Występowanie flawonoidów w produktach żywnościowych

Flawonoidy są związkami pochodzenia roślinnego o strukturze chemicznej polifenoli [5]. Są najlepiej poznaną grupą związków z tej rodziny. Odpowiadają za upigmentowanie roślin. Obecnie zalicza się do nich ponad 5000 (niektóre źródła podają 8000) związków chemicznych [3]. Poczynając od najprostszyc, jak fenol, do tak złożonych jak taniny. Podzielono je na 13 podklas, z których największe grupy to flawony, flawanony, flawonole, flawanole, izoflawonoidy i proantocyjany. Flawonoidy występują głównie jako glikozydy. Z 400 znanych glikozydów, aż 80 to glikozydy kwercetyny - właśnie w tej formie flawonoidy są najczęściej i w największych ilościach spożywane na kontynencie europejskim. Są one także najlepiej przebadaną gru-

pą z tej rodziny związków. Obecność katecholowej struktury powoduje, że w zależności od stanu redoks środowiska, w którym działają, mogą wykazywać anty i proutleniający efekt. Także ich zdolność do chelatowania jonów metali wpływa na ich biologiczną aktywność [9, 10].

Flawonoidy występują w owocach (głównie cytrusowych i jabłkach), warzywach (pomidory, brokuły, papryka, sałata, cebula), roślinach strączkowych (soja), herbacie, czerwonym winie, pieprzu, licznych ziołach i wielu innych. Znajdują się głównie w warstwie powierzchniowej, np. w skórce jabłek, w komórkach aleuronowych i w osłonce zbóż [1].

W roślinach związki te pełnią różnorakie funkcje, na przykład chronią je przed chorobami, pasożytami, słońcem czy nadają roślinie intensywnąbarwę, która przywabia owady [3,11].

Najczęściej w codziennej diecie spożywamy je w płatkach śniadaniowych (średnio 44 mg), w ziemniakach (79 mg), w orzechach (45 mg), w warzywach i ziołach (162 mg), wypijamy wraz z kakao, colą, kawą, herbatą, piwem i winem (420 mg) i sokami owocowymi i warzywnymi. Zjadamy je także w owocach (290 mg) [14,15]. Oblicza się, że dzienne spożycie flawonoidów na osobę w Stanach Zjednoczonych wynosi około 1 gram dziennie [1]. Wśród wszystkich flawonoidów, najwięcej spożywa się kwercetyny, bo około 5% całkowitej ilości zawartych w produktach spożywczych flawonoidów. Dzienna konsumpcja kwercetyny w diecie amerykańskiej wynosi, co najmniej 50 mg [16].

Największą zawartość flawonoli, głównie kwercetyny, w najczęściej spożywanych warzywach w Polsce posiada cebula (284-486 mg/kg), jarmuż (kale - 110 mg/kg), brokuły (30 mg/kg), sałata czerwonolistna (14 mg/kg) i pomidory typu cherry (8 mg/kg) [17, 12]. Z całkowitej ilości spożywanych w Polsce flawonoidów aż 60% przypada na glikozydy kwercetyny, z tego 12% zjadamy w cebuli. Glikozydy kwercetyny z cebuli należą do najlepiej przyswajalnych flawonoidów. Są nawet wydajniej absorbowane, niż glikozydy z naparu z herbaty. W jabłkach zjadamy je w ilości 21-72 mg/kg, najwięcej glikozydów znaj-

duje się w ich w skórce - 1 mg/g świeżej masy), a także w wiśniach, w herbacie czarnej, w winie czerwonym i w sokach.

Głównym źródłem izoflawonów jest soja, która zawiera około 1mg genisteiny i daidzeiny/g suchej masy. Owoce cytrusowe obfitują we flawanony (hesperydyna - 1litr soku z pomarańczy zawiera 125-250 mg) [1],

Ilość flawonoidów w osoczu krwi i czas, po którym występują one w maksymalnym stężeniu, różni się w zależności od tego, w jakiej formie zostały one spożyte, a także od rodzaju flory bakteryjnej jelit, płci, wieku, genotypu czy nawet zwyczajów żywieniowych [1]. Także rodzaj powstających metabolitów uwarunkowany jest stanem redoks w komórkach, a także rodzajem polimorfizmów enzymów, biorących tak pośredni, jak i bezpośredni udział w metabolizmie bioflawonoidów. Czas połowicznego rozpadu w organizmie nie jest zależny od związku w jakim występują w czasie spożywania. Następnie są one wolno usuwane w ciągu całego dnia i po 36 godz. u każdego badanego ciągle możliwe jest wykrycie kwercetyny w organizmie. Tak długi okres pozostawania w organizmie oznacza, że przy powtarzającym się spożywaniu produktów spożywczych, zawierających flawonoidy, może dochodzić do ich akumulacji we krwi [3],

Flawonoidom zaliczanym do substancji nieodżywczych jeszcze do niedawna przypisywano negatywny wpływ na zdrowie człowieka. Wynikało to przede wszystkim z:

- 1) ich zdolności do wiązania się z białkami czy węglowodanami, tym samym uniemożliwiając ich wykorzystanie w reakcjach metabolicznych;
- 2) ograniczenia trawienia białek;
- 3) hamowania aktywności niektórych enzymów hydrolaz, izomeraz, oksigenaz, oksygenoreduktaz, polimeraz, fosfataz, kinaz białkowych i oksydaz aminokwasowych [1,2];
- 4) tworzenia kompleksów z niektórymi metalami i tym samym ograniczania ich dostępności w organizmie.

Dopiero szeroko zakrojone badania epidemiologiczne wykazały ich prewencyjną rolę

w chorobach miażdżycowych, zapalnych i nowotworowych, dzięki ich antyutleniającemu działaniu [18-31]. Ich zdolności antyutleniające zależą od wydajności, z jaką są absorbowane w jelicie, a także od stężenia jakie osiągną osoczu. Szacuje się, że po spożyciu 10-100 mg wyodrębnionego, pojedynczego związku, jego stężenie w plazmie nie przekracza 1 mM. I tak na przykład 300 ml czerwonego wina, zawierającego około 500 mg polifenoli, indukuje wzrost antyutleniającej zdolności osocza [1], podobny do tego, jaki wywołuje 1 g kwasu askorbinowego [1, 32, 33].

Działanie anti-nowotworowe flawonoidów

Antymutagenne i antykancerogenne działanie flawonoidów roślinnych budzi największe kontrowersje. Wynika to przede wszystkim z różnorodności dróg, na których działają, z dwufazowości ich działania w zależności od zastosowanego stężenia, rodzaju użytego do badań kancerogenu, a także często z przeciwstawnymi odpowiedziami, jaką wywołują one w różnych tkankach [34],

Kwercetyna zwiększa aktywność transferazy glutationowej (GST) enzymu fazy II, usuwającego kancerogenne związki, co także prowadzi do wzmożonego wydalania glukuronidów, określanego wzrostem ich stężenia w moczu. Związek ten może także hamować GST, pośrednicząc tym samym w oporności lekowej w chemioterapii [34, 35], Wykazano także, że kwercetyna rozprzega reakcje cytochromu P450, niezbędne dla metabolizowania leków [36-38], Może także obniżyć aktywność mutagenną aniliny i pochodnych bifenylowych. Działanie to jest rezultatem stymulującej roli kwercetyny w reakcji N-hydroksylacji i równocześnie jej hamującego wpływu na arylohydroksylację i transacylację [39]. Kwercetyna blokuje działanie promotorowe forbolowych pochodnych, hamując powstawanie indukowanego metylocholanrenem raka skóry, ale tylko wtedy, jeśli jest zastosowana na 30 min. przed jego podaniem. Niestety użyta w wyższych dawkach wzmacnia transformującą wydajność tego związku [40].

Zebrane fakty, dotyczące flawonoidów, w tym najczęściej badanej kwercetyny i genisteiny wskazują, że ich ochronne, antynowotworowe własności są wynikiem następującego ich działania:

1. indukcji enzymów fazy IIGST (genisteina indukuje aktywność GST w sercu, wątrobie i okrężnicy, ale hamuje jej aktywność w erytrocytach) [34, 35, 41];
2. hamowania lub aktywacji enzymów z rodziny cytochromu P450 [36-38];
3. hamowania cyklooksygenazy i lipooksygenazy, łagodząc skutki stanów zapalnych [2, 42];
4. chelatowania i wyłapywania jonów żelaza czy miedzi, zmniejszającego tym samym ilość wolnych rodników powstających przy współudziale tych metali (chroni to także przed peroksydacją lipidów) [43-48];
5. zmiatania wolnych rodników, działając jako anty-utleniacze [49]. Ich anty-utleniający potencjał podnosi obecność kwasu askorbinowego [9, 10];
6. indukowania apoptozy, usuwając tym samym komórki niestabilne genetycznie. Zjawisko to zachodzi w wyniku uwalniania cytochromu c do cytozolu przez mechanizm zależny od kaspazy-3. Ich apoptotyczne zdolności zależą od ilości grup hydroksylowych w fenyłowej grupie B i nieobecności OH w pozycji 3. Zjawisko to majednak miejsce tylko w niektórych typach komórek [30, 50];
7. hamowania stanów zapalnych poprzez wpływ tak na specyficzną, jak i niespecyficzną odpowiedź immunologiczną [51, 52],

Prewencyjna rola flawonoidów w chorobach serca

Prewencyjna rola flawonoidów w występowaniu chorób serca jest dobrze udokumentowana, chociaż i tu nie brak kontrowersji [1, 3]. Pozytywne rezultaty uzyskano w szeregu badań przeprowadzonych na dużych populacjach w takich krajach, jak Japonia, Holandia, Włochy. W badaniach przeprowadzonych w Finlandii korelacja ta jest znacznie słabsza, a badania na kilkudziesięciotysięcznej grupie w Stanach Zjednoczonych w ogóle takiej korelacji nie wykazały. Dobrze udokumentowa-

ny jest wpływ flawonoidów na wzrost stężenia HDL i obniżenie LDL oraz na zmniejszenie agregacji płytek krwi u osób pijących wino [3, 19, 53-60]. Kwercetyna obecna w winie hamuje działanie cyklicznej fosfodiesterazy, zapobiegając spadkowi stężenia cAMP, a tym samym zapobiega zlepianiu się płytek krwi. Kwercetyna hamuje także enzymatyczną peroksydację lipidów i aktywność lipooksygenaz [2, 61] w płytkach krwi, poprzez wiązanie się do ich błon. Działa także w kilku innych miejscach ikozanoidowego szlaku metabolicznego. Zrozumienie mechanizmu jej działania jest istotne, zważywszy, że zachwianie równowagi w produkcji ikozanoidów może prowadzić do najrozmaitszych schorzeń [62]. Niewłaściwa ilość produkowanych leukotrienów sprzyja powstawaniu zespołu ostrego wyczerpania oddechowego, łuszczycy, gościcowego zapalenia stawów oraz zapalenia jelit. Podobnie zresztą, zaburzenia w produkcji prostaglandyn prowadzą do chorób serca i naczyń, często kończących się zawałem czy chorobami nerek. Wiele danych wskazuje na to, że flawonoidy dzięki zdolności do hamowania aktywności cyklooksygenaz i lipooksygenaz modulują reakcje metaboliczne arachidonianu [63]. Ciągle jednak nie jest znany mechanizm zachodzenia tego zjawiska. Dominujądwie koncepcje [64]. Według jednej z nich, flawonoidy, w zależności od ich struktury chemicznej, działają bądź kompetycyjnie, wiążąc się do wolnego enzymu zanim zwiąże się z nim kwas arachidonowy, bądź niekompetycyjnie, czyli wiążąc się do cząsteczki enzymu już po związaniu z kwasem arachidonowym. Działanie kompetycyjne wykazują jedynie flawonoidy o budowie planarnej, na przykład kwercetyna, pozostałe, jak flawonole czy flawonony, działają także jako niekompetycyjne inhibitory.

Zwolennicy drugiej koncepcji wskazują na zdolności flawonoidów do redukcji żelaza, związanego w centrum aktywnym lipooksygenazy, tym samym hamując jej działanie. Flawonoidy mogą także chelatować jony żelaza [43-48],

Bioflawonoidy chronią także kolagen, będący elementem nadającym elastyczność ścia-

nom komórkowym, poprzez utrzymywanie właściwego stanu kapilar. W przypadku kruchości naczyń włosowatych zalecane jest przyjmowanie leków zawierających flawonoidy (szczególnie kwercetynę, rutynę, hesperydynę) w połączeniu z witaminą C [51].

Flawonoidy mogą także zapobiegać aktywacji czynnika transkrypcyjnego NFκB, który odgrywa istotną rolę w powstawaniu miażdżycy [65].

Podsumowanie

Rola, jaką bioflawonoidy pełnią w organizmie zależy od produktów ich metabolizmu, które z kolei zależne są od rodzaju związku w jakim występują w produktach spożywczych, od ilości i częstości ich spożywania, od obecności i rodzaju jelitowej flory bakteryjnej, a także rodzaju polimorfizmów enzymów biorących udział, tak bezpośrednio, jak i pośrednio w ich metabolizowaniu. Ponadto, stan redoks, w jakim znajduje się komórka, obecność jonów żelaza, a także miedzi, decyduje o tym czy będą działały one jako związki anty-utleniające, czy pro-utleniające. Ich zdolności do hamowania działania wielu enzymów stanowią także o ich biologicznej aktywności. Ta modulacja aktywności enzymów, biorących udział w metabolizmie kwasu arachidonowego, łagodzi stany zapalne, a ich anty-utleniające działanie uniemożliwia utlenianie cząstek lipidowo-białkowych o niskiej gęstości LDL, powodując, że spożywanie produktów żywnościowych o wysokiej zawartości flawonoidów ma ochronne działanie i zmniejsza ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Z kolei ich inhibitorowe działanie na topoizomerazę II czyni je związkami, które mogą być wykorzystywane jako leki antynowotworowe.

Piśmiennictwo

1. **Scalbert A. and G. Williamson**, Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr*, 2000. 130(8S Suppl): p. 2073S-85S.
2. **Day A.J., et al.**, Conjugation position of quercetin glucuronides and effect on biological activity. *Free Radic Biol Med*, 2000. 29(12): p. 1234-43.
3. **Hollman P.C. and M.B. Katan**, Bioavailability and health effects of dietary flavonols in man. *Arch Toxicol Suppl*, 1998. 20: p. 237-48.
4. **Formica J.V. and W. Regelson**, Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol*, 1995. 33(12): p. 1061-80.
5. **Kuhnau J.**, The flavonoids. A class of semi-essential food components: their role in human nutrition. *World Rev Nutr Diet*, 1976. 24: p. 117-91.
6. **Ross J.A.**, Dietary flavonoids and the MLL gene: A pathway to infant leukemia? *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000. 97(9): p. 4411-3.
7. **Strick R., et al.**, Dietary bioflavonoids induce cleavage in the MLL gene and may contribute to infant leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000. 97(9): p. 4411-3.
8. **Felix C.A.**, Secondary leukemias induced by topoisomerase-targeted drugs. *Biochim Biophys Acta*, 1998. 1400(1-3): p. 233-55.
9. **Kandaswami C. and E. Middleton, Jr.**, Free radical scavenging and antioxidant activity of plant flavonoids. *Adv Exp Med Biol*, 1994. 366: p. 351-76.
10. **Bors W., et al.**, Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging efficiencies. *Methods Enzymol*, 1990. 186: p. 343-55.
11. **Kopcewicz J. and S. Lewak**, *Podstawy Fizjologii Roślin*. 1 ed, ed. Z. Irena. 1998, Warszawa: PWN. 725.
12. **Hertog M.G.L., P.C.H. Hollman, and M.B. Katan**, Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of 28 vegetables and 9 fruits commonly consumed in the Netherlands. *J Of Agricultural And Food Chemistry*, 1992. 40(2379-83).
13. **Hertog M.G., et al.**, Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in The Netherlands. *Nutr Cancer*, 1993. 20(1): p. 21-9.
14. **Pierpoint W.S.**, Flavonoids in the human diet. *Prog Clin Biol Res*, 1986. 213: p. 125-40.
15. **Hertog M.G.L., P.C.H. Hollman, and B. van de Putte**, Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of tea infusion, wines and fruit juices. *J Agric food Chem*, 1993. 41: p. 1242-46.
16. **Brown J.P.**, A review of the genetic effects of naturally occurring flavonoids, anthraquinones and related compounds. *Mutat Res*, 1980. 75(3): p. 243-77.
17. **Horbowicz M.**, Changes of the flavonols content in onion during the vegetation period and storage. *Veget. Crops Res. Bull*, 1999. 50: p. 81-91.
18. **Asgary S., et al.**, Anti-oxidant effect of flavonoids on hemoglobin glycosylation. *Pharm Acta Helv*, 1999. 73(5): p. 223-6.
19. **Aviram M.**, Macrophage foam cell formation during early atherogenesis is determined by the balance between pro-oxidants and anti-oxidants in arterial cells and blood lipoproteins. *Antioxid Redox Signal*, 1999. 1(4): p. 585-94.
20. **Kanazawa A., et al.**, Generation of lipid peroxyl radicals from edible oils and their biological activities: a need for consideration for anti-radical components and purification processing. *Biofactors*, 2000. 13(1-4): p. 187-93.
21. **Krishnaswamy K. and N. Raghuramulu**, Bioactive phytochemicals with emphasis on dietary practices. *Indian J Med Res*, 1998. 108: p. 167-81.

22. **Kroi W., et al.**, Anti-oxidant property of ethanolic extract of propolis (EEP) as evaluated by inhibiting the chemiluminescence oxidation of luminol. *Biochem Int*, 1990. 21(4): p. 593-7.
23. **Martin M.J., et al.**, Anti-oxidant mechanisms involved in gastroprotective effects of quercetin. *Z Naturforsch [C]*, 1998. 53(1-2): p. 82-8.
24. **Menotti A.**, Diet, cholesterol and coronary heart disease. A perspective. *Acta Cardiol*, 1999. 54(3): p. 169-72.
25. **Morton L.W., et al.**, Chemistry and biological effects of dietary phenolic compounds: relevance to cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2000. 27(3): p. 152-9.
26. **Pai T.G., et al.**, Sulfation of flavonoids and other phenolic dietary compounds by the human cytosolic sulfotransferases. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001. 285(5): p. 1175-9.
27. **Puddey I.B. and K.D. Croft.**, Alcohol, stroke and coronary heart disease. Are there anti-oxidants and pro-oxidants in alcoholic beverages that might influence the development of atherosclerotic cardiovascular disease? *Neuroepidemiology*, 1999. 18(6): p. 292-302.
28. **Remacle J., et al.**, Behavior of human endothelial cells in hyperoxia and hypoxia: effect of Ginkgo Fort]. *Phlebologie*, 1990. 43(2): p. 375-86.
29. **Samorodova-Bianki G.B.**, Flavonoids as natural ascorbic acid anti-oxidants in fruits and berries. *Biochimica*, 1965. 30(2): p. 248-54.
30. **Ueda S., et al.**, Baicalin induces apoptosis via mitochondrial pathway as prooxidant. *Mol Immunol*, 2002. 38(10): p. 781-91.
31. **Wang H.K.**, The therapeutic potential of flavonoids. *Expert Opin Investig Drugs*, 2000. 9(9): p. 2103-19.
32. **Whitehead T.P., et al.**, Effect of red wine ingestion on the antioxidant capacity of serum. *Clin Chem*, 1995. 41(1): p. 32-5.
33. **Duthie G.G., et al.**, The effect of whisky and wine consumption on total phenol content and antioxidant capacity of plasma from healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr*, 1998. 52(10): p. 733-6.
34. **Breinholt V., S.T. Lauridsen and L.O. Dragsted.**, Differential effects of dietary flavonoids on drug metabolizing and antioxidant enzymes in female rat. *Xenobiotica*, 1999. 29(12): p. 1227-40.
35. **Siess M.H., et al.**, Induction of monooxygenase and transferase activities in rat by dietary administration of flavonoids. *Xenobiotica*, 1989. 19(12): p. 1379-86.
36. **Koley A.P., et al.**, Differential mechanisms of cytochrome P450 inhibition and activation by alpha-naphthoflavone. *J Biol Chem*, 1997. 272(6): p. 3149-52.
37. **Miniscalco A., et al.**, Inhibition of dihydropyridine metabolism in rat and human liver microsomes by flavonoids found in grapefruit juice. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992. 261(3): p. 1195-9.
38. **Tsyrllov I.B., V.M. Mikhailenko and H.V. Gelboin.**, Isozyme- and species-specific susceptibility of cDNA-expressed CYP1A P-450s to different flavonoids. *Biochim Biophys Acta*, 1994. 1205(2): p. 325-35.
39. **Ogawa S., et al.**, Enhancement of the mutagenicity of 2-acetylaminofluorene by flavonoids and the structural requirements. *Mutat Res*, 1987. 190(2): p. 107-12.
40. **Elangovan V., N. Sekar, and S. Govindasamy.**, Chemopreventive potential of dietary bioflavonoids against 20-methylcholanthrene-induced tumorigenesis. *Cancer Lett*, 1994. 87(1): p. 107-13.
41. **Nestle M.**, Broccoli sprouts as inducers of carcinogen-detoxifying enzyme systems: clinical, dietary, and policy implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997. 94(21): p. 11149-51.
42. **Wang H., et al.**, Cyclooxygenase active bioflavonoids from Balaton tart cherry and their structure activity relationships. *Phytomedicine*, 2000. 7(1): p. 15-9.
43. **Kostyuk V.A. and A.I. Potapovich.**, Antiradical and chelating effects in flavonoid protection against silica-induced injury. *Arch Biochem Biophys*, 1998. 355(1): p. 43-8.
44. **Romanova D., et al.**, Study of antioxidant effect of apigenin, luteolin and quercetin by DNA protective method. *Neoplasma*, 2001. 48(2): p. 104-7.
45. **Aherne S.A. and N.M. O'Brien.**, Mechanism of protection by the flavonoids, quercetin and rutin, against tert-butylhydroperoxide- and menadione-induced DNA single strand breaks in Caco-2 cells. *Free Radic Biol Med*, 2000. 29(6): p. 507-14.
46. **van Acker S.A., et al.**, Influence of iron chelation on the antioxidant activity of flavonoids. *Biochem Pharmacol*, 1998. 56(8): p. 935-43.
47. **van Acker S.A., et al.**, Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. *Free Radic Biol Med*, 1996. 20(3): p. 331-42.
48. **Morel I., et al.**, Antioxidant and iron-chelating activities of the flavonoids catechin, quercetin and diosmetin on iron-loaded rat hepatocyte cultures. *Biochem Pharmacol*, 1993. 45(1): p. 13-9.
49. **Cao G., E. Sofie and R.L. Prior.**, Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure-activity relationships. *Free Radic Biol Med*, 1997. 22(5): p. 749-60.
50. **Wang I.K., S.Y. Lin-Shiau and J.K. Lin.**, Induction of apoptosis by apigenin and related flavonoids through cytochrome c release and activation of caspase-9 and caspase-3 in leukaemia HL-60 cells. *Eur J Cancer*, 1999. 35(10): p. 1517-25.
51. **van Acker S.A., et al.**, Flavonoids as scavengers of nitric oxide radical. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995. 214(3): p. 755-9.
52. **Nathan C.F.**, Secretory products of macrophages. *J Clin Invest*, 1987. 79(2): p. 319-26.
53. **da Silva R.R., et al.**, [Hypocholesterolemic effect of naringin and rutin flavonoids]. *Arch Latinoam Nutr*, 2001. 51(3): p. 258-64.
54. **Wan Y., et al.**, Effects of cocoa powder and dark chocolate on LDL oxidative susceptibility and prostaglandin concentrations in humans. *Am J Clin Nutr*, 2001. 74(5): p. 596-602.
55. **Kurowska E.M., et al.**, HDL-cholesterol-raising effect of orange juice in subjects with hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr*, 2000. 72(5): p. 1095-100.

56. **Asgary S., et al.**, Antihypertensive and antihyperlipidemic effects of *Achillea wilhelmsii*. *Drugs Exp Clin Res*, 2000. 26(3): p. 89-93.
57. **Ballmer P.E.**, The Mediterranean diet—healthy but and still delicious. *Ther Umsch*, 2000. 57(3): p. 167-72.
58. **Avirani M. and B. Fuhrman**, LDL oxidation by arterial wall macrophages depends on the oxidative status in the lipoprotein and in the cells: role of pro-oxidants vs. antioxidants. *Mol Cell Biochem*, 1998. 188(1-2): p. 149-59.
59. **Fremont L., et al.**, Dietary flavonoids reduce lipid peroxidation in rats fed polyunsaturated or monounsaturated fat diets. *J Nutr*, 1998. 128(9):p. 1495-502.
60. **da Luz P.L., et al.**, The effect of red wine on experimental atherosclerosis: lipid- independent protection. *Exp Mol Pathol*, 1999. 65(3): p. 150-9.
61. **de Whalley C.V., et al.**, Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins by macrophages. *Biochem Pharmacol*, 1990. 39(11): p. 1743-50.
62. **Vargaftig B.B.**, Biochemical mediators involved in the inflammatory reaction. Protective activity of S 5682. *Int Angiol*, 1988. 7(2 Suppl): p. 7-9.
63. **Kim H.P., et al.**, Effects of naturally-occurring flavonoids and biflavonoids on epidermal cyclooxygenase and lipoxygenase from guinea-pigs. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1998. 58(1): p. 17-24.
64. **Laughton M.J., et al.**, Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives. Relationship to antioxidant activity and to iron ion-reducing ability. *Biochem Pharmacol*, 1991. 42(9): p. 1673-81.
65. **Tsai S.H., S.Y. Lin-Shiau and J.K. Lin**, Suppression of nitric oxide synthase and the down-regulation of the activation of NFkappaB in macrophages by resveratrol. *Br J Pharmacol*, 1999. 126(3): p. 673-80.

Współczesne metody i środki antykoncepcyjne

Alfred Reroń, Hubert Huras, Kazimierz Wąs

W niniejszym artykule zostanie przedstawiona aktualna wiedza dotycząca metod planowania rodziny. Autorzy starają się przedstawić naturalne, hormonalne oraz mechaniczne metody antykoncepcji. Przeanalizowane zostaną także zalety oraz wady powyższych metod.

Planowanie rodziny jest prawem człowieka do decydowania o wielkości własnej rodziny. Metody i środki planowania rodziny pozwalają kobiecie i mężczyźnie podejmowanie decyzji o posiadaniu potomstwa w najodpowiedniejszym dla nich momencie życia. Poszukiwanie odpowiednich metod planowania rodziny towarzyszy człowiekowi od momentu, kiedy zaobserwował on związek pomiędzy życiem seksualnym a ciążą. Pierwsze doniesienia dotyczące metod antykoncepcji pochodzą ze starożytnej Grecji i Rzymu. Były to jednak metody miejscowe, cechujące się dużą zawadnością.

Dopiero w latach dwudziestych ubiegłego stulecia zdano sobie sprawę z istnienia cyklu miesięcznego u kobiety i jego wpływu na płodność [5, 17, 23].

Stosowanie środków i metod antykoncepcyjnych wymaga rzetelnej wiedzy i umiejętności - posiadana wiedza nie może być powierzchowna.

Na obecnym poziomie wiedzy wyróżnia się następujące metody i środki antykoncepcyjne [18, 22].

1. naturalne,
2. mechaniczne,
3. chemiczne,
4. hormonalne,
5. wkładki wewnątrzmaciczne.

Skuteczność metod antykoncepcji określa się przy pomocy wskaźnika Pearl'a, który określa, ile kobiet zajdzie w ciążę w ciągu jednego roku stosowania danej metody planowania rodziny na 100 kobiet stosujących tą metodę. Dla przykładu: współczynnik Pearl'a równy 0.2 oznacza dwie ciąży w grupie 1000 kobiet w ciągu roku stosowania określonej metody antykoncepcyjnej [17, 18, 22, 23].

Naturalne metody antykoncepcji

Wykorzystują cykliczność dni płodnych i niepłodnych do regulacji rozrodu. Zaletą ich stosowania jest powszechnie znany brak skut-

ków ubocznych. Metody te pozwalają parom pozostawać w zgodzie z przekonaniem kulturowo - religijnymi. Ważny jest także fakt, że stosowanie ich nie jest związane z żadnymi kosztami. Najbardziej skuteczną z naturalnych metod planowania rodziny jest, dająca blisko stu procentową skuteczność, wstrzemięźliwość seksualna, która z założenia eliminuje pozycje seksualne. Skrajność tej metody może wpływać niekorzystnie na związek partnerski, prowadząc w konsekwencji do jego rozpadu [13, 17, 21],

Inną z naturalnych metod jest metoda termiczna, która swoje założenia opiera na oddziaływaniu progesteronu na ośrodek termoregulacji w ośrodkowym układzie nerwowym. U kobiet po okresie owulacji hormon ten powoduje wzrost podstawowej ciepłoty ciała 0 około 0,4-0,5°C. Umożliwia to wyznaczenie momentu owulacji, co razem ze wzrostem temperatury ciała, utrzymującym się przez trzy doby, pozwala wyznaczyć okres płodny cyklu miesięczkowego. W związku z tym szansę zajścia w ciążę uznaje się za największą między 9 a 16 dniem cyklu. Metoda termiczna jest stosunkowo mało wygodna, ponieważ wiąże się z codziennym porannym pomiarem i zapisywaniem temperatury ciała, mierzonej w pochwie lub w jamie ustnej. Powyższe czynności muszą być wykonywane o stałej porze, po około 6-7 godzinach snu [13, 15, 21].

Kolejnym naturalnym sposobem kontroli rozrodu jest obserwacja śluzu szyjkowego. Polega on na obserwowaniu charakterystycznych cech śluzu szyjkowego w zależności od faz cyklu miesięczkowego, co warunkowane jest wpływem estrogenów i progesteronu. Śluz estrogeny charakterystyczny jest dla okresu okołowoowulacyjnego i posiada następujące cechy: przejrzysty, elastyczny, ciągliwy, szklisty. Natomiast śluz gestageny charakteryzuje okres poowulacyjny i jest: mętny, gęsty, lepki i nieciągliwy. Jest on nieprzepuszczalny dla plemników, które zatrzymywane obumierają w kwaśnym środowisku pochwy. Uważa się, że bezpieczny okres do współżycia rozpoczyna się po trzecim dniu od stwierdzenia cech śluzu gestagenego. Stosowanie tej metody

wymaga od kobiety doświadczenia w ocenie śluzu szyjkowego, którego analizy należy dokonać bezpośrednio przed stosunkiem. Może to wpływać na pozbawienie życia seksualnego spontaniczności. Należy zaznaczyć, że na stan śluzu szyjkowego niekorzystnie mogą wpływać czynniki infekcyjne pochwy i szyjki macicy [13, 17, 21].

Wyróżnia się także naturalną metodą objawowo - termiczną, która łączy w sobie metodę obserwacji śluzu z metodą termiczną, co wpływa na wzrost skuteczności [13, 17].

Negatywną cechą naturalnych metod antykoncepcji jest ich duża zawodność oraz fakt, że spełnienie wszystkich wymogów ich stosowania jest trudne. Istnieje szereg czynników takich jak np.: stres, infekcje, leki które zdecydowanie ograniczają ich skuteczność. Współczynnik Pearl dla metody termicznej i objawowo-termicznej wynosi od 6 do 25 [17].

Metody mechaniczne

Mechanizm działania tych metod polega na wytworzeniu swoistej mechanicznej bariery, uniemożliwiającej przedostanie się plemników z pochwy do kanału szyjki macicy [8]. Wskaźnik Pearl dla tych metod wynosi w granicach od 11,8 do 17. Obecnie stosuje się [1, 8, 12]:

- prezerwatywę dla mężczyzn,
- prezerwatywę dla kobiet,
- błonę pochwową,
- kapturek szyjkowy lub sklepieniowy.

Najbardziej popularną formą antykoncepcji, której początki sięgają czasów starożytnego Egiptu jest prezerwatywa dla mężczyzn. Zasada jej stosowania polega na założeniu prezerwatywy na prącie, będące w stanie erekcji przed penetracją pochwy. Zaletą używania prezerwatywy jest ograniczenie przenoszenia infekcji, w tym również wirusem HIV [12]. Koszty stosowania tej metody są niskie, a sposób użycia prosty.

Nową propozycję z pośród form naturalnych planowania rodziny stanowi prezerwatywa dla kobiet. Jest to osłona wykonana z lateksu, luźno dopasowana do ścian pochwy i zbliżona kształtem do prezerwatywy męskiej.

Wadą jej jest sposób użycia, ograniczający komfort przeżywania zbliżenia płciowego.

Podobną do prezerwatywy dla kobiet jest błona pochwowa. Zbudowana jest ona ze stalowej sprężyny, na której rozpięta jest cienka gumowa błona. Sposób użycia polega na wprowadzeniu jednego z brzegów błony do tylnego sklepienia pochwy i przesunięciu przeciwległego brzegu w kierunku sklepienia przedniego. Błonę pochwową należy założyć przed stosunkiem, a ewakuować po 24 godzinach.

Podobne w użyciu są kapturki szyjkowe lub sklepieniowe. Zakładane są one bezpośrednio na szyjkę macicy. Po odbytych stosunku powinny pozostawać na szyjce przez około 8 godzin. Kapturki naszyjkowe przeciwskazane są w poporodowej laceracji szyjki macicy [8, 17, 22].

Zaletą metod mechanicznych jest:

- brak efektów ubocznych,
- niskie koszty użycia,
- zmniejszenie niebezpieczeństwa transmisji chorób przenoszonych drogą płciową,
- stosowanie niezależnie od faz cyklu miesięczkowego.

Najważniejszą wadą tych metod jest stosunkowo duża zawodność.

Metody chemiczne

Mają na celu zniszczenie lub unieruchomienie plemników przez co utrudniają ich dostęp do jamy macicy. Nowoczesne środki chemiczne zawierają w swym składzie nonoksynol lub oktoksynol [10]. Występują w postaci: kremu, globulek, past, żeli, pianek, tamponów lub aerozoli. Sposób użycia polega na ich założeniu do pochwy na 10-30 minut przed stosunkiem. Wskaźnik zawodności środków chemicznych wg Pearl wynosi od 5 do 20. Ta forma antykoncepcji skierowana jest do kobiet, które nieregularnie i rzadko odbywają stosunki płciowe. Preparaty chemiczne u kobiet z małym *lubricatio* mogą poprawić komfort współżycia. Stosowaniu tych metod może towarzyszyć uczucie pieczenia podczas stosunku oraz skrzepowania przy ich zakładaniu [10, 17],

Metody hormonalne

Hormonalne metody planowania rozrodu stosowane są od wielu lat. Pomimo, że początek badań nad hormonalną antykoncepcją datuje się na lata dwudzieste ubiegłego stulecia, to dopiero w 1941 roku udało się stworzyć skuteczny preparat [2]. Dwadzieścia lat później na rynek wprowadzono pierwsze pigułki doustne. Wyróżnia się następujące metody hormonalne [17, 23]:

- złożone (estrogenowi-progestagenowe),
- jednoskładnikowe (zawierające tylko progestagen),
- implanty lub iniekcje progestagenne,
- wewnątrzmaciczne systemy uwalniania progestagenów.

Podstawową komponentą estrogenową w większości preparatów złożonych jest etynyloestradiol. Natomiast drugim elementem składowym jest progestagen np.: lewonorgestrel, noretysteron, norgestymat, dezogestrel [17, 18],

Mechanizm działania tabletki złożonej jest wielokierunkowy. Pod wpływem hormonów zawartych w tabletkach następuje zmniejszenie wydzielania FSH, uniemożliwiające dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych, co wraz ze zniesieniem szczytu wydzielania LH zapobiega owulacji. Preparaty te powodują także zmiany w śluzie szyjkowym, przez co staje się on gęsty i nieprzenikliwy dla plemników. W błonie śluzowej jamy macicy powodują zahamowanie proliferacji nabłonka gruczołowego co przeciwdziała nidacji. W jajowodach wywołują zwiększone wydzielanie śluzu oraz zahamowanie ruchów perystaltycznych [6,16,17].

Biorąc pod uwagę skład hormonalny złożonych tabletek antykoncepcyjnych, można rozróżnić preparaty [3, 18]:

- jednofazowe - każda z tabletek ma identyczny skład hormonalny,
- dwufazowe - zawartość etynyloestradiolu jest stała, natomiast zmienna jest ilość progestagenu,
- trójfazowe - zawartość etynyloestradiolu oraz progestagenu jest zmienna.

Preparaty jednofazowe są szczególnie polecane młodym kobietom. Natomiast tabletki dwu-, lub trójfazowe, które w większym stopniu naśladowują naturalny cykl miesięczkowy, chętnie zaleca się kobietom po 35 roku życia [23].

Schemat stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych uzależniony jest od liczby tabletek zawartych w opakowaniu (21 lub 28). Przyjmowanie tabletek rozpoczyna się w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego, następnie kontynuuje przez 21 dni, po których następuje 7 dniowa przerwa. W czasie przerwy następuje krwawienie z „odstawienia”. Po 7 dniowej przerwie, niezależnie od obecności lub braku krwawienia, należy rozpocząć kolejne opakowanie preparatu [17,18, 22]. W przypadku 28 tabletek, przyjmowane są one w sposób ciągły bez przerwy, ponieważ ostatnie 7 tabletek daje efekt placebo [17]. Istotnym z punktu widzenia pacjentek jest problem opuszczenia jednej tabletki podczas stosowania danego preparatu. Jeżeli opuszczona zostanie jedna tabletkę w pierwszym tygodniu stosowania to należy przyjąć tę tabletkę tak szybko, jak to możliwe i następną tabletkę o zwykłej porze - nawet jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie 2 tabletek. W tym przypadku należy stosować także dodatkową metodę antykoncepcji np.: prezerwatywę przez 7 dni. W przypadku nie przyjęcia jednej tabletki w drugim tygodniu cyklu, należy przyjąć tę tabletkę jak najszybciej, a następną o zwykłej porze - nawet jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie 2 tabletek. Skuteczność działania środka jest zachowana i nie potrzeba stosować dodatkowych metod antykoncepcji. Podobna sytuacja jest przy braku przyjęcia tabletki w trzecim tygodniu cyklu. W takiej sytuacji kobieta może dokończyć przyjmowane opakowanie tabletek i nie robiąc 7 dniowej przerwy między kolejnymi opakowaniami zacząć nowe. Może także nie przyjmować tabletek z obecnego opakowania, zrobić 7 dniową przerwę wliczając w nią dzień w którym opuściła tabletkę, a następnie zacząć zażywanie tabletek z następnego opakowania. Skuteczność tej formy planowania ro-

dziny na podstawie wskaźnika Pearla wynosi około 0.07 [3, 16, 17].

Oprócz preparatów złożonych wyróżnia się jednoskładnikowe - zawierające wyłącznie progestagen. Stanowią one alternatywę dla kobiet z nietolerancją estrogenów. Ta forma antykoncepcji przyjmowana jest stale bez siedmiodniowej przerwy, przez 28 dni, nawet w czasie menstruacji. Ich działanie antykoncepcyjne polega głównie na miejscowym działaniu progestagenu na błonę śluzową macicy i na szyjkę macicy. Preparaty jednoskładnikowe powodują zagęszczenie śluzu szyjkowego i wytworzenie bariery szyjkowej dla plemników, a także na prowokowaniu przemian w endometrium, które utrudniają nidację. Upośledzają one także funkcję ciała żółtego. Należy podkreślić, że przy stosowaniu tej formy antykoncepcji owulacja jest możliwa [16, 17]. Preparaty jednoskładnikowe są polecane dla kobiet: starszych, palących, chorujących na cukrzycę, z nadciśnieniem tętniczym lub karmiących piersią [18]. Największą niedogodnością tej metody jest konieczność regularnego przyjmowania tabletek o określonej porze dnia. Jeżeli opóźnienie w przyjmowaniu tabletek wynosi mniej niż trzy godziny, należy jak najszybciej przyjąć zapomnianą tabletkę, a pozostałe jak zazwyczaj. W przypadku, kiedy opóźnienie wynosi więcej niż trzy godziny, należy postąpić jak w sytuacji poprzedniej, jednak równocześnie zastosować dodatkową metodę antykoncepcji przez następnych 7 dni np.: prezerwatywę. Skuteczność tabletek jednoskładnikowych w oparciu o wskaźnik Pearla waha się od 1 do 3 [17].

Preparaty jednoskładnikowe mogą być także podawane w formie 4 iniekcji - co trzy miesiące, lub jako implanty, zawierające progestagen umieszczane pod skórą. Wykazują one podobną skuteczność jak tabletki, a czas działania w wypadku implantów wynosi około 5 lat.

Nie należy także zapominać o hormonalnej antykoncepcji po stosunku, polegającej na podaniu po zbliżeniu 0,6 mg progestagenu a następnie po 12 godzinach kolejnej dawki 0,6 mg [7, 11, 19, 20],

Istnieje szereg korzyści w związku ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych. Na pierwszym miejscu należy wymienić wysoką skuteczność a także fakt, że po odstawieniu tych preparatów nie stwierdza się ograniczającego wpływu na płodność. Z innych zalet wymienia się [6, 17, 23]:

- korzystny wpływ na regularność krwawień miesięcznych,
- zmniejszenie obfitości krwawień miesięcznych,
- zmniejszenie prawdopodobieństwa tworzenia się cyst jajnikowych,
- zapobieganie stanom zapalnym przydatków,
- zmniejszenie ryzyka ciąży ektopowej,
- obniżenie ryzyka rozwoju raka jajnika, oraz raka endometrium,
- zmniejszenie ryzyka rozwoju łagodnych zmian w sutkach.

Doustne hormonalne środki planowania rodziny nie są pozbawione pewnych efektów ubocznych. Mogą one również prowadzić do zaburzenia równowagi hormonalnej ustroju.

Zwiększenie ryzyka rozwoju miażdżycy i choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego powodowane jest przez niekorzystny wpływ tych preparatów na ustrojową gospodarkę lipidami (wzrost stężenie trójglicerydów) [6,17].

U kobiet stosujących hormonalne preparaty występuje wzrost ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet palących. Możliwy jest także wzrost ciśnienia tętniczego krwi oraz hiperinsulinizm i zmniejszenie tolerancji na glukozę [3, 6].

Coraz to nowsze preparaty sukcesywnie pozbawiane są możliwych efektów ubocznych związanych z ich stosowaniem.

Wkładki wewnątrzmaciczne

Historia wkładek wewnątrzmacicznych sięga starożytnej Grecji i Rzymu. Współcześnie pierwsze wkładki wewnątrzmaciczne zastosował w 1909 roku niemiecki lekarz Richter [17, 23]. Wówczas wkładki wykonane były z jedwabnej nici lub katgut. Rozwój oraz upowszechnianie tej metody antykoncepcji zostały zahamowane na długie lata

z powodu licznych powikłań o charakterze infekcji i urazów. Wszystkie te efekty uboczne spowodowane były brakiem dostatecznej umiejętności lekarzy w zakładaniu wkładek oraz nieprzestrzeganiu zasad aseptyki przy wprowadzaniu wkładek do jamy macicy [4, 22]. Dopiero po VII Międzynarodowym Kongresie Planowania Rodziny w Singapurze w 1963 roku zaczęto częściej stosować wewnątrzmaciczne wkładki antykoncepcyjne [4]. Wówczas była to wkładka I generacji

- tzw. Pętla Lippesa. Miała ona kształt litery S i wykonana była z polietylenu z dodatkiem baru. Wkładki pierwszej generacji były biologicznie nieczynne, a ich główne wady to: krwawienia z narządu rodnego oraz dolegliwości bólowe dołem brzucha. Obecnie nie stosuje się wkładek pierwszej generacji. Oprócz omówionych powyżej wkładek wewnątrzmacicznych obojętnych, można wyróżnić [17, 23]:

- wkładki drugiej generacji zawierające miedź,
- wkładki trzeciej generacji zawierające hormony - progestageny.

Wkładki wewnątrzmaciczne drugiej generacji zaliczane są do bioaktywnych i zostały wprowadzone do powszechnego użycia w latach 70. Wynalazcami ich są Tatum i Zipper z Wydziału Fizjologii Uniwersytetu w Chile. Zastosowanie miedzi przy ich skonstruowaniu istotnie zwiększyło działanie antykoncepcyjne oraz zredukowało w znaczny sposób efekty uboczne. Jony miedzi działają niekorzystnie w stosunku do plemników, poprzez zmniejszenie ich ruchliwości oraz żywotności. Utrudniają one także transport komórki jajowej z jajnika do jamy macicy. Należy także wspomnieć o efekcie typu: *wokół ciała obcego*, jaki ten typ wkładek wywołuje [4, 9, 1]. Miedź ma także działanie stymulujące zwiększoną syntezę prostaglandyn w endometrium, przez co wzmacnia aktywność skurczową mięśnia macicy [4].

Innym typem wkładki jest tzw. *dynamiczna wkładka antykoncepcyjna* zamykająca mechanicznie maciczne ujścia jajowodów [14]. Wkładka ta cechuje się wysoką skutecz-

nością antykoncepcyjną oraz znikomą możliwością wystąpienia krwawień z narządu rodnego oraz dolegliwości bólowych dołem brzucha.

Trzecią generację stanowią wkładki z progestagenem. Mają one kształt litery T, na której pionowym ramieniu znajdują się mikrokryształki syntetycznego lewonorgestrelu, zawieszonego w środowisku płynnym. Konstrukcja wkładki umożliwia przez 5 lat codzienne uwalnianie od 15 do 30 pg lewonorgestrelu. Lewonorgestrel powoduje osłabienie zdolności proliferacyjnej endometrium z jednoczesnym niepełnym wykształceniem fazy wydzielniczej [4, 23]. Stwierdza się także zmiany w śluzie szyjkowym, polegające na zwiększeniu jego gęstości i lepkości oraz upośledzeniu pojemności plemników.

Wokół mechanizmów działania wkładek wewnątrzmacicznych istnieje wiele kontrowersji i niejasności. Powszechnie przyjmuje się, że blokowanie zapłodnienia osiąga się wielokierunkowo poprzez [2, 4, 9, 14, 17]:

- upośledzenie perystaltyki jajowodów,
- upośledzenie ruchliwości plemników,
- zmniejszenie lepkości i przenikliwości śluzu szyjkowego,
- osłabienie fazy lutealnej cyklu,
- ujemny wpływ na funkcję ciała żółtego,
- powodowanie reakcji typu:
wokół ciała obcego,
- zwiększenie produkcji prostaglandyn E2 oraz F2 w endometrium, co powoduje przyspieszoną wędrowkę komórki jajowej oraz wpływa na jej niedojrzałość, w związku z czym nie dochodzi do nidacji.

Wkładka wewnątrzmaciczna, obok doustnych tabletek hormonalnych, jest najskuteczniejszym sposobem zapobiegania ciąży. Wskaźnik Pearl'a waha się w granicach od 0,3 do 3,0. Warto podkreślić także, że jest to metoda bardzo wygodna i nie absorbująca kobiety [17, 23],

Wkładkę wewnątrzmaciczną najlepiej zakładać przy pomocy specjalnego aplikatora w ostatnim dniu miesiączki. Obecnie

wkładkę zakłada się na okres od 3 do 5 lat, przy czym kontrola lekarza ginekologa wskazana jest co pół roku. Po porodzie siłami i drogami natury wkładkę można założyć w 6 tygodniu połoгу natomiast po rozwiązaniu cięciem cesarskim po upływie 3 miesięcy [17].

Ta metoda antykoncepcji wskazana jest u kobiet po 35 rokiem życia, o ustabilizowanym życiu seksualnym, które już rodziły i nieplanują dalszej prokreacji.

Podobnie jak przy innych środkach i metodach antykoncepcji, także w przypadku wkładki wewnątrzmacicznej istnieje wiele wad podyktowanych jej użyciem.

Najczęstsze objawy uboczne to [4, 17, 22, 23]:

- dolegliwości bólowe dołem brzucha,
- uczucie noszenie „ciała obcego”,
- możliwość bardziej obfitych krwawień miesięczkowych,
- możliwość urazu mięśnia macicy przy zakładaniu wkładki,
- prawdopodobieństwo zainfekowania narządu rodnego przy zakładaniu wkładki,
- zwiększone ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej,
- późno powikłania infekcyjne przy późniejszym wkładki wewnątrzmacicznej.

Warto również podkreślić, że wewnątrzmaciczna wkładka antykoncepcyjna jest stosunkowo bezpieczną, odwracalną i wydajną metodą planowania rodziny.

Należy zaznaczyć, że opisywany środek antykoncepcyjny ma charakter czasowy i każda kobieta powinna przestrzegać należytego momentu usunięcia wkładki.

Mnogość przedstawionych powyżej współczesnych metod i środków planowania rodziny świadczy o tym, że nie dysponujemy idealnym środkiem antykoncepcyjnym, który byłby całkowicie nieszkodliwy i w pełni zabezpieczał przed niepożądaną ciążą. Wybór najodpowiedniejszej metody antykoncepcji pozostaje indywidualną sprawą kobiety. Od strony medycznej powinna ona otrzymać od lekarza ginekologa odpowiednie informacje o zaletach i wadach danej metody.

Piśmiennictwo

1. **Abraham S, McBride A.:** Contraception: a new practical learning package. *Med Educ* (England), Aug 2000, 34(8) p679-81.
2. **Brill SR, Kosenfeld WD.:** Contraception. *Med Clin North Am* (United States), Jul 2000, 84(4) p907-25.
3. **Burkman RT.:** Oral contraceptives: current status. *Clin Obstet Gynecol* (United States), Mar 2001, 44(1) p62-72.
4. **Dardano K, Burkman R.:** The intrauterine contraceptive device: An often - forgotten and maligned method of contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1 -5.
5. **Duprez D.:** Antykoncepcja. W: Blanc B, Boublil L. *Ginekologia*. Wrocław, Zakład Narodowy im. Ossolińskich 1995; 205.
6. **Edwards JE, Oldman A, Smith L, et al.:** Women's knowledge of, and attitudes to, contraceptive effectiveness and adverse health effects. *Br J Fam Plann* (England), Apr 2000, 26(2) p73-80.
7. **Gainer E, Mery C, Ulmann A.:** Levonorgestrel-only emergency contraception: real-world tolerance and efficacy. *Contraception* (United States), Jul 2001, 64(1) pi7-21.
8. **Gilliam ML, Derman RJ.:** Barrier methods of contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am* (United States), Dec 2000, 27(4) p841-58.
9. **Guillebaud J.:** Intrauterine contraception—what now and what next? *Eur J Contracept Reprod Health Care* (England), Jan 2001, 6 Suppl 1 pi 1-4.
10. **Guillebaud J.:** Środki plemnikobójcze. W: Guillebaud J. *Antykoncepcja-pytania i odpowiedzi*. Kraków, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna 1995: 122.
11. **Ho PC.:** Emergency contraception: methods and efficacy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol* (England), Jun 2000, 12(3) pi 75-9.
12. **Latka M.:** Female-initiated barrier methods for the prevention of ST1/HIV: where are we now? Where should we go? *J Urban Health* (United States), Dec 2001, 78(4) p571-80.
13. **Medard M.:** Naturalne metody planowania rodziny w świetle nowych badań. *Antykoncepcja-aktualności*. 2001; 1: 5.
14. **Ortiz ME, Croxatto HB, Bardin CW.:** Mechanism of action of intrauterine devices. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51 (Suppl): 42-51.
15. **Perlman SE, Richmond DM, Sabatini MM, et al.:** Contraception. Myths, facts and methods. *J Reprod Med* (United States), Feb 2001, 46(2 Suppl) pi 69-77.
16. **Rivera R, Jacobson I, Grimes D.:** The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1263 -9.
17. **Słomko Z, Obara M.:** Metody i środki planowania rodziny. W „*Ginekologia*” pod red. Słomko Z. 1997: 425 - 454.
18. **Szarowski A, Guillebaud J.:** Wszystko o antykoncepcji. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna 1997; 399.
19. **Van Look FA.:** Emergency contraception: no longer the nation's best kept secret. *Fertility and Reproductive Medicine* 1998; 317-28.
20. **Wanner MS, Couchenour RL.:** Hormonal emergency contraception. *Pharmacotherapy* (United States), Jan 2002, 22(1) p43-53.
21. **Wilcox A.J., Dunson D., Baird D.D.:** The timing of the „fertile window” in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study. *BMJ*, 2000; 321: 1259-62.
22. **Wilczak M.:** Antykoncepcja u progu XXI wieku. *Nowa Klinika* 2001; 8: 66.
23. **Wilczak M.:** Metody antykoncepcyjne i ich znaczenie we współczesnym planowaniu rodziny. Część 24. II. Wewnątrzmaciczne i hormonalne metody ograniczenia płodności. *Gin Prakt* 2001; 5: 8 - 14.

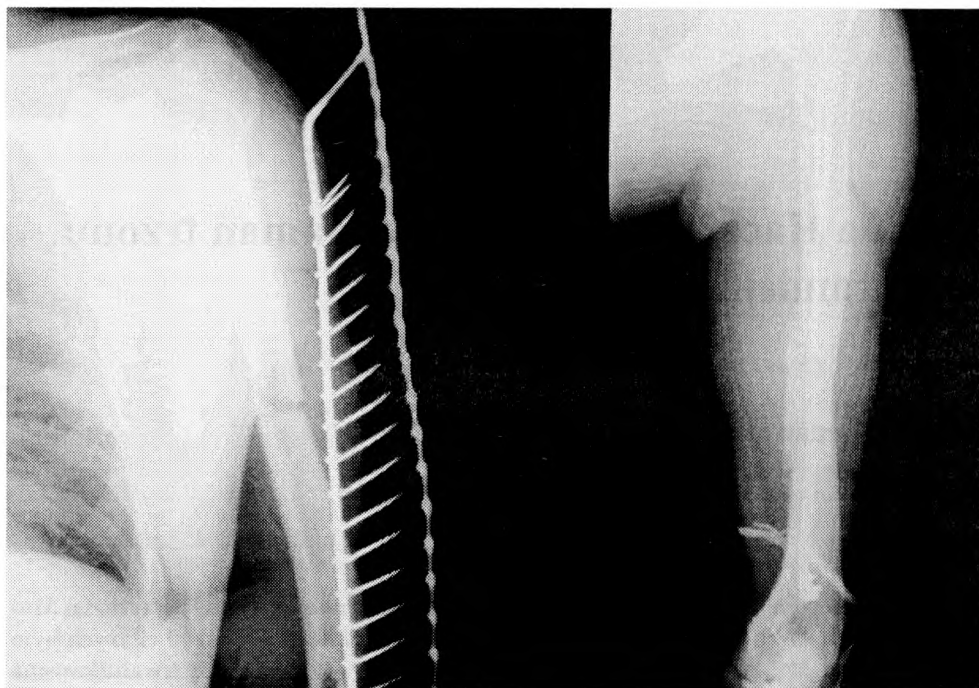
Metoda Hackethala w leczeniu złamań trzonu kości ramiennej

Tadeusz Niedźwiedzki, Paweł Szeliga

Przedstawiono wyniki leczenia złamań trzonu kości ramiennej metodą Hackethala. Materiał obejmuje 27 chorych ze złamaniem trzonu kości ramiennej. Pośród chorych było 8 kobiet i 19 mężczyzn, a średni ich wiek wynosił 38 lat. Złamania były kwalifikowane według podziału AO. Wszyscy chorzy byli leczeni zmodyfikowaną metodą Hackethala. W dobie urazu leczono 24 chorych, pozostali w okresie od 5-9 dni po urazie. Nie operowano złamań powikłanych naczyniowo lub neurologicznie. Wszyscy operowani chorzy uzyskali zrost złamania. Nie stwierdzono zaburzeń gojenia. Chorzy mieli pełny zakres ruchów w stawie barkowym, a tylko 2 chorych miało ograniczenie wyprostu stawu łokciowego poniżej 10°. Na podstawie naszych obserwacji możemy stwierdzić, że metoda ta jest prosta technicznie, nie wymaga dodatkowego oprzyrządowania, może być wykonana w każdym oddziale urazowym, posiadającym ramię C. Daje minimalną traumatyzację tkanek i niskie ryzyko uszkodzenia nerwów i naczyń oraz znikomy odsetek powikłań zrostu. Nie wymaga dodatkowego unieruchomienia, skraca czas pobytu chorego w szpitalu i jest względnie tania.

Wybór metody leczenia złamań trzonu kości ramiennej wciąż pozostaje sprawą dyskusyjną. Większość złamań trzonu kości ramiennej nie wymaga leczenia operacyjnego i może być skutecznie leczona metodami zachowawczymi (szyna U, gips wiszący, aparat Sarmiento i inne) [5,14,16]. Bezwzględne wskazania do leczenia operacyjnego to złamania otwarte, złamania powikłane uszkodzeniem naczyń tętniczych. Dyskusyjnym wskazaniem jest porażenie nerwu promieniowego [15]. Inne wskazania to: złamania obustronne, uraz wielomiejscowy lub wielonarządowy, złamania niestabilne, wielopoziomowe, pato-

logiczne, trudności w repozycji zamkniętej, kobiety otyłe z dużym biustem [13], czy porażenie nerwu promieniowego, które wystąpiło po rozpoczęciu leczenia zachowawczego [5]. O ile przy bezwzględnych wskazaniach preferowane jest zespolenie płytką przykostną, to praktycznie wszystkie pozostałe złamania mogą być zespalane śródspikowo [2,6,11]. Coraz ważniejsze przy podejmowaniu decyzji o sposobie leczenia są oczekiwania pacjenta - niechęć do unieruchamiania kończyny, możliwie krótki czas terapii przemawiają za leczeniem operacyjnym.



Rycina 1

Zdjęć rtg po urazie i po zespoleniu operacyjnym u 37-letniej chorej po upadku na tym samym poziomie.

Kiedy jest wskazana stabilizacja operacyjna, chirurg ma do wyboru zespolenie płytką lub gwoździem śródszpikowym. Zespolenia płytkowe wymagają rozległego dojsścia, dłuższego czasu zabiegu i obarczone są znaczną liczbą powikłań. Zespolenia śródszpikowe są zalecane jako alternatywa zespolień płytkowych. Chociaż ograniczają dojsście operacyjne i skracają czas zabiegu, to jednak obarczone są wysokim wskaźnikiem pooperacyjnych problemów barku z utratą jego ruchów sięgającą od 6-34% [1,4,5,12] przy dojsściach odbarkowych (antegrade). Problemy te były między innymi przyczyną wprowadzenia zespolień elastycznych z dojsścia odłokciowego (retrograde).

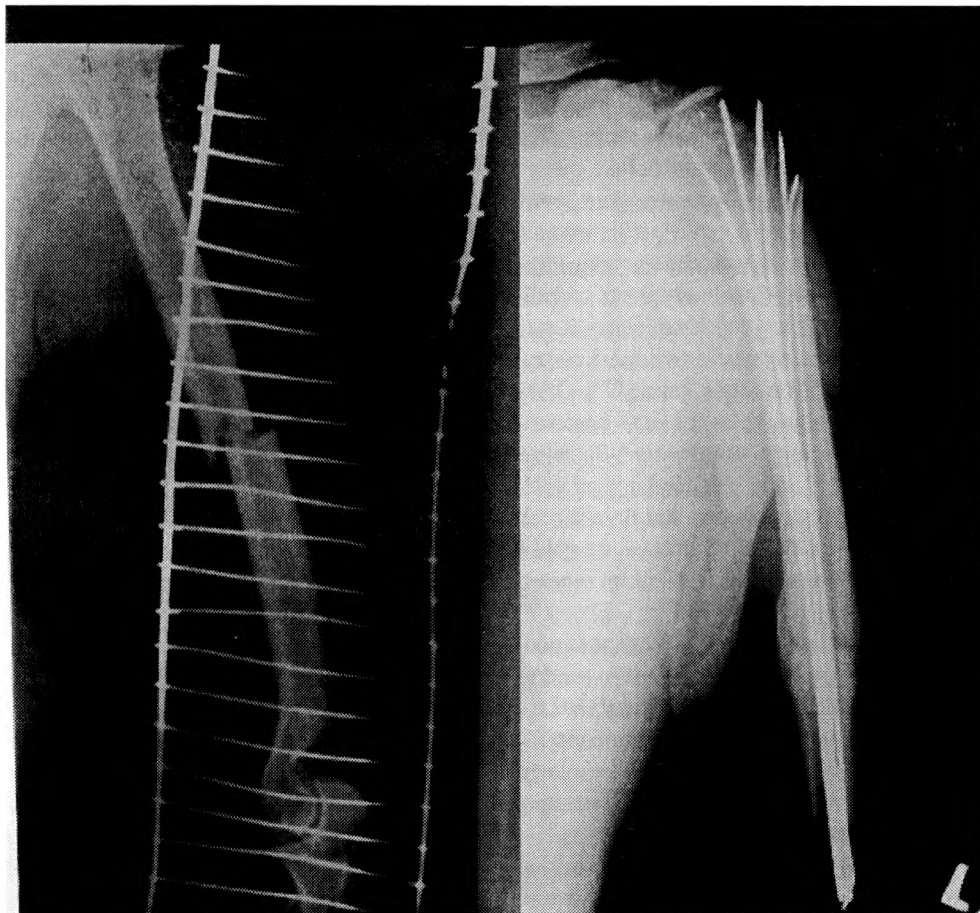
Jedną z tych metod leczenia jest stabilizacja złamania trzonu kości ramiennej śródszpikową wiązką elastycznych drutów (zwykle Kirschnera), która została opisana przez Hackethala w 1961 roku [7]. Mimo licznych zalet tej techniki, powstało bardzo niewiele opracowań na temat jej stosowania.

Celem niniejszej pracy jest ocena opisanej metody w leczeniu złamań trzonu kości ramiennej u dorosłych.

Material i metody

W okresie od marca 1997 do czerwca 2001 w Oddziale Urazowo-Ortopedycznym WSS im. L. Rydygiera w Krakowie wykonano 27 stabilizacji złamań kości ramiennej sposobem Hackethala. Leczone 8 kobiet i 19 mężczyzn w wieku od 16 do 78 lat (średni wiek 38 lat). Szesnaście urazów nastąpiło w wyniku wypadku samochodowego (w tym czworo potrąconych pieszych), 8 złamań powstało na skutek upadku na tym samym poziomie (ryc. 1), 3 po upadku z wysokości.

Wszyscy chorzy trafili do szpitala bezpośrednio po urazie w ramach ostrego dyżuru, u 21 osób wykonano zespolenie w dobie przyjęcia, u pozostałych w okresie od 3 do 9 dni po urazie. 5 pacjentów doznało urazów wielonarządowych lub wielomiejscowych - dwoje zoperowano w dobie przyjęcia, pozostałych



Ryc. 2
Złamanie trzonu prawej kości ramiennej u 42-letniego chorego w wypadku samochodowym. Po zespoleniu sposobem Hackethala zrost po 6 tygodniach.

w okresie 3-5 dni po urazie. Pięciu pacjentów z izolowanym złamaniem kości ramiennej zoperowano po 3-9 dniach od urazu, z powodu nieefektywnego leczenia zachowawczego (4 osoby leczone szyną U, jedna gipsem wiszącym).

W 24 przypadkach złamanie zlokalizowane było w 1/3 środkowej trzonu (14 złamań dwufragmentowych: 9 spiralnych typ AO 12A1.1 i 12A 1.2; 5 poprzecznych AO 12 A1.3; 7 złamań z odłamek pośrednim: 4 AO 12A2.1, 3 AO 12A2.2; 3 złamania wielofragmentowe A012 A3). W 2 przypadkach szczylina obejmowała 1/3 bliższą trzonu, w 1 przypadku 1/3 dalszą.

Nie operowaliśmy metodą Hackethala złamań powikłanych naczyniowo lub neurologicznie.

Technika operacyjna i postępowanie pozabiegowe

17 chorych operowaliśmy w znieczuleniu miejscowym (2 bloki nadobojczykowe, 15 bloków Winniego - 4 razy konieczna była intubacja w trakcie zabiegu), pozostałych 9 w znieczuleniu ogólnym.

Ułożenie pacjenta - na brzuchu z operowaną kończyną poza stołem - podpartą pod zgiętym do 90 stopni łokciem lub na boku strony nie operowanej (zdjęcie). Wykonywaliśmy

podłużne skórne cięcie na tylnej powierzchni ramienia - początek 2 cm powyżej wyrostka łokciowego, długości 5-6 cm. Po podłużnym rozpreparowaniu głowy krótkiej mięśnia trój - głowego odsłanialiśmy powierzchnię kości. Około 2-3 cm powyżej wyrostka łokciowego nawierciliśmy tylną korówkę wiertłem 2 mm, tworząc prostokąt 2 x 1 cm. Po zdlutowaniu warstwy korowej wprowadzano w jamę szpiczkową kolejno druty Kirschnera przez szczelinę złamania do głowy kości ramiennej. Repozycja przez delikatny wyciąg osiowy kończyny pod kontrolą skopii rtg („ramię C”). Druty dystalnie zaginano i kotwiczono w korówce. Ilość wprowadzonych drutów nie była zależna od morfologii złamania, a jedynie od wielkości jamy szpiczkowej, którą szczelnie wypełniano i wynosiła od 3 do 9 drutów, zwykle 4 lub 5. Szycie warstwowe, z cienkim drenem Redona.

Dwudziestu czterech pacjentów poza podwieszaniem wymagało zewnętrznego unieruchomienia ramienia, 2 osoby pozostały w szynie U, jedna w szynie gipsowej ramiennej.

Ostrożne ćwiczenia stawów łokciowego i ramiennego zaczynaliśmy zwykle w drugiej dobie pooperacyjnej.

Pacjenci z izolowanym złamaniem ramienia opuszczali Oddział od 3 do 7 dni po zabiegu (średnia pobytu 4,4 doby). Usunięcie szwów w 14 dobie pooperacyjnej, kontrole kliniczne i radiologiczne co 6 tygodni.

Wyniki

Pośród 27 zoperowanych chorych zanotowaliśmy dwa powikłania śródoperacyjne. Złamanie dalszej przynasady ramienia (w miejscu wprowadzenia drutów), co wymagało utrzymania unieruchomienia gipsowego przez 8 tygodni (uzyskano zrost) oraz przejściowy pozabiegowy niedowład nerwu promieniowego, który ustąpił w ciągu 6 tygodni.

Wszystkie rany pooperacyjne zagoiły się przez rychłozrost. W jednym przypadku po zabiegu wystąpił masywny obrzęk operowanego ramienia bez powikłań naczyniowych i nerwowych - ustąpił po zastosowanym leczeniu zachowawczym.

Zrost złamania uzyskaliśmy we wszystkich przypadkach (ryc. 2). U 4 chorych zdjęcie rtg wykonane 6 tygodni po zabiegu nie ujawniło szczeliny złamania, w dalszych 13 przypadkach zrost stwierdzono po 3-4 miesiącach, we wszystkich w ciągu 8 miesięcy.

U 12 chorych do 3 miesiąca po zabiegu utrzymywał się deficyt wyprostu stawu łokciowego (od 10 do 30 stopni), po zabiegach rehabilitacyjnych pozostał przykurcz zgięciowy 10 stopni u 2 osób.

Zaobserwowaliśmy migrację drutów do stawu ramiennego u 4 operowanych pacjentów (zwykle po 10-12 miesiącach od zabiegu), u których nie zagięto drutów w miejscu ich wprowadzenia. Po usunięciu materiału zespalającego zakresy ruchów w stawie ramiennym wracały do normy.

U 24 pacjentów usunięto zespalające druty Kirschnera. Miało to miejsce od 11 miesiąca do 2,5 roku po zabiegu (zwykle 14-15 miesięcy, średnio - 19). Wszystkie zabiegi wykonano w warunkach bloku operacyjnego, czas hospitalizacji od 2 do 5 dni. W jednym przypadku po operacji usunięcia zespolenia wystąpił niedowład nerwu promieniowego, który ustąpił po 3 miesiącach.

Dyskusja

Z chwilą wprowadzenia stabilizacji złamań za pomocą płyt, oraz gwoździ śródszpiczkowych zmieniło się podejście do leczenia operacyjnego złamań, w tym również złamań trzonu kości ramiennej. Nadal jednak w większości Oddziałów dominuje leczenie zachowawcze. Wprowadzane coraz to nowsze techniki operacyjne rozszerzają wskazania do operacyjnego leczenia złamań trzonu kości ramiennej. Coraz częściej pacjenci domagają się leczenia operacyjnego, nie chcąc być przez dłuższy okres wyłączani z aktywności życiowych poprzez unieruchomienie gipsowe, czy za pomocą różnego rodzaju stabilizatorów, jak również chcą sobie maksymalnie skrócić okres bólowy. Wprowadzone do leczenia operacyjnego płyty przykostne dawały dobrą stabilizację odłamów i zezwalały na wczesne podjęcie leczenia usprawniającego, lecz wyma-

gały rozległego dojsścia [1,5,12,13] z możliwością uszkodzenia n. promieniowego. Fixatory zewnętrzne były mniej tolerowane przez pacjenta, bowiem gwoździe przechodziły przez mięśnie i były przyczyną dolegliwości bólowych i ograniczenia funkcji [13].

Gwoździe śródszpikowe początkowo miały mniejsze zastosowanie ze względu na ich grubość i konieczność rozwiercania jamy szpikowej. Wprowadzane w części proksymalnej dawały bóle i ograniczenie funkcji barku w wyniku uszkodzenia pierścieni rotatorów, podczas ich wprowadzania [9,11,13]. Powikłania przy stosowaniu tej metody w postaci braku zrostu, czy zrostu opóźnionego były porównywane z leczeniem zachowawczym, czy zespoleniem wewnętrznym [11]. Wprowadzone w 1961 roku przez Hackethala zespolenie elastyczne wiązką grubych elastycznych prętów, wprowadzonych od strony łokciowej, stało się popularnym zespoleniem, lecz nie dawało dostatecznej stabilizacji, a ponadto stwierdzono migrowanie gwoździ [3,7,10,13]. Dlatego też metoda ta nie zyskała później powszechnego uznania. Rozwiercane gwoździe śródszpikowe, wprowadzane od strony łokciowej, powodowały pęknięcia trzonu w miejscu ich wprowadzania oraz okołostawowe tworzenie kostniny, ograniczające ruchy w stawie łokciowym [13].

Przedstawiona zmodyfikowana metoda Hackethala polega na wprowadzeniu od strony łokciowej nie sztywnych, grubych 3 mm prętów, lecz cienkich 2 mm grubości drutów Kirschnera w ilości zależnej od szerokości jamy szpikowej. Cienkimi drutami można szczególnie wypełnić jamę szpikową. Metoda ta nie wymaga rozwiercania jamy szpikowej i może być zastosowana do leczenia każdego złamania. Druty są kotwiczone w głowie kości ramiennej. W przedstawionym materiale zanotowaliśmy migrację drutów podawaną również przez innych autorów [13]. Dotyczyły one pacjentów, u których nie zagięliśmy końców drutów. W celu uniknięcia migracji staramy się maksymalnie wypełnić jamę szpikową, zaś końce drutów zaginamy na kości korowej. Szczelnie wypełniona jama szpiko-

wa daje dobrą stabilizację złamania i zapobiega ruchom rotacyjnym. Zanotowaliśmy również jedno przejściowe porażenie nerwu promieniowego, które wystąpiło podczas repozycji odłamów. Nie wymagało ono rewizji i ustąpiło w ciągu 6 tygodni po operacji. W większości przypadków występują one w wyniku ucisku czy naciągnięcia nerwu podczas repozycji złamania, a nie jego uszkodzenia [15]. Podobne spostrzeżenia podają również inni autorzy przy stosowaniu nie rozwiercanych gwoździ śródszpikowych, wprowadzanych od strony łokciowej [13]. Zdecydowanie większa liczba porażen nerwu promieniowego występuje przy zespoleniach płytkowych i sięga nawet do 29% [5,13]. Nie zanotowaliśmy zaburzeń zrostu opisywanych przez innych autorów [9,11,13]. Żaden z naszych pacjentów nie miał ograniczeń ruchomości barku, a tylko u 2 chorych pozostał przykurz zgięciowy łokcia wynoszący 10%. Wyniki te zdecydowanie różnią się od wyników podawanych przez innych autorów [5,8,13,14,16], gdzie przy wprowadzeniu gwoździa śródszpikowego od strony barkowej pooperacyjny problem wynosi nawet 37%. Również przy stosowaniu metody zachowawczej istnieją ograniczenia ruchów w stawie barkowym i łokciowym w wyniku zrostów śródtorebkowych, które wymagają przedłużonej rehabilitacji [16]. Przedstawione zespolenie nie wymaga dodatkowego unieruchomienia zewnętrznego i pacjent rozpoczyna ćwiczenia po ustąpieniu pooperacyjnych dolegliwości bólowych. Przejściowe, dodatkowe unieruchomienie zewnętrzne stosowaliśmy u osób starszych z utrudnionym kontaktem oraz u osób z zaburzeniami psychicznymi.

Przedstawiona metoda jest metodą prostą, nie wymaga żadnego dodatkowego oprzyrządowania i może być stosowana w każdym oddziale urazowym w leczeniu złamań urazowych, jak i patologicznych, trzonu kości ramiennej.

Wnioski

1. Zespolenie złamania trzonu kości ramiennej sposobem Hackethala jest metodą

prostą, nie wymagającą specjalnego oprzyrządowania i instrumentarium dlatego może być stosowana w każdym szpitalu.

2. Daje dobrą stabilność zespolenia i pozwala na wczesne rozpoczęcie leczenia rehabilitacyjnego.

3. Krótki czas zabiegu, minimalna traumatyzacja z śladową utratą krwi preferuje tę metodę szczególnie w leczeniu chorych z mnogimi obrażeniami ciała.

4. Niski odsetek powikłań, zwłaszcza naczyń i nerwowych, jak również zaburzeń gojenia wskazuje na skuteczność tej metody w leczeniu złamań trzonu kości ramiennej o różnej morfologii, od spiralnych do wielofragmentowych.

Piśmiennictwo

1. **Bell M.J., Beauchamp C.G., Kellam J.K., McMurtry R.Y.:** Three results of plating humeral shaft fractures in patients with multiple injuries. The Sunnybrook experience. *J. Bone Joint Surg.* 1985;67B:293-296.
2. **Brumback R.J., Bossem J., Poka A., Burgess A.R.:** Intramedullary stabilization of humeral shaft fractures in patients with multiple trauma. *J. Bone Joint Surg.* 1988; 68A: 960-970.
3. **Durbin R.A., Gottesman M.J., Saunders K.C.:** Hackethal stacked nailing of humeral shaft fractures; *Clin. Orthop.* 1983;179: 168-174.
4. **Foster R.J.:** Internal fixation of fractures and non-unions of the humeral shaft. Indications and results in a multicenter study. *J. Bone Joint Surg.* 1985; 67A: 857-864.
5. **Gregory P.R., Sanders R.W.:** Compression plating versus intramedullary fixation of humeral shaft fractures. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 1997; 6: 18-24.
6. **Habernek H., Orthner E.:** Locked intramedullary flexible osteosynthesis. A mechanical and clinical study of a new pin fixation device. *J. Bone Joint Surg.* 1994; 76B: 778-788.
7. **Hackethal K.H.:** Die Bundel-Nagelung Berlin, Springer-Verlag, 1961, p 134.
8. **Henley M.B., Chapman J.R., Claudi B.F.:** Closed retrograde Hackethal nail stabilisation of humeral shaft fractures. *J. Orthop. Trauma* 1992; 6: 18-24.
9. **Ingman A.M., Waters D.A.:** Locked intramedullary nailing of humeral shaft fractures: implant design, surgical technique and clinical results. *J. Bone Joint Surg.* 1994; 76B: 23-29
10. **Peter R.E., Hoffmayer P., Henley M.B.:** Treatment of humeral diaphyseal fractures with Hackethal stacked nailing. A report of 33 cases. *J. Orthop. Trauma* 1992; 6: 14-17.
11. **Robinson C.M., Bell K.M., Coust-Brown C.M., McQueen H.M.:** Locked nailing of humeral shaft fractures. Experience in Edinburgh over a two-year period. *J. Bone Joint Surg.* 1992; 74 B: 558-566.
12. **Rodriguez-Merchan E.C.:** Compression plating versus Hackethal nailing in closed humeral shaft fractures filling nonoperative reduction. *J. Orthop. Trauma* 1995; 9: 194-197.
13. **Rommens P.M., Verbruggen J., Bross P.L.:** Retrograde locked nailing of humeral shaft fractures. A review of 39 patients. *J. Bone Joint Surg.* 1995; 77 B: 84-89.
14. **Sarmiento A., Latta L.L.:** Functional Fracture Bracing. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 1999; 7: 66-75.
15. **Shah J.J., Bhatti N.A.:** Radial nerve paralysis associated with fractures of the humerus. A review of 62 cases. *Clin. Orthop.* 1983; 172: 171-176.
16. **Zagórski J.B., Latta L.L., Zych G.A., Finnicston A.R.:** Diaphyseal fractures of the humerus treatment with prefabricated bracs. *J. Bone Joint Surg.* 1988;70A:607-610.

Ocena leków w świetle rewizji Deklaracji Helsińskiej

Jacek Splawiński, Jerzy Kuźniar, Tadeusz Chruściel

W Nowej rewizji Deklaracji Helsińskiej (październik, 2001) w części dotyczącej prób klinicznych nowego leku uznano, że skuteczność nowego leku należy oceniać w porównaniu do aktywnego, standardowego leczenia a nie do *placebo*. W obecnej pracy przedstawiono konsekwencje takiego podejścia, a szczególnie problemy wynikające z faktu, że badanie w stosunku do aktywnej kontroli wymaga zewnętrznej walidacji, opiera się na historycznej kontroli i zakłada właściwą czulość metody. Największa wątpliwość jaka pojawia się przy interpretacji badania, w którym testuje się hipotezę roboczą, że lek badany nie jest gorszy od aktywnego standardu, wiąże się ze zbieżnością interesu sponsora z zaniechaniem dokładności badania. We wspomnianym badaniu testuje się hipotezę zerową - zgodnie z logiką Poppera - że badany lek jest mniej skuteczny od aktywnego standardu. Warunki badania faworyzują błąd pierwszego rodzaju (odrzuć hipotezę zerową, że lek badany jest mniej skuteczny od standardu i przyjęcie alternatywnej, że nie jest gorszy od standardu), czyli sprzyjają intencjom sponsora. Otwiera to nowe możliwości konfliktu interesów.

Wprowadzenie

Ocena skuteczności leku polega na stwierdzeniu czy dany lek powoduje wyleczenie chorego. Przypuszczając, że lek przywraca zdrowie przeprowadzamy doświadczenie kliniczne w celu sprawdzenia postawionej hipotezy roboczej. Rozumowanie jakim najczęściej posługują się lekarze jest takie, że skoro lek przywrócił zdrowie pierwszemu, a potem drugiemu, trzeciemu, itd. choremu tzn. że przywraca zdrowie wszystkim chorym. Jest to klasyczna metoda indukcyjna. W 1934 roku Karl Popper określił warunki eksperymentowania w nauce w „Logic of Scientific Discovery”.

Pracę tę powtórnie wydano w latach 50-tych, a następnie w 1992 roku. Posługując się argumentem, że lek był skuteczny u 100 pacjentów i wobec tego będzie skuteczny zawsze, popełniamy - zdaniem Karla Poppera - błąd, ponieważ hipoteza (czy teoria) nigdy nie może być udowodniona. Bez względu na to ile zobaczymy białych łabędzi - pisał Popper - nie usprawiedliwia to nas do wniosku, że wszystkie łabędzie są białe [7].

Popper uważa, że posługując się metodą indukcyjną nie można udowodnić hipotezy, że lek działa. Hipotezę tę można jednak sprawdzić. Jest to możliwe wtedy, kiedy się jej za-

przeczy. Stąd hipoteza zerowa, H_0 , która jest zaprzeczeniem hipotezy roboczej i mówi, że skutek działania leku jest „gorszy” lub równy placebo (standardowi):

$$T \leq S$$

gdzie T, oznacza lek testowany;

S, oznacza standard (w tym przypadku placebo).

Sformułowanie hipotezy zerowej jest drugim krokiem w planowaniu klinicznego badania leku.

Takie postępowanie należy - zgodnie z Popperem - do rozumowania hipotetyczno-dedukcyjnego: przeprowadzenie dowodu, że lek działa nie jest możliwe inaczej aniżeli przez wykazanie, że hipoteza zerowa jest nieprawdopodobna. Hipotezę zerową sprawdza się w badaniu klinicznym. Jeśli wynik próby klinicznej nakazuje tę hipotezę odrzucić, przyjmuje się hipotezę alternatywną, H_A , że lek jest bardziej skuteczny od standardu (placebo):

$$T > S$$

Należy podkreślić, że hipotezy zerowej nie można udowodnić (można jej najwyżej zaprzeczyć). Jeżeli bowiem w opisanej próbie klinicznej różnica wyników pomiędzy testowanym lekiem a placebo wyniesie zero, to nie można powiedzieć, że udowodniono brak skuteczności leku. W tym przypadku nie wolno twierdzić, że leczenia w obu ramionach próby (test i standard) było równoważne. Anglosasi mówią „brak dowodu wystąpienia efektu” (w tym przypadku różnicy) nie jest „dowodem na to, że efekt nie istnieje”. Aby udowodnić, że lek w działaniu nie różni się od placebo należałoby, zgodnie z logiką Popperowską, testować hipotezę zerową, iż lek różni się od placebo.

Tak więc tok postępowania jest następujący. Przypuszcza się, że lek obniża ciśnienie krwi. Stawia się hipotezę zerową, że zdolność

leku do obniżenia ciśnienia krwi jest taka sama, jak zdolność placebo. Dzieli się chorych na dwie grupy: lek i placebo i po wykonaniu krócej lub dłużej trwającej próby klinicznej określa, przy pomocy statystyki, jak wielkie jest prawdopodobieństwo wystąpienia obserwowanej różnicy (pomiędzy lekiem i placebo) w sposób przypadkowy. Można wtedy popełnić dwa błędy. Błąd pierwszego rodzaju odrzucić hipotezę zerową gdy de facto jest ona prawdziwa (tzn. działanie leku nie różni się od placebo), i błąd drugiego rodzaju, nie odrzucić hipotezy zerowej, kiedy naprawdę jest ona fałszywa (tzn. działanie leku różni się od działania placebo) (Tabela I).

Nadzwyczaj ważna jest kolejność postępowania. Najpierw - i to w każdym typie doświadczenia - należy postawić hipotezę. Nie wolno rozpoczynać doświadczenia bez hipotezy, np. wykonując liczne obserwacje po znalezieniu niezwyklej obserwacji przeprowadzić test istotności statystycznej. Gdyby wolno było przyjąć taki punkt widzenia wtedy interpretacja wartości $p < 0,05$ dla różnicy między lekiem i placebo oznaczałaby, że analiza statystyczna wskazuje, iż jest więcej niż 95 procent szans, aby obserwacja była prawdziwa. Tymczasem, skoro najpierw musi być hipoteza, $p < 0,05$ oznacza naprawdę: *jeśli hipoteza zerowa jest prawdziwa to istnieje mniejsze niż 5 procent prawdopodobieństwo pojawienia się znalezionej różnicy pomiędzy lekiem i placebo*. Wystąpiło zdarzenie bardzo mało prawdopodobne. Oznacza to, że hipoteza zerowa nie może być prawdziwa. Nie zostało więc spełnione założenie o prawdziwości hipotezy zerowej i można ją odrzucić.

Tak więc podstawą farmakologii klinicznej jest zaplanowanie (czyli postawienie hipotezy roboczej) badania, postawienie hipotezy zerowej, przeprowadzenie próby kli-

Tabela I

Błędy, które może popełnić badacz przy ocenie hipotezy zerowej (H_0). Hipoteza alternatywna, H_A .

Prawda	Wybór badacza	
	$H_0: T \leq S$	Nie odrzuca hipotezy zerowej
$H_A: T > S$	Nie odrzuca hipotezy zerowej i popełnia błąd drugiego rodzaju	Odrzuca hipotezę zerową i uznaje, że $T > S$

nicznej, której wynik poddaje się analizie statystycznej po to, aby ustalić prawdopodobieństwo obserwowanego wyniku w świetle postawionej hipotezy zerowej.

Esencją próby klinicznej jest losowy dobór chorych, czyli randomizacja. Wykonuje się ją po zaakceptowaniu chorych do badania. Losowy dobór chorych wyklucza tendencyjność lekarza, a także i chorego, w przydzieleniu do grupy A czy B. Oczywiście można powiedzieć, że staranny naukowiec rozdzieli grupy sprawiedliwie. Ale istota sprawy polega na tym, iż randomizacja pozwala na zrównoważenie nie tylko znanych czynników zakłócających, ale także tych nieznanymi. Świat jest ich pełen! Oto na przykład wynik placebo z badania BHAT (randomizowana, kontrolowana placebo, podwójnie ślepa próba), w którym okazało się, że wśród chorych przestrzegających dawkowania zaobserwowano mniejszą śmiertelność, także w grupie placebo!

Randomizacja musi być przestrzegana do końca badania. Bez względu na to czy chory w ogóle zażywał lek. Zapewnia to analiza ujmująca na końcu wszystkich chorych, którzy do danego ramienia zostali wylosowani. Tzw. analiza intencji leczenia. Gdyby bowiem odrzucić z analizy tych, którzy przestali zażywać lek i tych którzy nie ukończyli badania - zostałaby pogwałcona zasada randomizacji i grupa „widziana” na końcu mogłaby być względem jakiegoś czynnika wyselekcjonowana. Jeśli badany lek wywołuje u niektórych chorych objawy niepożądane, które zmuszają tych chorych do przerwania badania, to nie wzięcie ich pod uwagę w końcowej analizie mogłoby oznaczać, że pewni (np. wrażliwi) pacjenci zostali wykluczeni tylko z jednego ramienia próby. Kiedy po zaakceptowaniu chorych do badań wykona się losowy dobór do ramion próby i poda w sposób zamaskowany lek lub placebo i w końcowej analizie ujmie wszystkich chorych, którzy rozpoczęli badania, to uzyskany wynik próby klinicznej będzie obiektywny; będzie właściwym materiałem dla analizy statystycznej i wyciągnięcia wniosków pod warunkiem, że siła bada-

nia była wystarczająca. Takie podejście, tj. uwzględnienie w końcowej analizie wszystkich, którzy rozpoczęli badanie zwiększa szanse na to, iż hipoteza zerowa nie będzie odrzucona, chociaż powinna być odrzucona (możliwość wystąpienia błędu drugiego rodzaju). Wspomniano wyżej, że istotą właściwie przeprowadzonej próby klinicznej jest losowy dobór chorych do obu ramion próby (badany lek i placebo) oraz podawanie leku w formie zamaskowanej. Eliminuje się w ten sposób niewłaściwy dobór chorych, nieznanymi czynnikami zakłócające, niejednakowy sposób postępowania. Badania, które są obciążone znaczną tendencyjnością i z tej racji nie nadają się do badania skuteczności leków to: niekontrolowane próby kliniczne, takie jak opisy przypadków czy badania bez grupy kontrolnej, oraz badania obserwacyjne, kliniczno-kontrolne i kohortowe. Te ostatnie służą ocenie działań niepożądanych (dzięki nim wykryto karcynogeny wpływ palenia papierosów) i znajdują zastosowanie przy wykrywaniu etiologii chorób.

Należy koniecznie podkreślić, że tak przeprowadzona próba kliniczna jest wprawdzie złotym standardem, ale nie odpowiada na pytanie: „czy lek działa?”, tylko „czy lek może działać?” Zaakceptowanie chorych do badań połączone z selekcją chorych z populacji nie jest najlepszą próbą tejże populacji. Prowadzającemu badanie zależy na tym aby zmniejszyć szansę popełnienia błędu drugiego rodzaju, tj. nie odrzuceniu hipotezy zerowej (brak różnicy między działaniem leku a placebo) wtedy kiedy ona jest fałszywa. Innymi słowy przyjęcie, że lek nie działa wtedy kiedy naprawdę lek działa. Stąd chorzy zakwalifikowani do badań w swej charakterystyce mogą bardzo odbiegać od populacji chorych spotykanych w praktyce. Dobrym przykładem są kryteria kwalifikacji chorych do próby klinicznej alendronianu, leku przeciw osteoporozie (Tabela II).

Złośliwie można powiedzieć, że badana grupa starszych nie cierpiących na brzuch, serce, nerki, dobrze odżywionych i zdrowych - ale ze złamanym kręgosłupem - jest typowa dla przychodni lekarskich.

Badanie kliniczne leku

Rodzaj badań klinicznych nowego leku, jakie przeprowadza się w Europie i Ameryce - przedstawia ryc. 1.

Kliniczna kariera leku rozpoczyna się badaniem, w którym lek po raz pierwszy podaje się człowiekowi (dawna nazwa: badanie I fazy). Aby po raz pierwszy podać lek człowiekowi należy w odpowiednim urzędzie zarejestrować badanie (w Polsce: Centralna Ewidencja Badań Klinicznych) i dostarczyć szczegółowych danych. Informację o składzie, pochodzeniu leku i producencie. Wszystkie wyniki z badań na zwierzętach. Plany badań klinicznych i protokoły tych badań. Nazwiska, wykształcenie i przygotowanie wykonaw-

ców oraz informacje o środkach, w których badanie ma być wykonane. Wreszcie zgodę odpowiedniej Komisji Bioetycznej i formularz Świadomej Zgody Pacjenta.

Badanie farmakologiczne u człowieka wykonuje się w celu określenia jakie dawki człowiek toleruje, w celu zbadania farmakokinetyki i ewentualnie farmakodynamiki leku (z angielskiego badania te nazywa się odpowiednio: PK i PD) i wstępnego ustalenia aktywności leku (przy tym ustaleniu kierujemy się badaniami przedklinicznymi). Ogólnie - obok informacji na temat farmakokinetyki - badanie to powinno odpowiedzieć na pytanie, czy przy ostrym, jednorazowym podaniu lek jest bezpieczny. Nie rzadko wstępne ustalenia aktywności leku wy-

Tabela II

Kryteria włączenia i wyłączenia w badaniu alendronianu, które wykazało, że lek zmniejsza ryzyko złamania szyjki kości udowej w osteoporozie u kobiet po menopauzie [8],

Kryteria włączenia:	• złamanie kręgosłupa, obniżenie gęstości kości
Kryteria wyłączenia:	<ul style="list-style-type: none"> • wrzód żołądka, wrzód dwunastnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego, zaburzenia trawienia; • upośledzona funkcja nerek; • nadciśnienie, zawał serca, choroba niedokrwienna serca; • zaburzona funkcja tarczycy, zaburzona funkcja przytarczyc; • niedożywienie; • ciężka choroba uniemożliwiająca trzyletni udział w badaniu.

Rodzaj badania				
Zastosowawcze (różne)				o o o
Konfirmacyjne		o	o o o	
Eksploracyjne	o	o o o	o	
Farmakologiczne (człowiek)	o o o o	o o o	o o	
Fazy badania:	I	II	III	IV

Ryc. 1
Kliniczne badanie leku.

konuje się w dalszym przebiegu badań klinicznych i stąd odejście od poprzedniego podziału na fazę I, II, III i IV badań.

Następnie wykonuje się badanie eksploracyjne u wybranych chorych, w którym bada się zastosowanie leku dla planowanego wskazania, wykorzystując najczęściej surogaty jako punkty końcowe badania. Np. jeśli lek ma być stosowany w nadciśnieniu bada się jego wpływ na ciśnienie krwi. Ustala się również dawkę w jakiej lek ma być podany w przyszłości. Ogólnie, badanie eksploracyjne ma być podstawą do przygotowania planu badania, metod i punktów końcowych następnego badania.

Tym następnym, koronnym badaniem jest próba konfirmacyjna (tzw. badanie III fazy), omówiona powyżej, która ma służyć ostatecznej ocenie skuteczności leku z zastrzeżeniem, że wynik badania może dać odpowiedź tylko na pytanie „czy lek może działać”. W badaniu konfirmacyjnym na większą skalę niż w poprzednich (badanie konfirmujące jest zwykle oparte na tysiącach chorych) ocenia się bezpieczeństwo leku. Umożliwia to pomiar stosunku ryzyka do korzyści, czyli stanowi podstawę do dopuszczenia leku na rynek. (Tu warto wtrącić, że nawet po przebadaniu tysięcy chorych pełna ocena bezpieczeństwa nie jest możliwa, zdarza się, że lek wywołuje poważne działanie niepożądane raz na 25 000 przypadków). Dość często końcowymi punktami badania nie są surogaty, ale rzeczywiste, klinicznie istotne punkty końcowe. I tak, lek przeciwnadciśnieniowy jest testowany u wielu pacjentów przez nie rzadko kilkuletni okres czasu dla określenia jego wpływu na liczbę zgonów, udarów i zawałów serca.

W różnych badaniach zastosowawczych (dawniej IV fazy) wykonuje się m.in. ocenę skuteczności i ryzyka w specjalnych grupach chorych jak i w specjalnym środowisku. Często wykonuje się próby, w których określa się skuteczność leku w innych wskazaniach. Ocenia się także bezpieczeństwo leku i nierzadko bada koszty leku i wpływ leczenia na koszty choroby.

Każde badanie kliniczne powinno być poprzedzone planem badania, przedstawionym w protokole (Tabela III) [9].

Zasady etyczne

Podstawą do przeprowadzenia próby klinicznej są zasady etyczne przestrzegane przez badającego, co sprawdza Komisja Bioetyczna wydając odpowiednią zgodę. Etyczne rozważania muszą ogniskować się na dwóch zagadnieniach. Pierwsze, nowy sposób leczenia winien być logicznie uzasadniony i drugie, do badania musi być wybrana odpowiednia kontrola. Podstawą przeprowadzenia badania konfirmującego (potwierdzającego) jest najważniejsza w dziedzinie badań klinicznych równoważność ramion badanej próby czyli **zasada niepewności** [10], która mówi, że chorego wolno kwalifikować do próby klinicznej tylko wtedy, kiedy badający nie ma pewności, który z zastosowanych sposobów leczenia jest bardziej skuteczny: lek czy placebo (bądź inny, „stary” sposób leczenia). I to nie tylko z tego powodu, że dopiero próba kliniczna ma odpowiedzieć na pytanie czy badany lek przedstawia ocenianą wartość leczniczą, ale przede wszystkim dlatego, że zasada niepewności jest jedynym, etycznym spo-

Tabela III
Części protokołu badania konfirmującego.

<p>Wprowadzenie Cel badania Hipotezy: • robocza, • zerowa Rodzaj badania: • równoległe • krzyżowe • czynnikowe</p>	<p>Interwencja Dawkowanie Kontrola Punkty końcowe: • rzeczywiste (pierwotne), • surogaty (wtórne) Liczba chorych wliczenie</p>	<p>Kryteria: • kwalifikacji, • odrzucenia Sposób losowania chorych i maskowania Wykonanie Compliance Działania niepożądane Analiza wyników Raporty Zgoda k. etycznej</p>
--	--	--

sobem na wybór leczenia dla chorego. Jeśli bowiem mamy pewność, że leczenie w jednym ramieniu próby będzie lepsze od drugiego, to próba kliniczna jest w ogóle niepotrzebna, a losowanie chorego do leczenia mniej skutecznego jest nieetyczne.

Zasada niepewności odgrywa nadzwyczajną ważną rolę w wyborze kontroli i każda próba w której z góry wiadomo, że kontrola nie jest równoważna z badanym lekiem gwałci tę zasadę [11].

Zasada niepewności czyni hipotezę zerową (badany lek nie jest lepszy od placebo) bardziej wiarygodną a konieczność przeprowadzenia próby bardziej oczywistą. Co więcej, jak podkreśla Biuro Ochrony Chorych w Badaniach (USA), próba kliniczna powinna być tak zaplanowana, aby po jej zakończeniu można było z dużym prawdopodobieństwem ocenić wyższość jednego ze sposobów leczenia. Stąd też nazwa prób klinicznych, w których kontrolą jest placebo, badanie przewagi (superiority), ponieważ próbę podejmuje się z myślą, że badany lek jest bardziej skuteczny aniżeli placebo (lub stary standard).

Zasady etyczne nakazują, aby proces narodzin badania klinicznego wychodził z zasady niepewności. Powinno to mieć odbicie w Świadomej Zgodzie Pacjenta. Zasada niepewności może jednak rodzić mieszane uczucia. Nawet jej gorący zwolennicy przyznają, że niepewność może mieć różne stopnie [12]. Można śmiało przypuścić, że nikt z badaczy nie przystępowałby do prób klinicznych, gdyby był absolutnie pozbawiony wiary w badany lek. Prawdopodobnie te i podobne rozważania doprowadziły do rewizji Deklaracji Helsińskiej pod koniec 2000 roku i przyjęcia zasady, że w miejsce placebo należy stosować aktywną kontrolę, czyli najlepsze dotychczasowe leczenie. Wobec tego jeśli nowy lek jest dokładnie tak skuteczny, jak dotychczas stosowany lub nie jest gorszy, ale może być bar-

dziej skuteczny od dotychczas stosowanego, odpowiednie próby kliniczne będą miały nazwę: próba równoważności (equivalence trial) lub próba typu „nowy lek nie jest gorszy” (non-inferiority trial).

Rodzaje prób konfirmujących

Próba przewagi: próby kliniczne, w których hipotezą roboczą jest przypuszczenie, że badany lek jest bardziej skuteczny aniżeli substancja, z którą jest porównywany, nazywa się badaniem przewagi (superiority trial). Wszystkie próby, w których lek porównuje się z placebo należą do badań tego typu, omówionych powyżej. Do 2000 roku większość badań klinicznych nowych leków należała do badań typu przewagi. Rewizja Deklaracji Helsińskiej z 2000 roku, szczególnie artykułu 29 (Tabela IV) spowodowała falę dyskusji, do dzisiaj nie zakończonej.

Ortodoksyjni przedstawiciele World Medical Association uważają, że w badaniach nowych leków nie wolno stosować placebo, jeśli w danej jednostce chorobowej znane jest skuteczne leczenie. Przeciwnicy - rekrutujący się głównie wśród ekspertów FDA - dowodzą, że nie wolno rezygnować z zastosowania placebo, ponieważ mogłoby to oznaczać dopuszczenie na rynek leków nieskutecznych. Jednakże coraz częściej w badaniach klinicznych w miejscu placebo kontrolę stanowi aktywny lek, zwykle standardowe leczenie stosowane w danej jednostce chorobowej. Jeśli planujący badanie uważa, że nowy lek przewyższa działanie starego (standardowego) może zastosować próbę przewagi, tak jak w próbie z placebo.

Próba równoważności (equivalence trial): to próba kliniczna, w której hipotezą roboczą stanowi przypuszczenie, że nowy lek działa równie skutecznie co leczenie standardowe. Zdarza się, że producent nowej substancji na podstawie badań przedklinicznych lub z innych przyczyn nie przypuszcza, aby nowy

Tabela IV

Artykuł 29 zrewidowanej Deklaracji Helsińskiej, październik, 2000.

"The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new method should be tested against those of the best current prophylactic, diagnostic, and therapeutic methods."

lek był bardziej skuteczny od standardu i wobec tego decyduje się na badanie równoważności, którego korzystny dla producenta wynik pozwoli na twierdzenie, że nowy lek jest równie skuteczny jak standard. Często takim typem badania zainteresowany jest producent leku odtwórczego, który musi wykazać, że aktywna substancja, znajdująca się w leku odtwórczym, wchłania się w tym samym stopniu i z tą samą szybkością co substancja znajdująca się w leku innowacyjnym. Jest to badanie biodostępności porównawczej, które ma potwierdzić, że badany lek jest biorównoważny z oryginalnym. Podobnie, próbę równoważności wykonuje się dla leków odtwórczych o działaniu zewnętrznym, kiedy to porównuje się skutki kliniczne leku odtwórczego z oryginalnym. Również w tych rzadkich przypadkach kiedy badanie biorównoważności oparte jest na farmakodynamicznych właściwościach leku, a nie na jego biodostępności. W opisanych okolicznościach przedmiotem badania nie jest poziom leku we krwi, ale reakcja na lek: kliniczna lub farmakodynamiczna.

agencje rejestrujące umówiły się, że dopuszczalna granica różnicy we wchłanianiu się leku (chodzi o wielkość wchłaniania określana powierzchnią pod krzywą) nie może przekraczać 20%. Oznacza to, że stosunek powierzchni pod krzywą (którą wyznacza stężenie vs. czas) dla leku testowanego do powierzchni pod krzywą standardu musi znaleźć się w przedziale 0,8 - 1,2 a jeśli logarytmuje się otrzymane wartości, w przedziale 0,8 - 1,25. Oblicza się przedział ufności dla wspomnianego stosunku dla 90% poziomu istotności (oznacza to pewne utrudnienie, ponieważ im większy przedział ufności tym trudniej „zmieścić się” w granicach 0,8 -1,2) i porównuje z przedziałem wyznaczonym przez delta - w tym przypadku $\pm 0,2$ (20%).

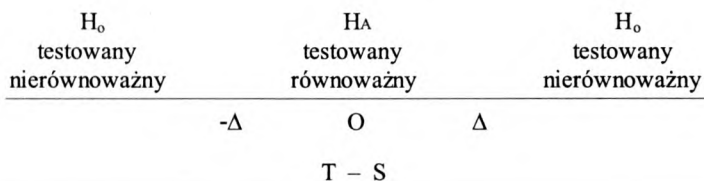
Prawidłowa hipoteza zerowa - lek testowany różni się od standardu - po uwzględnieniu delta:

$$H_0 : T - S \leq -\Delta \text{ lub } T - S \geq \Delta$$

$$\text{a } H_A : -\Delta < T - S < \Delta$$

graficznie przedstawiono na rycinie: (ten sposób przedstawiania zapożyczono z Hwang i Morikawy, 1999 [13]):

Równoważność



W próbie równoważności, w której badacz chce wykazać, że lek testowany (T) nie różni się od standardu (S), hipoteza zerowa mówi, że lek testowany różni się od standardu:

$$T \neq S$$

W takiej próbie konieczne jest jednak określenie, co rozumie się przez twierdzenie, że lek różni się od standardu, czyli konieczne staje się określenie różnicy, delta (Δ). Niezwykle ważne, aby określenie różnicy nastąpiło przed wykonaniem badania. I tak ma przykład w badaniach biodostępności porównawczej

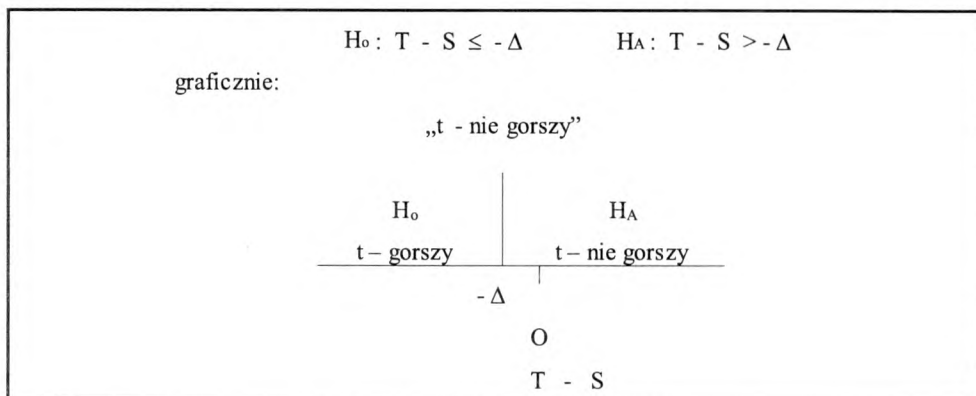
Próba testowany nie jest gorszy (non-inferiority): to próba kliniczna, w której hipotezę roboczą stanowi przypuszczenie, że lek testowany nie jest gorszy od standardu. W próbie równoważności hipoteza robocza mówi, że testowany jest równie skuteczny jak standard. W próbie „testowany - nie jest gorszy”, lek testowany może być lepszy od standardu. Takie przypuszczenie jest coraz częściej podstawą badań klinicznych, ponieważ umożliwia producentowi wykazanie, że lek nie jest gorszy od dotychczasowego leczenia jak

również wykazanie - w tym samym badaniu - że testowany może być lepszy, a więc proste przejście do próby przewagi.

W tym badaniu testuje się hipotezę zerową, która mówi, że różnica pomiędzy testowanym i standardem jest równa lub mniejsza od - delty:

niu badania „testowany - nie jest gorszy” lub badania równoważności (Tabela V).

Odpowiedź „tak” na pięć pierwszych pytań upewnia planującego próbę typu „testowany - nie jest gorszy” lub próbę równoważności, że wybrał właściwy standard. Odpowiedź „nie” na ostatnie pytanie sugeruje, że



Różnicę, delta, określa się przed wykonaniem badania na podstawie wyników dotychczasowych badań, a przede wszystkim na podstawie wykonanego w przeszłości badania pomiędzy standardem a placebo [14].

Dwa zagadnienia dominują wykonanie badań typu „testowany - nie jest gorszy” i równoważności: jakość standardu i czułość próby. Jakość standardu określa historyczne badanie typu przewagi, w którym stwierdzono znamienne statystycznie różnicę w stosunku do placebo, ale także znaczącą różnicę kliniczną. Jest to pierwszy warunek w planowa-

populacja chorych (u których w przeszłości badano standard) nie uległa zmianie i nadal charakteryzuje się podobnymi wartościami czynników ryzyka.

Owa znacząca różnica kliniczna w badaniu historycznym jest istotna, ponieważ dolny zakres przedziału ufności dla różnicy pomiędzy lekiem testowanym a standardem nie może jej przekroczyć (ryc. 2). Gdyby ją przekroczył mogłoby się okazać, że nowy lek nie różni się znamienne od działania placebo określonego w przeszłości w porównaniu do standardu. Ogólnie przyjmuje się- zachowawczo - że te-

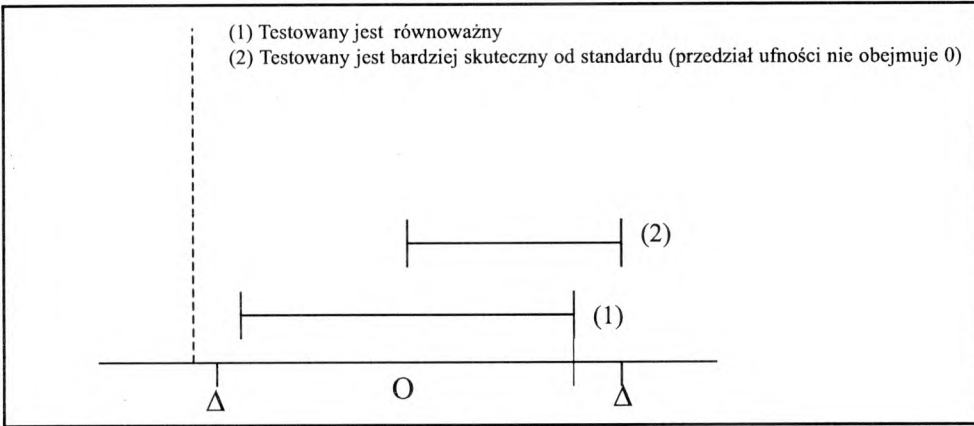
Tabela V

Kryteria dotyczące aktywnej kontroli (standardu), które muszą być spełnione przy podejmowaniu badania „testowany - nie jest gorszy” lub badania równoważności.

• Czy poprzednio wykazano, że standard jest skuteczny ?	
■ Czy sąd o skuteczności standardu oparto na teście statystycznym z założeniem poziomu istotności, a	< 0,01 ?
• Czy znaczenie kliniczne standardu oparto na wartości NNT# i/lub zaoszczędzeniu jednego roku życia chorych o podwyższonym ryzyku *?	wśród
• Czy leczenie standardem zapobiega nieodwracalnym skutkom choroby i/lub ratuje życie ?	
• Czy leczenie standardem jest zaakceptowane w krajach UE ?	
• Czy zmiana w praktyce medycznej i/lub zachowaniach zdrowotnych nie wymaga zmiany standardu ?	

*NNT, liczba chorych, którą trzeba leczyć dla uniknięcia jednego powikłania [16];

‘ zaoszczędzenie jednego roku życia wśród chorych o podwyższonym ryzyku jest kliniczną miarą skuteczności leczenia (Wright i Weinstein, 1998).



Ryc. 2
 Przedziały ufności (CI) dla różnicy T - S. Delta (A) oznacza dopuszczalną różnicę między T i S. Na rycinie zaznaczono również zasięg górnego przedziału ufności średniej dla placebo (linia przerywana) znalezioną w przeszłości.

stowany lek może być mniej skuteczny od standardu w granicach 10%. W ten sposób planujący badanie starają się uniknąć możliwości, że przedział ufności dla wyniku uzyskanego, po zastosowaniu nowego leku, sięgnie wartości placebo, gdyby zostało zastosowane. Innymi słowy uniknąć możliwości, że gdyby badanie było kontrolowane placebo, nowy, testowany lek nie różniłby się od kontroli!

Wobec tego w badaniu „testowany-nie jest gorszy” kontrolę musi stanowić standard, którego skuteczność została bezspornie udowodniona. Czyli, że wyższość owego standardu nad placebo została wykazana w prawidłowo zaplanowanym i wykonanym badaniu potwierdzającym, uwzględniającym następujące elementy. Idealnie taka próba powinna być oparta na rzeczywistych punktach końcowych, czyli na badaniu wpływu leku i placebo na występowanie takich nieodwracalnych powikłań choroby jak zawał serca, udar mózgu, zgon. Badanie oparte na surogatach: poziomie cholesterolu,

glukozy, ciśnieniu krwi, zdolności rozwiązywania krzyżówek, skalach sprawności i wydolności, nie może nawet - w idealnych okolicznościach - stanowić podstawy do sądu, że skuteczność leku jest udowodniona. Niezależnie, badanie takie powinno rygorystycznie spełniać warunki wymienione w Tabeli VI.

Trzeba podnieść, że warunki wymienione w Tabeli VI oznaczają odwołanie się do badania, które miało miejsce w przeszłości, czyli, że do wykonania próby „testowany - nie jest gorszy” lub próby równoważności potrzebna jest wiedza „z poza” próby. Nazywa się to zewnętrzną walidacją badania i oznacza powrót do próby klinicznej opartej na historycznej kontroli [17]. Oczywiście w tradycyjnym badaniu przewagi nie potrzebna jest taka wiedza, standardem jest placebo, i wobec tego próba przewagi oparta jest na walidacji wewnętrznej.

Nawet wtedy, kiedy w badaniu „testowany - nie jest gorszy” zostaną spełnione wszyst-

Tabela VI

Warunki, które powinno spełniać badanie historyczne udowadniające wyższość leku (obecnego standardu) nad placebo.

Losowy dobór uczestników badania	Ujęcie w końcowej analizie wszystkich uczestników
Zastosowanie analizy intencji leczenia	Zamaskowanie leczenia przed uczestnikami i badaczami
Identyczność ^o grup badanych	Zastosowanie właściwej analizy statystycznej

^x z podaniem metody losowania,

^o „podobieństwo grup przy rozpoczęciu badania (z analizą statystyczną),

kie warunki wymienione w Tabeli V i w Tabeli VI nie można być pewnym wyniku, który uzyskano w próbie „testowany - nie jest gorszy”. Przyczyną braku pewności jest kwestia **czułości próby**.

Problem czułości próby występuje we wszystkich próbach, w których nie zastosowano placebo, a więc w próbie równoważności i „testowany - nie jest gorszy”. Istota zagadnienia polega na tym, że nawet w przypadku zastosowań standardu o niekwestionowanej skuteczności można popełnić błąd uznając, iż testowany lek nie jest gorszy od standardu jeśli warunki próby nie pozwolą na wykrycie różnicy, czyli że próba nie będzie wykazywała odpowiedniej czułości. Można sobie wyobrazić, że w badanej populacji chorych w porównaniu do historycznej próby standardu ryzyko wystąpienia powikłań jest niewielkie. W takich okolicznościach standard nie działa i nie obserwuje się różnicy między standardem a lekiem badanym. Ponieważ nie ma ramienia placebo można dojść do błędnego wniosku, że skuteczność testowanego leku nie jest gorsza od standardu. Innymi słowy, stwierdzenie, że testowany lek nie jest gorszy od standardu jest oparte na założeniu, że w danej próbie typu „testowany-nie jest gorszy” standard rzeczywiście wywierał korzystne działanie w grupie badanych chorych. Jak mylnie może to być założenie ilustrują następujące przykłady. I tak, Tramer i wsp. [18]

wykazali, że w wielu próbach przewagi ondansetron vs placebo, nie wykazywano skuteczności tego szeroko stosowanego leku przeciwwymiotnego, ponieważ częstość występowania wymiotów była za niska. Gdyby takie badanie było próbą przewagi, ondansetron musiałby być uznany za nieskuteczny. Gdyby to było badanie „testowany - nie jest gorszy”, ondansetron pełnił funkcje standardu, a placebo byłoby testowanym lekiem, wtedy wniosek z próby byłby taki sam, że placebo jest równie skuteczne w zwalczaniu wymiotów jak standard. Kłopoty z akceptacją wyników prób „testowany - nie jest gorszy” najbardziej są widoczne w przypadku badań leków antydepresyjnych (Tabela VII).

Często też w badaniach tego typu obok czynnego standardu i leku badanego, stosuje się placebo. Wyniki prób przedstawionych w Tabeli VII pokazują, że w większości ani standard ani badany nie przewyższają placebo, co oznacza, iż owe próby nie były wystarczająco czułe. W przedstawionym w Tabeli VII przykładzie tylko wynik czwartej próby upoważnia do stwierdzenia, że nomifensyna może być równie skuteczna jak imipramina, a obydwa leki są bardziej skuteczne aniżeli placebo.

Ten ważny punkt potwierdza lista okoliczności, które istotnie zmniejszają czułość badania (Tabela VIII).

Wymienione okoliczności zwiększają szansę na to, że nie wystąpi różnica pomię-

Tabela VII

Wyniki sześciu prób klinicznych porównujących działanie leków przeciwdepresyjnych : nomifensyny (N) i imipraminy (I) z placebo (P) [19].

Depresja: skala Hamiltona				
Przed badaniem	Po czterech tygodniach badania			
	N	I	P	P#
23,9	13,4	12,8	14,8	0,78
26,0	13,0	13,4	13,9	0,86
28,1	19,4	20,3	18,9	0,81
29,6	7,3	9,5	23,5	0,63*
37,6	21,9	21,9	22,0	1,0
26,1	11,2	10,8	10,5	0,85

*wartość p (dwustronna) dla N vs I, *p < 0,001 dla N vs P i dla I vs P.

Tabela VIII

Czynniki, które istotnie zmniejszają czułość badań typu „testowany - nie jest gorszy” i równoważności.

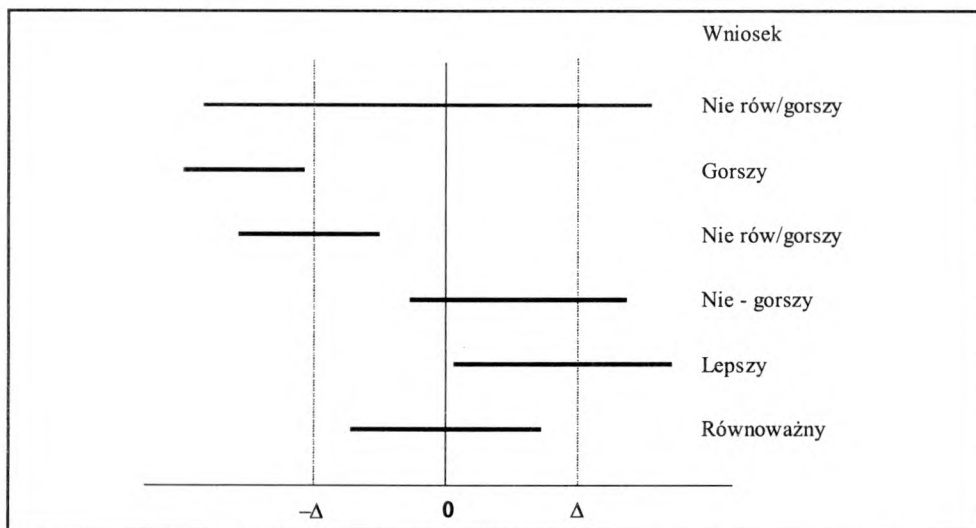
• Złe kryteria kwalifikacji prowadzące do złej selekcji chorych (próbka populacji, która należy do tzw. "non-responders")
• Populacja chorych, których stan ulega spontanicznej poprawie
■ Niska "compliance" (nie przestrzeganie zalecanego dawkowania a nawet nie zażywanie leku)
■ Utracenie chorych z badania (z różnych przyczyn),
• Zastosowanie niewłaściwego punktu końcowego
• Stosowanie dodatkowego leczenia zaburzającego leczenie badane
• Niewystarczająca wielkość próby
• Znaczna zmienność odpowiedzi

dzy lekiem badanym i standardem, czyli zwiększą się szanse na odrzucenie hipotezy zerowej, iż badany jest gorszy od standardu.

Od próby „testowany - nie jest gorszy” do próby przewagi: kiedy porównuje się dwa zbiory wyników, to najlepiej posłużyć się takimi miarami jak średnia (dla wyników rozłożonych normalnie) i przedział ufności, jedno- lub dwustronny dla prawdopodobieństwa mniejszego niż 5%. Mówi się wtedy o dwustronnym 95% przedziale ufności. Jeśli nie

posłużono się różnicą pomiędzy średnimi, można posłużyć się - jak to ma miejsce w badaniu równoważności biologicznej - proporcjami lub średnimi geometrycznymi. Wtedy też brak różnicy pomiędzy wynikami nie będzie wyrażony wartością „0” ale „1”.

Gdy wyniki pomiędzy dwoma ramionami opisuje się różnicą, to jej położenie określa przedział ufności, najczęściej przedział 95%. Ten przedział w całości musi znajdować się na prawo od wartości minus delta ($- \Delta$) aby



Ryc. 3

Graficzne przedstawienie wyników różnych badań klinicznych. Linia pozioma oznacza średnią różnicę pomiędzy ramionami badania z 95% przedziałem ufności. Pionowe linie przerywane to wielkość określonej z góry różnicy pomiędzy standardem a badanym. Nic rów, nie równoważny. Wynik czwartego badania oznacza, że testowany nie jest gorszy od standardu, szóstego, że równoważny a piąty wynik umożliwia przejście z badania typu „testowany - nie jest gorszy” na badanie przewagi.

wykazać, że są podstawy do odrzucenia hipotezy zerowej (lek jest gorszy od standardu) i przyjęcia alternatywnej, że lek badany nie jest gorszy od standardu.

Można przejść do próby przewagi, jeśli opisany przedział ufności leży nie tylko na prawo od - A) ale także powyżej zera. Wtedy dostarcza się argumentu, świadczącego o przewadze leku badanego nad standardem. Dokładnie tak jak w opisanej powyżej próbie przewagi. Fakt, że różnica z 95% przedziałem ufności leży na prawo od zera (i nie obejmuje zera) oznacza, że z prawdopodobieństwem większym niż 95% możemy odrzucić hipotezę zerową (ryc. 3). Im dalej na prawo znajduje się średnia różnica z 95% przedziałem ufności, tym większe znaczenie kliniczne ma nowy sposób leczenia. Przy przejściu z analizy „testowany - nie jest gorszy” na analizę typu przewagi nie należy zapominać o analizie wszystkich wyników, zgodnie z zasadą intencji leczenia (ryc. 3).

Dyskusja

23 lata temu Lasagna stwierdził, że „porównanie nowego leku ze standardem jest przekonujące tylko wtedy, gdy nowy lek jest bardziej skuteczny od standardu.” I rzeczywiście, trudno będzie, zgodnie z zasadami logiki jaką kieruje się Medycyna Oparta Na Dowodach, przyjąć wyniki prób typu „testowany - nie jest gorszy” i równoważności, ponieważ pewność co do jakości standardu i czułości próby zawsze jest tylko przybliżeniem. Kłopoty z interpretacją wyników mogą się nasunąć przy badaniu leków: antydepresyjnych, przeciwbólowych, uspokajających, nasennych, przeciwnadciśnieniowych, przeciwdusznicy, przeciwhistaminowych, a także w przypadku leków stosowanych w niewydolności serca, steroidów w profilaktyce ast-

my, w zaburzeniach trawienia, przy podwyższonym - umiarkowanie - poziomie cholesterolu i cukru. W tych wszystkich przypadkach proponuje się porównanie badanego leku z placebo, ograniczając porównanie ze standardem do chorób, w których zastosowanie placebo może zagrażać zgonem, udarem, lub zawałem lub gdy nie leczona choroba prowadzi do zmian nieodwracalnych i/lub znacząco przedłuża czas choroby [17].

W 1996 roku na podstawie próby przewagi, FDA zatwierdziła tkankowy aktywator plazminogenu do leczenia niedokrwiennego udaru mózgu w ostrej fazie. Udowodniono bowiem, że zastosowanie aktywatora plazminogenu zmniejsza upośledzenie funkcji w wyniku udaru. Jednakże wielu badaczy uważało, że stosowanie aktywatora plazminogenu wiąże się z zwiększeniem ryzyka krwotoku wewnątrzmoźgowego i że szkody przewyższają korzyści. Stąd też, pomimo nakazu stosowania najlepszego uznanego sposobu leczenia, badający nowe leki w udarze odchodzili od zasady niepewności i podawali placebo. FDA godziła się na to odstępstwo pod warunkiem, że osoby zainteresowane zostaną poinformowane o możliwości zastosowania aktywatora plazminogenu. W roku 1998 Hacke i wsp. [22] donieśli, że ryzyko stosowania aktywatora plazminogenu przewyższa ewentualne korzyści.

Takie okoliczności oraz dyskusja w prasie fachowej, spowodowały, że Prezydium Światowej Organizacji Lekarzy w październiku 2001 (walne zgromadzenie zostało odłożone ze względu na wypadki z 11 września) złądziło Deklarację Helsińską wprowadzając odpowiednie zapisy (Tabela IX).

W 1996 opublikowano pracę wskazującą, że stwierdzenie skuteczności nowego leku powinno być oparte na randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym, w któ-

Tabela IX

Wyjątki zrewidowanej w 2001 Deklaracji Helsińskiej.

"Można zaakceptować badanie kontrolowane placebo nawet wtedy,
kiedy istnieje dowiedziony, standardowy sposób leczenia, jeśli:
"Profilaktyczna, diagnostyczna lub lecznicza metoda ma być zastosowana w chorobie nie zagrażającej życiu,
a chorzy otrzymujący placebo nie będą wystawieni na dodatkowe ryzyko poniesienia szkody."

rym udowodniono wyższość nowego leku w stosunku do placebo lub starego sposobu leczenia. Konieczny był dowód wyższości oparty na - jak je na zachodzie nazwano - zasadach Medycyny Opartej na Dowodach [1]. Ten rodzaj badania faworyzował wystąpienie błędu drugiego rodzaju (beta), a więc pomyłki, która zmniejszała szanse pojawienia się na rynku leku o nie udowodnionej skuteczności.

Wątpliwości przy interpretacji prób typu „testowany - nie jest gorszy” i równoważności pojawiają się z powodu zbieżności interesu sponsora (sponsor opłaca personel wykonujący próbę) z zaniechaniem dokładności badania. Intencją sponsora badania jest wykazanie, że nowy testowany lek nie jest gorszy od standardu. Testuje się hipotezę zerową, że lek jest mniej skuteczny od standardu. Przeprowadza się próbę kliniczną i jeśli jej wyniki wykazą, iż jest ona nieprawdopodobna to hipotezę zerową odrzuca się i przyjmuje alternatywną. Ale jakie wyniki wskazują na to, że H_0 jest nieprawdopodobna? Takie, które pokazują, że np. wartość ciśnienia krwi lub poziom cholesterolu, czy też liczba udarów, itp. są takie same w ramieniu standardu jak i leku testowanego. Gdyby teraz - w krańcowym ujęciu - chorzy w ogóle nie przyjmowali leku - należałoby przy uzyskaniu tych samych wyników w obu ramionach próby (zakładając teoretycznie, że naturalny przebieg choroby jest w obu ramionach taki sam) odrzucić hipotezę zerową, przyjmując alternatywną i uznać, że testowany lek nie jest gorszy od standardu. Innymi słowy, warunki badania faworyzują błąd pierwszego rodzaju, niejako „wychodzą na przeciw” intencjom sponsora. O ile w badaniu typu przewagi, sponsor i wykonawcy mają potężną motywację do poprawnego wykonania badania, ponieważ warunki badania faworyzują błąd drugiego rodzaju o tyle w próbach typu „testowany - nie jest gorszy” i równoważności tę motywację tracą.

Niezbędne są dalsze badania jak i teoretyczne symulacje i rozważania podobne do tych, jakie dla leków przeciwnadciśnieniowych przeprowadzili McAlister i Sackett [14], aby w sposób naukowy rozstrzygnąć kwestie

związane z interpretacją badań z wykorzystaniem aktywnej kontroli. Jest to niezbędne ze względu na konieczność postępu w medycynie, wprowadzanie nowych leków na rynek i - najważniejsze — bezpieczeństwo chorych.

Piśmiennictwo

1. **Buczko W., Chruściel T., Członkowski A., Janiec W., Matusalewicz W., Kuźniar J., Gumulka W. i Splawiński J.:** Podstawy standaryzacji oceny skuteczności klinicznej leków. *Gazeta lekarska* 1996; No. 3:38.
2. **Szumowski W.:** *Historia Medycyny.* Sammedia, Warszawa 1994.
3. **Garattini S.I., Garattini L.:** Pharmaceutical prescriptions in four european countries. *Lancet* 1993; 342:119.
4. **Haggard H.W.:** Devils, drugs, and doctors. William Heinemann (Medical Books) Ltd. London 1929.
5. **Bowman W.C., Rand M.:** *Textbook of Pharmacology.* Blackwell Scientific Publication. Oxford, 1980.
6. **Katzung B.G.:** *Basic and clinical pharmacology.* Lange Medical Books/Me Grow-Hill, New York, 2001.
7. **Łojewska M.:** *Filozofia nauki i metodologia badań naukowych.* Wydawnictwo Politechniki Warszawskiej, Warszawa 1986.
8. **Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. i wsp.:** Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 318:1535.
9. **Spilker B.:** *Guide to clinical trials.* Raven Press, New York, 1991.
10. **Djulgovic B., Clarke M.:** Scientific and ethical issues in equivalence trials. *JAMA* 2001; 285:1206.
11. **Djulgovic B., Lacevic M., Cantor A. i wsp.:** The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet* 2000; 356:635.
12. **Lilford R.J. i Jackson J.:** Equipose and ethics of randomization. *J.R. Soc. Med.* 1995; 88:52.
13. **Hwang I.K. i Morikawa T.:** Design issues in noninferiority/equivalence trials. *Drug Inform. J.* 1999; 33:1205.
14. **McAlister F.A. i Sackett D.L.:** Active-control equivalence trials and antihypertensive agents. *Am.J. Med.* 2001; 111:553.
15. **Laupacis A., Sackett D.L. i Roberts R.S.:** An assessment of clinically useful measures of consequences of treatment. *N. Engl. J. Med.* 1998; 318:1728.
16. **Wright J.L. i Weinstein M.C.:** Gains in life expectancy from medical interventions - standardizing data on outcomes. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339:224.
17. **Temple R. i Ellenberg S.S.:** Placebo-controlled trials and active-control trials in evaluation of new treatments. *Ann. Intern. Med.* 2000; 133:455.
18. **Tramer M.R., Reynolds D.J., Moore R.A. i wsp.:** When placebo controlled trials are essential and equivalence trials are inadequate. *Br. Med. J.* 1998; 317:875.
19. **Leber P.:** Hazards of inference: the active control investigation. *Epilepsia* 1989; 30 (Suppl. 1): 557.

20. **Lasagna L.:** Placebos and controlled trials under attack (Editorial). *Eur.J. Clin. Pharmacol.* 1979; 15:373-4.
21. **Freedman B.:** Equipoise and the ethics of clinical research. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317:141.
22. **Hacke W., Kaste M., Freschi C. i wsp.:** Randomized double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke. *Lancet* 1998; 352:1245.
23. **Ellenberg S.S., Temple R.:** Placebo - controlled trials and active control trials in the evaluation of new treatments. *Am. Intern. Med.* 2000; 133:464.

