



MEDYCYNA DYDAKTYKA WYCHOWANIE

ISSN 0137-6543

ROK XXXVIII

AKADEMIA MEDYCZNA W WARSZAWIE

NR 4/2006

Zespół redakcyjny:

prof. dr hab. **Stefan Kruś** – redaktor honorowy;
dr hab. **Jakub Gołąb** – redaktor naczelny;
mgr **Mirosława Müldner – Kurpeta** z – ca redaktora naczelnego;
mgr **Magdalena Zielonka** – korekta;
mgr **Ewa Barciszewska** – sekretarz redakcji.

Wydawca:

Akademia Medyczna w Warszawie,
Senacka Komisja ds. Informacji
Naukowej i Wydawnictw.

Adres redakcji:

Dział Organizacyjno-Prawny
ul. Żwirki i Wigury 61,
02-091 Warszawa,
tel. (22) 5720-615, (22) 5720-304
e-mail: ebarciszewska@bibl.amwaw.edu.pl;
www.amwaw.edu.pl/biuletyn

Zdjęcia:

Dział Fotomedyczny AM

Prawa autorskie zastrzeżone. Żadna część publikacji nie może być powielana bez zgody Wydawcy. Redakcja nie zwraca materiałów nie zamówionych, zastrzega sobie prawo redagowania i skracania tekstów i nie odpowiada za treść publikowanych reklam.

Skład i druk:

Oficyna Wydawnicza AM
tel. (22) 5720-327, fax (22) 5720-328
e-mail:
oficyna.wydawnicza@rektorat.amwaw.edu.pl

Spis treści

OD REDAKCJI

Ewa Barciszewska
W poszukiwaniu straconego – czasu 2

Z ŻYCIA AKADEMII MEDYCZNEJ W WARSZAWIE

OIOK na Banacha

Leszek Pączek Słowo Rektora 3

ISO 9001: 2000 dla SPCSK

Leszek Pączek Słowo Rektora 4

Ewa Marzena Pełczyńska To Wasze święto 5

I Konferencja Naukowa I WL

Marek Krawczyk Wystąpienie Dziekana 7

Leszek Pączek Słowo Rektora 10

Program I Konferencji Naukowej I WL 10

Stypendyści FNP 11

Ranking naukowy jednostek AM za rok 2005 14

MEDYCYNA

Katarzyna Kozar-Kamińska, Rafał Kamiński
Cykliny D w regulacji podziałów komórkowych 16

Iwonna Rahden-Staroń, Emilia Grosicka
Epigenetyczne mechanizmy kancerogenezy 20

NAUKA

Streszczenie pracy habilitacyjnej
Ewa Iwanicka-Grzegorek
Modyfikacja postępowania diagnostycznego i leczniczego
w przypadkach halitozy ustnej 27

Streszczenia prac doktorskich

Maciej Kostrubiec 32

Elżbieta Łastowiecka 33

Anna Pura 33

Elżbieta Lipska 34

Andrzej Malara 34

Jolanta Mazurek-Kantor 35

Hanna Orłowska 35

Piotr Suwalski 37

Joanna Kunikowska 37

Małgorzata Piaskowska 38

Konrad Słynarski 39

Andrzej Zaręba 40

Obrony prac doktorskich 41

DYDAKTYKA

Jakub Sokolnicki
Rynek zawodów medycznych (podsumowanie monitoringu
ogłoszeń) 43

WYCHOWANIE

Jerzy Rudzik
Człowiek – muzyka – ruch – medycyna. 46

Artur Ostrzyżek, Józef Kocur
Psychoedukacja a jakość życia chorych z zaburzeniami
psychicznymi 48

KOMUNIKATY 50



„W poszukiwaniu straconego czasu”

W poszukiwaniu materiałów i informacji do publikacji w „M D W” zdarza mi się nierzadko zatoczyć kółko, a nawet zaliczyć kwadraturę koła. Na przykład: przypadkowo (bo przecież nikt redakcji o tym wcześniej nie zawiadomił) dowiaduję się, że pewien wydział ma ważną sesję. Skoro wydział – dzwonię do dziekanatu. Dziekanat na to: to nie my i nie pan dziekan, ale pan profesor X. Dzwonię do profesora X. Jest bardzo uprzejmy, ale to nie on, a pani profesor Y i trochę pan dziekan. Biorę z informatora telefon pani profesor Y. Dzwonię. Odzywa się mężczyzna. Grzecznie się przedstawiam i pytam o panią prof. Y. – Nie rozumiem dlaczego pani do mnie dzwoni. Moje nazwisko Z – z wielką pretensją w głosie odpowiada (jak się okazuje) pan profesor. No to dzwonię jeszcze do pana dziekana do kliniki. – Pana profesora nie ma, ale przecież ta sesja to nie sprawa kliniki tylko dziekanatu i proszę dzwonić tam – dowiaduję się. No i kółko zamknięte, a wszyscy, którzy się kłopotu (czyli mnie) pozbyli – zadowoleni z dobrze spełnionego obowiązku.

Przykład drugi. Jeszcze bardziej zabawny. Podczas uroczystości innego wydziału, na którą (oczywiście przypadkiem) do-

stałam zaproszenie, słyszę ciekawe i na dodatek dowcipne wystąpienie. Udaje mi się zdobyć jego wydruk, no a skoro jest wydruk, to gdzieś musi być komputer, na którego dysku wystąpienie zostało zapisane. Dzwonię tu, tam i ówdzie, w końcu sukces – jest! Jest komputer, ma dysk, na nim tekst. Brakuje jednego – Internetu. No to niech pani wpadnie po dyskietkę – słyszę. Mogę wpaść, ale jestem daleko i zajmie mi to jakieś dwie godziny, tyle co przepisanie tekstu z wydruku, a nie chciałabym tracić czasu – kalkuluję na głos. To ma pani wydruk i zawraca mi pani głowę?! – oburza się rozmówczyni. Oj, leniuszek z pani, leniuszek – dodaje na koniec.

Momentami mam wrażenie, że otacza mnie swoisty Matrix. Kiedy pracowałam w świecie realnym i dzwoniłam stamtąd do różnych instytucji, w tym także do wyższych uczelni, traktowano mnie całkiem poważnie i informowano o wszystkim, co nie było ściśle tajne. Mało tego – przesyłano mi teksty, zdjęcia, nawet takie, o które nie prosiłam. Byłam przedstawicielem prasy, a więc „czwartej władzy” i miałam prawo zadawać pytania ministrom, prezesom, rektorom, dyrektorom itp. W Matriksie (czyt. Alma

Mater) jestem intruzem, natrętną muchą, która bezczelnie domaga się rzeczy niemożliwych: rozmowy, informacji, zdjęcia, elektronicznej wersji tekstu. Zdarza się, że na telefoniczną rozmowę z kierownikiem działu (nie mówiąc już o zakładzie czy klinice) czekam bezskutecznie kilka dni. Często też potem, w „realu”, czekam pod drzwiami, chociaż przychodzę na umówione spotkanie super punktualnie, co do minuty. No i wtedy mam czas na myślenie: czy mój czas w czasie pracy (opłacanym przez pracodawcę) jest moim czasem, czy czasem pracodawcy; kto czas traci, dlaczego, ile to kosztuje i kto za tym stoi; czy tylko ja mam czas, a inni się z nim nie liczą, bo mają mnóstwo czasu; czy moja strata czasu jest stratą ostateczną, czy też jakoś mogę ten czas odzyskać i w jakim czasie – w czasie pracy, czy w czasie własnym? Zapewne już starożytni Rzymianie wiedzieli, że „czas to pieniądz”. Może – w dobie reform i oszczędności wszelakich – warto i dziś, na własnym podwórku o tym pamiętać? No to kończę, bo muszę wypełnić „Miesięczną kartę ewidencji czasu pracy”, załącznik nr 1 do listy obecności.

Ewa Barciszewska



OIOK na Banacha

Z niejakim opóźnieniem – uroczystość otwarcia odbyła się bowiem 1 lutego br. – informujemy Państwa o uruchomieniu w SP CSK przy ul. Banacha Oddziału Intensywnej Opieki Kardiologicznej. Pozostaje nam oddać głos JM Rektorowi AM

Słowo Rektora

Prof. dr hab. Leszek Pączek

Szanowni Państwo!

Spotkaliśmy się dziś na otwarciu Oddziału Intensywnej Opieki Kardiologicznej I Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie. Otrzymujemy oto doskonałe narzędzie służące ratowaniu życia i zdrowia ludzkiego. Narzędzie niezwykle i pilnie potrzebne. Kardiologia jest bowiem gałęzią medycyny, która w ostatnich latach zyskuje coraz większe znaczenie – choroby serca i układu krążenia są główną przyczyną zgonów w Polsce. Zła dieta, palenie tytoniu, stres cywilizacyjny sprawiają, że oddziały intensywnej opieki kardiologicznej są niezbędne, by skutecznie ratować zagrożone życie.

Choroby serca lub zawał nie oznaczają już jednak wyroku śmierci. Kardiologia w ostatnich latach odniosła oszałamiające sukcesy. Leczenie zawałów odbywa się coraz częściej w sposób nieinwazyjny. Coraz skuteczniejsze są także nowe leki kardiologiczne. Badania ASCOT wykazały, że u osób zagrożonych zawałem o 65 proc. można zmniejszyć ryzyko ataku serca dzięki skojarzeniu dwóch środków – tzw. blokerów kanałów wapniowych oraz statyn. Za kilka lat będzie dostępna multipigułka zawierająca statyny, aspirynę, beta-blokery oraz tzw. inhibitor ACE. Coraz częściej wykonuje się także pomostowanie aortalno – wieńcowe i poszerzanie tętnic – w Polsce w ubiegłym roku leczono tak prawie 60 tys. chorych, w tym roku ten zabieg przeprowadzono u 20 tys. osób w świeżym zawałe

serca – to prawie pięciokrotnie więcej niż pięć lat temu.

W ostatnich pięciu latach trzykrotnie zwiększyła się w Polsce skuteczność ratowania chorych w ostrym zawałe serca. Teraz, dzięki nowym, wyrafinowanym technologicznie urządzeniom, kardiologowie będą mogli przewidzieć, komu w ciągu kilku lat zagraża zawał. Pierwszy taki aparat w Europie środkowej i wschodniej działa od czerwca w Wojskowym Instytucie Medycznym w Warszawie – to nowej generacji tomograf, tzw. 64-rzędowy. Coraz bardziej zaawansowane są także prace nad polskim sztucznym sercem.

Kardiologia to także spektakularne przeszczepy serca. Za rok będziemy obchodzić 20. rocznicę pierwszego polskiego przeszczepu, którego dokonał w Zabrzu obecny Minister Zdrowia, doktor honoris causa naszej Alma Mater, prof. Zbigniew Religa.

Kilka dni temu natomiast obchodziliśmy 40. rocznicę pierwszego polskiego przeszczepu – 26 stycznia 1966 roku profesorowie Tadeusz Orłowski i Jan Nielubowicz po raz pierwszy przeszczepili nerkę. Operacja odbyła się w I Klinice Chirurgii warszawskiej Akademii Medycznej.

Mamy więc wielkie i chwalebne tradycje. OIOK I Kliniki Kardiologii jest w prostej linii spadkobiercą pierwszego w Polsce OIOK, który powstał w IV Klinice Chorób Wewnętrznych w 1963 roku. Ośrodek zorganizował ówczesny kierownik kliniki, prof. Zdzisław Askanas w IV Klinice Chorób Wewnętrznych AM w momencie przeniesienia kliniki do 3. pawilonu. Następnie, z inicjatywy

prof. Askanasa, powstało w kraju w ciągu trzech lat jeszcze dziesięć podobnych ośrodków. Doświadczenia w prowadzeniu Oddziału Intensywnej Opieki Kardiologicznej, a w szczególności działalności resuscytacyjnej stały się załącznikiem powstania zespołu reanimacyjnego. Te doświadczenia zostały opracowane przez zespół asystentów kliniki pod redakcją prof. Askanasa jako pierwsza w Polsce monografia „Reanimacja kardiologiczna”, wysoko oceniana w kraju i za granicą.

Oddział Intensywnej Opieki Kardiologicznej I Wydziału Lekarskiego AM liczy obecnie 18 stanowisk monitorujących i należy do największych w Polsce. Przyjmowani są tu pacjenci ze świeżym zawałem serca, ostrą niewydolnością serca, groźnymi zaburzeniami rytmu i przewodnictwa, chorzy po nagłym zatrzymaniu krążenia, wymagający między innymi sztucznej wentylacji, pacjenci z rozwarstwieniem aorty w celu pełnej diagnostyki i przygotowania do operacji. Na oddziale hospitalizowani są również pacjenci po zabiegach kardiochirurgicznych, wymagający jeszcze intensywnej terapii kardiologicznej. Rocznie OIOK hospitalizuje ponad 200 chorych z Warszawy i całego województwa mazowieckiego. Na sali operacyjnej w OIOK wykonuje się ponad 500 implantacji stymulatorów serca, 30 kardioverterów – defibrylatorów oraz wiele zabiegów ablacji.

W ostatnim rankingu ośrodków kardiologicznych tygodnika „Wprost” ta właśnie klinika znalazła się na czwartym miejscu w Polsce. Wielki sukces już, wiele jeszcze do osiągnięcia, a po drodze – setki uratowanych istnień ludzkich. Życzę, by otwarcie Oddziału Intensywnej Opieki Kardiologicznej przyczyniło się do dalszych sukcesów Kliniki Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie.

ISO 9001:2000 dla SPCSK

20 marca w budynku Podchorążówki w Łazienkach Królewskich odbyła się uroczystość wręczenia certyfikatu potwierdzającego zgodność norm ISO 9001: 2000 dla Samodzielnego Publicznego Centralnego Szpitala Klinicznego. Po części oficjalnej, na którą złożyły się okolicznościowe przemówienia, prezentacja szpitala i wręczenie certyfikatu, z krótkim recitalem wystąpiła Krystyna Prońko. Proponujemy Państwu lekturę dwóch, zamieszczonych poniżej, wystąpień: JM Rektora AM prof. dr. hab. **Leszka Pączka** i pani dyrektor SPCSK – mgr **Ewy Marzeny Pełszyńskiej**.

Słowo Rektora

Prof. dr hab. Leszek Pączek

Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny otrzymuje dziś Certyfikat Zarządzania Jakością ISO 9001:2000. Ta długa nazwa oznacza, że szpital dołączył do elitarnego grona przedsiębiorstw i organizacji, które zapewniają najwyższą jakość swoich usług, w tym przypadku usług medycznych.

Zapewnienie najwyższej jakości tych usług jest sprawą kluczową. W naszych bowiem rękach spoczywa zdrowie osób, które zwróciły się do nas o pomoc. Nie możemy zawieść ich zaufania. Uzyskanie certyfikatu ISO pozwoli to zaufanie podtrzymać.

Oprócz tego czeka nas kolejny etap reformy polskiej służby zdrowia. Plany tej reformy, sformułowane przez ministra Zbigniewa Religę, zakładają przekonstruowanie systemu funduszy zdrowotnych – z Narodowego Funduszu Zdrowia powstaną dwa lub trzy nowe, później zostaną wprowadzone ubezpieczenia dodatkowe, a na końcu alternatywne – dla tych pacjentów, którzy dysponują dużymi środkami własnymi. Środki te zasilą szpitale dodatkowymi pieniędzmi.

W perspektywie kilku lat czeka nas więc stworzenie systemu wolnorynkowej konkurencji w służbie zdrowia – to pacjenci zdecydują, do którego szpitala trafią ich pieniądze. Ci, którzy chcą

utrzymać pozycję lidera na rynku usług medycznych, już dziś planują strategię na przyszłość.

Historia zarządzania jakością w służbie zdrowia ma prawie 100-letnią tradycję. W 1908 roku w Anglii i równocześnie w Stanach Zjednoczonych Ameryki opracowano i wdrożono ankiety dla pacjentów w rok po operacji. System doskonalił się w ciągu kolejnych lat, zaczęto wprowadzać rekomendacje kliniczne i optymalne zasady leczenia i pielęgnacji chorych. Ale systemowe podejście do zarządzania jakością w służbie zdrowia w Europie zaczęło się w latach osiemdziesiątych. Sytuacja demograficzna i ekonomiczna, przy jednoczesnym rozwoju techniki i nowych możliwości biotechnologii, spowodowała konieczność zainteresowania się problemami zarządzania służbą zdrowia. W Polsce proces ten zaczął się z 10-letnim opóźnieniem, kiedy to w 1996 roku rozpoczęto proces restrukturyzacji służby zdrowia. W tym samym roku WHO postawiła żądanie określenia i wdrożenia jasnej strategii w zakresie ciągłego doskonalenia jakości w opiece medycznej, przy uwzględnieniu kontroli kosztów.

W 1987 roku zrzeszająca 100 państw Międzynarodowa Organizacja Normalizacyjna ISO (z siedzibą w Genewie) przyjęła zbiór norm dotyczących jakości, znanych jako ISO 9000. Normy ISO



odnoszą się głównie do przedsiębiorstw produkcyjnych, ale jest to element do stałego rozwijania zarządzania jakością, albo – jak powinniśmy powiedzieć – **zarządzania przez jakość**. Wg definicji R. J. Maxwella jakość kliniczna to nie tylko skuteczność i efektywność leczenia, to także dostępność, równość, adekwatność, a także akceptacja świadczeń zdrowotnych. Określono, że na system zarządzania jakością w 92% wpływ ma zaangażowanie kadry kierowniczej jednostki. Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny może poszczycić się doskonałą kadrami. To szpital, który z wielu powodów jest uważany za lidera w swojej kategorii – największy i jeden z najlepiej zarządzanych w Polsce, hospitalizujący rocznie 55 tys. pacjentów, udzielający 220 tys. porad specjalistycznych w 27 poradniach przy szpitalnych rocznie, o najwyższym stopniu referencyjności.

W Szpitalu na Banacha, jak popularnie nazywany jest on w Warszawie, pracuje ponad 2500 osób personelu, w tym 589 lekarzy, niemal 1000 pielęgniarek, 725 osób wyższego, średniego i niższego personelu medycznego. Leczą się

tu mieszkańcy stolicy, Mazowsza, a także całej Polski. Do ich dyspozycji stoi 1177 łóżek.

Szpital może poszczycić się także osiągnięciami naukowymi i dydaktycznymi. Większość klinik bierze udział w licznych renomowanych międzynarodowych badaniach klinicznych, prowadzi własne ogólnopolskie badania oraz realizuje wiele programów badawczych w ramach grantów przyznanych przez Komitet Badań Naukowych.

Szpital kształci także studentów Akademii Medycznej i lekarzy rodzinnych, organizuje kursy z chirurgii laparoskopowej oraz kursy z podstaw chirurgii dla lekarzy specjalizujących się w tej dziedzinie.

Historia szpitala sięga 14 lipca 1975 r., kiedy na świeżo oddane do użytku oddziały trafili pierwsi chorzy. Tego też dnia przeprowadzono pierwszy zabieg operacyjny – cholecystektomię. Operował dr n. med. Andrzej Zaorski, ówczesny dyrektor szpitala, w asyście dr. med. Stanisława Świtki (obecnie profesora nauk medycznych).

Inną ważną datą w historii szpitala

był 4 grudnia 1998 roku. Tego dnia decyzją Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej pod nazwą Centralny Szpital Kliniczny został przekształcony w Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny.

Trzecią ważną datą jest 20 marca 2006 roku. Ten dzień otwiera nowy rozdział w historii szpitala – świadczy bowiem o niezwykle poważnym i nowoczesnym podejściu jego władz do nowych warunków funkcjonowania państwa i gospodarki po 1989 roku. Ten certyfikat jest jednak jednym z wielu osiągnięć szpitala w ostatnim okresie: 1 lutego został otwarty wyremontowany Oddział Intensywnej Opieki Kardiologicznej, jednostka z wielką tradycją pierwszego w Polsce Oddziału Intensywnej Opieki Kardiologicznej, powstałego w 1963 roku z inicjatywy prof. Zdzisława Askanasa. Oddział oferuje pomoc chorym w stanie zawału i ostrej niewydolności serca na najwyższym światowym poziomie. 6 marca otwarto oddane po remoncie Centralne

Laboratorium w SCSK. Wszystko to świadczy o nieustającej woli poprawiania jakości i konkurencyjności usług medycznych oferowanych przez szpital.

Tadeusz Kotarbiński zatytułował jeden z tomów swoich rozważań słowami „Opiekun spolegliwy”. Te słowa odnoszą się znakomicie do dwóch warszawskich szpitali klinicznych – Samodzielnego Publicznego Centralnego Szpitala Klinicznego i Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego im. Prof. Orłowskiego. Szpitale te tworzą awangardę szpitali warszawskich, mogących poszczycić się otrzymaniem certyfikatu ISO 9001:2000 wyznaczającego drogę, którą musi podążać każda jednostka służby zdrowia.

Proszę panią mgr Ewę Marzenę Pelszyńską, dyrektor Samodzielnego Publicznego Centralnego Szpitala Klinicznego, o przyjęcie gratulacji i podziękowań za skuteczną realizację procedury uzyskania przez szpital Certyfikatu Systemu Zarządzania Jakością ISO 9001:2000.

To Wasze święto!

Mgr Ewa Marzena Pelszyńska

Dziś szczególny moment w historii naszego akademickiego szpitala. Przyznano nam bowiem certyfikat zarządzania jakością ISO 9001. Ten moment to – w moim odczuciu – święto wszystkich naszych pracowników. I tutaj właśnie do Was, drodzy pracownicy, chciałam skierować słowa podziękowania: to Wasze ambicje, Wasze osiągnięcia w leczeniu pacjentów, Wasze osiągnięcia naukowe za procentowały dziś przyznaniem certyfikatu ISO 9001. To nie jest sukces wybranych osób – to jest sukces całego zespołu szpitala. Sukces o tyle cenny, że mierzony przede wszystkim pracą, jaką



wykonujemy na rzecz pacjentów. Bardzo serdecznie Wam za to dziękuję i gratuluje! Jestem dumna, że mogę pracować

z takim zespołem, który pomimo wielkich kłopotów finansowych – tego smutnego elementu w krajobrazie polskiej służby zdrowia

– ma takie osiągnięcia i takie wyniki. Trzeba naprawdę wielkiej determinacji, wielkiego serca do swojego zawodu, aby ciągle pokazywać ambicje, wolę rozwoju i codziennej walki o to, aby nasz szpital był najlepszy. Mam smutną świadomość, że wielu z Was poświęca swoje najlepsze siły, wiedzę i czas właśnie tutaj, w tym szpitalu, pomimo to, że zarobki w tej niełatwej pracy wręcz dramatycznie odbiegają od poziomu w podobnych placówkach w Europie zachodniej. W tym kontekście chciałam, drodzy moi, powiedzieć, że praca każdego z Was to wielki wkład w to, że dziś jesteśmy najlepszą placówką medyczną w kraju.

W popularnie zwanym „szpitalu na Banacha” rocznie hospitalizujemy blisko 55 tysięcy pacjentów. Opiekuje się nimi prawie 3 tysiące osób doskonałego personelu medycznego. W ciągu roku wykonywanych jest także ponad 12 tysięcy operacji chirurgicznych – w tym między innymi te, z których nasz szpital słynie, a mam tu na myśli transplantacje organów, skomplikowane operacje neurochirurgiczne i kardiologiczne. Na ich powodzenie wpływa nie tylko wiedza i doświadczenie naszych ludzi, ale także – i warto o tym wspomnieć – doskonale zaplecze diagnostyczne. To dlatego przyjmujemy pacjentów z całego kraju. Nasza izba przyjęć udziela pomocy około 500 osobom dziennie, rocznie zaś z naszych porad korzysta około 200 tysięcy pacjentów.

Uważam, że to miejsce, ten szpital, ten zespół ludzi i atmosfera tu panująca są niezwykle. Także dlatego, że na stałe współpracujemy z Akademią Medyczną w Warszawie, która była naszym organem założycielskim. „Akademickość” szpitala, to bardzo ważny aspekt, bo w jej naturę jest wpisany rozwój, ciągle badania, ciągle poszukiwanie coraz lepszych i skuteczniejszych metod leczenia. Tu także nabierają doświadczenia przy-

szłe autorytety branży medycznej – dziś studenci AM. To szczególnie misja, bo przecież nikt nie jest wieczny i skuteczna pomoc, skuteczna medycyna to także przekazywanie wiedzy młodszym i wspólne poszukiwanie nowych obszarów do rozwoju.

Przed nami wszystkimi jest jeszcze ogromnie dużo wyzwań. Będziemy się starać o nowe akredytacje dla naszej placówki, będziemy zabiegać o jak najlepszy wizerunek szpitala. Docelowo będziemy także walczyć o to, żeby wszyscy ci, którzy na co dzień oddają swoje siły, aby przywrócić zdrowie pacjentom, mogli żyć godnie, czyli po prostu zarabiać podobnie jak ich koleżanki i koledzy po fachu w zachodniej Europie. Chcę wierzyć, że taki moment nastąpi.

Drodzy Państwo, w 30-letniej historii naszego szpitala jest istotny element rozwoju medycyny w naszym kraju. Niezależnie bowiem od okoliczności, w jakich znajdował się nasz kraj, niezależnie od polityki – tutaj zawsze trwała walka o to, co człowiek ma najważniejszego – o zdrowie. Myślę, że zgodzą się Państwo ze mną, jeśli powiem, że praca każdej osoby w tym szpitalu jest niezwykle ważna. Praca każ-

dego naszego pracownika ma jeden cel – walkę o zdrowie naszych pacjentów. Nie ma chyba większej radości, większej satysfakcji niż ta, gdy w tej walce osiąga się sukces. To, że tę walkę przyszło nam prowadzić w trudnych warunkach finansowych, niejako „niesiemy” na barkach od lat. Tym większa chwała dla pracowników – dziękuję Wam za misję, którą spełnacie, bo nie jest to zwykła praca i typowa odpowiedzialność.

Wiele razy kierując tą placówką musiałam zmierzyć się z dramatem trudnych decyzji związanych z finansami. To jak w starym kawałeryjskim powiedzeniu: „konie nakarmić, ludziom wytłumaczyć”. Zawsze za tymi decyzjami stało jednak dobro pacjentów i dobro personelu tego szpitala. W efekcie jest to przecież współzależne. Zawsze natrafiałam na zrozumienie celów tej placówki ze strony pracowników.

Dziękuję zatem wszystkim pracownikom Centralnego Samodzielnego Szpitala Klinicznego Akademii Medycznej w Warszawie: bez Was nie byłoby dzisiaj sukcesu! Poczytuję sobie za zaszczyt pracę w tym gronie – to jest Wasze święto!



Na koniec z krótkim recitalem wystąpiła Krystyna Prońko

I Konferencja Naukowa I WL

29 marca br. w Sali Senatu AM odbyła się I Konferencja Naukowa, zorganizowana przez Kolegium Dziekańskie I Wydziału Lekarskiego. Honorowy patronat nad uroczystością przyjął JM Rektor AM, prof. dr hab. **Leszek Pączek**. Podczas konferencji zaprezentowano prace, które w 2005 r. uzyskały nagrody naukowe JM Rektora AM. Na konferencję złożyły się trzy sesje. Pierwszej, zatytułowanej „Najnowsze osiągnięcia w naukach podstawowych” przewodniczyli profesorowie: **Piotr Pruszczyk**, **Marek Jakóbsiak** i **Anna Barańczyk – Kuźma**. Druga, pod przewodnictwem prof. **Anny Kamińskiej**, **Kazimierza A. Wardyna** i **Magdaleny Durlik** nosiła tytuł „Postępy w diagnostyce i terapii w specjalnościach niezabiegowych”. Przewodniczącymi trzeciej sesji – „Współczesne metody diagnostyczne i lecznicze w specjalnościach zabiegowych” – byli profesorowie: **Ireneusz W. Krasnodębski**, **Renata Górka** i **Paweł Kamiński**. Uczestnicy konferencji otrzymali 3 punkty edukacyjne. Udział był obowiązkowy dla uczestników studiów doktoranckich I WL i zalecany doktorantom z innych wydziałów. Poniżej i na kolejnych stronach: Wystąpienie Dziekana, Słowo Rektora i wykaz prac zaprezentowanych podczas trzech sesji.



Wystąpienie Dziekana Prof. dr hab. Marek Krawczyk

Szanowni Państwo, witam Państwa niezwykle serdecznie na pierwszej, inauguracyjnej Sesji Naukowej I Wydziału Lekarskiego. Witam przede wszystkim Jego Magnificencję Rektora AM w Warszawie – prof. dr hab. n. med. **Leszka Pączka**, witam Dziekana Wydziału Kształcenia Podyplomowego – prof. dr hab. n. med. **Zbigniewa Gacionga**, serdecznie witam pracowników I Wydziału Lekarskiego, w tym uczestników studiów doktoranckich.

Jest mi niezwykle miło powitać dyrektorów szpitali klinicznych, którzy przyjęli nasze zaproszenie i przybyli na pierwszą naukową

sesję naszego wydziału. Pragnę powitać mgr **Ewę Pełszyńską** – dyrektora SP CSK, mgr **Małgorzatę Kalińską** – dyrektora Szpitala Pediatrycznego oraz dr. **Artura Tomaszewskiego** – dyrektora Szpitala Dzieciątka Jezus. Państwa udział jest dla mnie szczególnie ważny, gdyż świadczy o tym, że dawne rozbieżności zdań nad rolą szpitali klinicznych w nauce i dydaktyce minęły bez powrotu. Kierowane przez Państwa szpitale są dla nas laboratoriami dydaktycznymi i naukowymi, i dlatego Państwa udział jest tak istotny.

Dzisiejsza sesja, która – jestem przekonany – rozpocznie tradycję naukowych spotkań pracowników I Wydziału Lekarskiego, a wierzę, że i całej uczelni, tak jak Sesje Noblowskie wejdzie na stałe do kalendarza spotkań naukowych. Została ona przygotowana przez Kolegium Dziekańskie I Wydziału Lekarskiego w składzie: prof. **Anna Kamińska**, prof. **Renata Górka**, prof. **Ireneusz W. Krasnodębski**, prof. **Piotr Pruszczyk**, prof. **Marek Kulus**, prof. **Kazimierz Andrzej Wardyn** i prof. **Marek Go-**

łębiowski. Patronat nad sesją objął Jego Magnificencja – prof. **Leszek Pączek**, którego pomoc duchową odczuwaliśmy od początku powstania naszej inicjatywy.

Pozwolą Państwo, że w wielkim skrócie przypomnę dzieje naszego wydziału. Akademickie nauczanie medycyny rozpoczęło się w 1809 r. z inicjatywy czterech lekarzy: dr. **Augusta Wolffa**, **Jacka Dziarkowskiego**, **Józefa Czekańskiego** i **Franciszka Brandta** oraz asesora farmacji **Józefa Celińskiego**. Wówczas to przy Szkole Prawa Izba Edukacyjna Księstwa Warszawskiego utworzyła Wydział Akademicko-Lekarski, czyli tzw. Akademię Lekarską. Pierwszym Prezesem tej uczelni został nie kto inny jak **Stanisław Staszic**, a Dziekanem dr **Jacek Dziarkowski**. Już w pierwszym roku swego istnienia w uczelni tej studiowało 44 studentów medycyny oraz 14 farmacji, a szpitalem klinicznym był szpital Św. Rocha. W 1813 roku pierwszych 18 absolwentów ukończyło studia. W 1817 r. powstał Królewski Uniwersytet Warszawski, a Akademię Lekarską włączono w jego skład jako Wydział Lekarski. Organizacji Wydziału Lekarskiego podjął się dawny Dziekan Akademii Lekarskiej dr **Jacek Dziarkowski**.

Królewski Uniwersytet Warszawski istniał do 12 listopada 1831 r., kiedy to po upadku powstania listopadowego car Mikołaj zamknął go, a Wydział Lekarski uległ likwidacji. Różnorodne uwarunkowania, w tym także epidemiologiczne, zmusiły ówczesne władze do przywrócenia nauczania medycyny poprzez powołanie 1 października 1857 r. Akademii Medyko-Chirurgicznej, którą umieszczono w gmachu byłego Wydziału Lekarskiego. Po pięciu latach, tj. w 1862 r. Akademia przeszła jako Wydział Lekarski w skład nowo powstałej Szkoły Głównej Warszawskiej. Dziekanem tego wydziału został dr Aleksander Antoni Le Brun. Upadek powstania styczniowego przyczynił się do tego, że car Aleksander II 20 czerwca 1869 r. zlikwidował Szkołę Główną, a wraz z nią Wydział Lekarski.

Uniwersytet Warszawski odrodził się w 1917 r. W skład tego

odrodzonego uniwersytetu wszedł Wydział Lekarski z Oddziałem Farmaceutycznym. Ten ostatni w 1926 r. został przekształcony w Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Warszawskiego.

Akademickie nauczanie stomatologii rozpoczęto w 1920 r. Wówczas powstał Państwowy Instytut Dentystyczny, przekształcony w 1933 r. w Akademię Stomatologiczną. Do czasu wybuchu II wojny światowej nauczano medycyny i farmacji w ramach Uniwersytetu Warszawskiego, a stomatologii w Akademii Stomatologicznej. II wojna światowa i okupacja spowodowały, że dydaktykę w zakresie medycyny prowadzono w ramach podziemia. Przed wyzwoleniem Warszawy spod okupacji hitlerowskiej, w 1944 r. rozpoczęto nauczanie medycyny na Pradze w Szpitalu Przemienienia Pańskiego, który wtedy mieścił się przy ul. Boremlowskiej. Powstała wówczas nazwa Akademia Boremlowska.

Po wyzwoleniu Warszawy w styczniu 1945 r. rozpoczął działalność Uniwersytet Warszawski, a w nim Wydział Lekarski i Wydział Farmaceutyczny. Od 27 grudnia 1945 r. dydaktykę w zakresie stomatologii przywrócono w ramach Akademii Stomatologicznej. Uczelnia ta 1 września 1949 r. została włączona jako Oddział Stomatologiczny do Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Warszawskiego i taki układ organizacyjny pomiędzy Wydziałem Lekarskim, a Oddziałem Stomatologicznym istnieje do dnia dzisiejszego.

24 października 1949 r. Rada Ministrów wydała rozporządzenie, na mocy którego powstała Akademia Lekarska. W ciągu kilku miesięcy (3 marca 1950 r.) zmieniono nazwę tej uczelni na Akademię Medyczną. Z momentem powołania do życia II Wydziału Lekarskiego w 1975 r. zmieniono nazwę Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej na I Wydział Lekarski. Czym jest dzisiaj I Wydział Lekarski? Według danych z czerwca 2005 r. I Wydział Lekarski miał w swojej strukturze 78 jednostek – katedr, klinik i zakładów.

W załączeniu (tabela I) liczba pracowników Akademii Medycznej w Warszawie. Wynika z niej, że spośród 1140 pracowników I Wydziału Lekarskiego, 908 to nauczyciele akademicki, a tylko 232 to pracownicy nie będący nauczycielami akademickimi.

W roku akademickim 2005/2006 w I Wydziale Lekarskim było zatrudnionych 36 profesorów zwyczajnych i 29 profesorów nadzwyczajnych z tytułami naukowymi profesora. Ponadto na stanowiskach profesorów nadzwyczajnych było 23 doktorów habilitowanych i 46 doktorów habilitowanych na stanowiskach adiunktów. Całkowita liczba samodzielnych pracowników nauki w I Wydziale Lekarskim obejmowała 134 profesorów i doktorów habilitowanych.

Tabela I

	Pracownicy	Nauczyciele akademicki	Pracownicy nie będący nauczycielami akademickimi	Rezydenci
Akademia Medyczna w Warszawie	2251	1420	829	2
I Wydział Lekarski	1140	908	232	
I Wydział Lekarski	78 jednostek (katedr, klinik, zakładów)			

Tabela II

Rok	2000 – 2005
dr n. med.	261
dr hab. n. med.	49
tytuł profesora	29
stanowisko profesora zwyczajny	9
stanowisko profesora nadzwyczajnego	25

Tabela III

Rok	Liczba realizowanych grantów			
	międzynarodowych	krajowych	statutowych	prace własne
2003	0	83	73	99
2004	2	89	73	106
2005	6	90	73	125

Tabela IV

Rok	Liczba publikacji oryginalnych	Impact Factor	Liczba zorganizowanych konferencji
2003	1161	457.881	89
2004	1301	593.927	84
2005	1350	606.410	107

W roku akademickim 2005/2006 (tabela II) w I Wydziale Lekarskim było zatrudnionych 36 profesorów zwyczajnych i 29 profesorów nadzwyczajnych z tytułami naukowymi profesora. Ponadto na stanowiskach profesorów nadzwyczajnych było 23 doktorów habilitowanych i 46 doktorów habilitowanych na stanowiskach adiunktów. Całkowita liczba samodzielnych pracowników nauki w I Wydziale Lekarskim obejmowała 134 profesorów i doktorów habilitowanych. W roku akademickim 2004/2005 stopień doktora habilitowanego nauk medycznych uzyskało 7 pracowników wydziału, a tytuł profesora 12 pracowników. Liczba doktoratów

wyniosła 81, w tym 30 z wyróżnieniem. Na studiach doktoranckich w I Wydziale Lekarskim było 150 uczestników. W tabeli II przedstawiono rozwój kadry naukowej I Wydziału Lekarskiego w okresie ostatnich 5 lat. Wynika z niej, że w wydziale przybyło 49 doktorów habilitowanych i 29 profesorów. Pracownicy naukowcy w roku 2005 realizowali 6 grantów międzynarodowych, 90 krajowych, 73 statutowe i 125 prac własnych (tabela III). W 2005 roku pracownicy I Wydziału Lekarskiego opublikowali 1350 prac, których łączny Impact Factor wynosił 606.410. W tym samym okresie zorganizowano 107 konferencji i sympozjów (tabela IV).

Spośród tych 1350 prac oryginalnych na dzisiejsze spotkanie naukowe wybrano 17 tych, które otrzymały nagrody Jego Magnificencji Rektora naszej uczelni i zostały wręczone przez JM Rektora prof. Janusza Piekarczyka w czerwcu 2005 r. Zdaję sobie sprawę, że wśród bardzo dobrych prac dzisiaj prezentowanych nie będzie tych, które zostały nagrodzone przez inne ważne instytucje i osoby, w tym uzyskały nagrodę Prezesa Rady Ministrów, nagrody Polskiej Akademii Nauk i innych. Pierwsza Naukowa Konferencja I Wydziału Lekarskiego została pomyślana tak, by zaprezentować prace, które uzyskały nagrody najwyższych władz naszej uczelni. Zapewne w następnym roku, jeśli obecna konferencja zyska akceptację, program uwzględni także tamte prace. Dziękuję Państwu bardzo i zapraszam do zabrania głosu JM Rektora prof. dr hab. n. med. Leszka Pączka.

Słowo Rektora

Prof. dr hab. Leszek Pączek

Panie Dziekanie, Szanowne Panie, Szanowni Panowie, jest mi niezmiernie miło uczestniczyć w I Konferencji Naukowej I Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie.

W tym miejscu przytoczę aforizm Leonarda da Vinci: „Pragnienie wiedzy jest naturalną cechą ludzi dobrych”.

Dzisiaj uczestniczymy w tworzeniu nowej tradycji akademickiej. Z inicjatywy Dziekana, profesora Marka Krawczyka I Wydział Lekarski zorganizował I Konferencję Naukową, podczas której będą prezentowane prace, które uzyskały nagrody naukowe Jego Magnificencji Rektora profesora Janusza Piekarczyka w 2005 roku. Przedstawiane prace obejmą pełne spektrum zagadnień: nauki

podstawowe, nauki kliniczne niezabiegowe i nauki kliniczne zabiegowe. Łącznie będzie prezentowanych 17 prac.

I Wydział Lekarski ma najwyższą kategorię naukową, jego jednostki niezmiennie, od początku prowadzenia rankingu naukowego zajmują pierwsze miejsca. Warto odnotowania jest, że w rankingu Akademii Medycznej za osiągnięcia naukowe w 2005 roku na pierwszych 25 miejscach znajdują się 24 jednostki I Wydziału Lekarskiego.

Pierwsze miejsce w rankingu naukowym zajmuje Katedra Kardiologii kierowana przez profesora Grzegorza Opolskiego. Dzisiaj na ręce profesora Opolskiego składam serdeczne gratulacje całemu zespołowi kliniki i życzę dalszych wspaniałych sukcesów.

Należy również wspomnieć, że 90% grantów naukowych uczelni

realizowanych jest w jednostkach I Wydziału Lekarskiego. To świadczy o wielkiej dbałości Dziekana, profesora Marka Krawczyka i całego wydziału o rozwój badań naukowych. A to badania naukowe stanowią o prestiżu uczelni uniwersyteckiej.

Wydany w marcu 2006 roku przez Ministerstwo Edukacji i Nauki dokument: „Wstępne założenia do zmiany systemu badań naukowych i prac rozwojowych” zakłada cytując: „skoncentrowanie finansowania podmiotowego na najlepszych jednostkach naukowych, tj. należących do kategorii 1 i 2. Harmonogram przewiduje wprowadzenie nowych zasad finansowania od stycznia 2007 roku. Powołane zostanie Narodowe Centrum Badań Naukowych i Prac Rozwojowych (NCBR), należy zauważyć, że NCBR będzie promowało **programy o charakterze interdyscyplinarnym.**

Stąd tak ważna jest dzisiejsza Konferencja I Wydziału Lekarskiego. Wymiana poglądów i przedstawienie prezentowanych prac, metod badawczych i obszarów zainteresowań może zaowocować tworzeniem większych zespołów badawczych, które będą miały większą szansę rywalizować o granty naukowe w NCBR lub Unii Europejskiej. Dobra Tradycja Akademicka wy-

maga stałego rozwoju. Stagnacja jest zaprzeczeniem akademickości uczelni. Uczelnia wyższa, żeby się rozwijać, musi stale inwestować. A doświadczenia wskazują, że inwestycja w rozwój własnej kadry jest najlepszą drogą rozwoju. Poszukiwania, kwestionowanie utartych poglądów, przy jednoczesnym dążeniu do prawdy, stanowią o sile i prestiżu szkoły wyższej.

Panu Dziekanowi I Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej gratuluję nie tylko pomysłu i rozpoczęcia cyklu spotkań naukowych – gratuluję pozycji naukowej wydziału, czego świadectwem jest między innymi dzisiejsza konferencja. Wszystkim bohaterom dzisiejszej konferencji serdecznie gratuluję i jednocześnie składam życzenia dalszych sukcesów.

Program I Konferencji Naukowej I WL AM w Warszawie

Sesja I – Najnowsze osiągnięcia w naukach podstawowych

Przewodniczący: Piotr Pruszczyk, Marek Jakóbiak, Anna Barańczyk – Kuźma
– M. Ołdak^(1, 2), H. Smola⁽³⁾, M. Aumailley⁽⁴⁾, F. Rivero⁽⁴⁾, H. Pfister⁽¹⁾, S. Smola – Hess⁽¹⁾: *Regulacja integryny beta 4 przez białko E2 brodawczaka ludzkiego*; ¹Institute of Virology, University of Cologne, Niemcy, ²Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Centrum Biostruktury, ³Department of Dermatology, University of Cologne, Niemcy, ⁴Center of Molecular Medicine, University of Cologne, Niemcy.

– M. Sharifi⁽¹⁾, J. Unicki⁽¹⁾, B. Ciszek⁽¹⁾, P. Krajewski⁽²⁾: *Endoskopowa anatomia strun Willisa w zatoce strzałkowej górnej*; ¹Zakład Anatomii Prawidłowej, Centrum Biostruktury, ²Katedra i Zakład Medycyny Sądowej.

– T. Grzela^(1, 2), A. Krauze⁽³⁾, K. Grzela⁽³⁾, M. Łazarczuk⁽¹⁾, J. Niderla⁽¹⁾, R. Brawura – Biskupski – Samaha⁽¹⁾, P. Dziunycz⁽¹⁾, Ł. Milewski⁽¹⁾, G. Korczak – Kowalska⁽⁴⁾, M. Kulus⁽³⁾: *ALPS – rola apoptozy w regulacji odpowiedzi immunologicznej*; ¹Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Centrum Biostruktury, ²Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej, ³Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, ⁴Zakład Immunologii Klinicznej.

– M. Kujawa⁽¹⁾, W. Baran⁽²⁾, E. Jankowska – Steifer⁽¹⁾: *Morfometryczna ultrastrukturalna ocena komórek satelitarnych po denerwacji mięśnia płaszczkowatego u szczura*; ¹Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Centrum Biostruktury, ²Zakład Biofizyki i Fizjologii Człowieka.

– Z. Świdorski, B. Grytner – Zięcina, R. Salamatin: *Badania ultrastrukturalne nad embriogenezą Cestoda*; Zakład Biologii Ogólnej i Parazytologii.

Sesja II – Postępy w diagnostyce i terapii w specjalnościach niezabiegowych

Przewodniczący: Anna Kamińska, Kazimierz A. Wardyn, Magdalena Durlik

– M. Grabowski^(1, 2), K. J. Filipiak⁽²⁾, R. Rudowski⁽¹⁾, G. Opolski⁽²⁾: *Diagnostyka i stratyfikacja ryzyka w ostrych stanach kardiologicznych z wykorzystaniem nowoczesnych metod biochemicznych i informatycznych*; ¹Zakład Informatyki Medycznej i Telemedycyny AM w Warszawie, ²I Katedra i Klinika Kardiologii.

– A. Kuch – Wocial, P. Pruszczyk: *Badania nad wpływem czynników humoralnych na przerost lewej komory u chorych z nadciśnieniem tętniczym*; Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii.

– B. Piechowski – Józwiak: *Rola kontrolowanych warunków badania przepływu mózgowego za pomocą badania Dopplera metodą przezczaszkową z kontrastem oraz analizy gazometrii*; Klinika Neurologii.

– A. Kamińska, A. Kostera – Pruszczyk, H. Kwieciński: *Miopatie związane z gromadzeniem desminy – badania kliniczne, morfologiczne i genetyczne*; Klinika Neurologii.

– M. Durlik: *Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u biorców przeszczepu nerkowego*; Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii.

– H. Szajewska: *Probiotyki w chorobach przewodu pokarmowego*; Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci.

– M. Czarkowski⁽¹⁾, M. Mikulska⁽²⁾, M. Żebrowski⁽³⁾, A. Baran⁽²⁾: *Wpływ zmian w rozmieszczeniu krwi na dokładność oscylometrycznych aparatów do pomiaru ciśnienia tętniczego: Omron HE705CP oraz Space-Labs 90207*; ¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, ²Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, ³Zakład Fizjologii Wojskowego Instytutu Medycyny Lotniczej w Warszawie.

Sesja III – Współczesne metody diagnostyczne i lecznicze w specjalnościach zabiegowych

Przewodniczący: Ireneusz W. Krasnodębski, Renata Górską, Paweł Kamiński

– M. M. Jeleńska, J. Szmidt, K. Bojakowski, T. Grzela, M. Palester – Chlebowczyk: *Zaburzenia krzepnięcia u chorych z tętniakiem aorty*; Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej.

– P. Radziszewski, A. Borkowski: *Zastosowanie neurotoksyn w leczeniu zaburzeń czynności dolnych dróg moczowych*; Klinika Urologii.

– K. Skórzewska⁽¹⁾, S. Radowicki⁽¹⁾, J. Matuszkiewicz – Rowińska⁽²⁾, J. Przedlacki⁽²⁾: *Profil zaburzeń wydzielania hormonów traktu płciowego oraz*

metabolizmu tkanki kostnej u kobiet dializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek; ¹⁾ Klinika Endokrynologii Ginekologicznej II Katedry Położnictwa i Ginekologii, ²⁾ Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych.

– J. Wójcicka – Bentyn, K. Czajkowski, J. Siewko, M. Grymowicz, M. Bros: *Skrajne podwyższenie aktywności osoczowej fosfatazy alkalicznej u ciężarnej z cukrzycą ciężarnych – opis przypadku*; II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii.

– M. Czerniuk⁽¹⁾, R. Górską⁽¹⁾, K. J. Filipiak⁽²⁾, G. Opolski⁽²⁾; *Badania mediatorów zapalnych IL-1 i TNF-alfa u pacjentów z chorobą przyzębia i współistniejącą chorobą niedokrwinną serca*; ¹⁾ Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia, ²⁾ Klinika Kardiologii.

Stypendyści FNP

Jak pisaliśmy w lutowym wydaniu MDW, Fundacja na rzecz Nauki Polskiej ogłosiła wyniki czternastego konkursu na **stypendia dla młodych uczonych**. Wśród laureatów znaleźli się badacze związani z naszą uczelnią. W tym roku stypendia otrzymali: lek. **Zenon Huczek**, działający naukowo w I Katedrze i Klinice Kardiologii; dr **Rafał Kamiński**, który przez wiele lat pracował w Zakładzie Immunologii Centrum Biostruktury; dr **Tomasz Świtaj**, również pracujący w Zakładzie Immunologii Centrum Biostruktury oraz mg inż **Piotr Woźniak**, doktorant w Zakładzie Biofizyki. Ponadto przedłużenia stypendiów na drugi roku uzyskali: dr **Monika Ołdak** z Zakładu Histologii i Embriologii i lek. **Marcin Makowski** z Zakładu Immunologii Centrum Biostruktury.

W bieżącym wydaniu miesięcznika o swojej naukowej drodze do tego pierwszego, ogólnopolskiego sukcesu opowiadają dr **Katarzyna Kozar – Kamińska**, laureatka stypendium FNP w roku ubiegłym i dr **Rafał Kamiński** – oboje z Kliniki Niewydolności Serca i Transplantologii Instytutu Kardiologii w Warszawie, naukowci wolontariusze w Zakładzie Immunologii CB AM. Artykuł obojga autorów „Cykliny D w regulacji podziałów komórkowych” publikujemy na str. 16.

Dr Rafał Kamiński



Studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie rozpocząłem w roku 1996. W trakcie pierwszych dwóch lat zajęć miałem okazję poznać budowę i funkcjonowanie układu immu-

nologicznego człowieka. Postanowiłem wówczas dołączyć do koła immunologicznego przy Zakładzie Immunologii Centrum Biostruktury w Warszawie. Zajmowałem się badaniem interakcji leków i potencjalnym zastosowaniem ich różnych kombinacji w wielolekowej terapii przeciwnowotworowej. Wykazaliśmy wraz z zespołem, że skuteczność przeciwnowotworową niektórych chemioterapeutyków, takich jak np. doksorubicyna czy 5-aza-2'-deoksycytydyna można zwiększyć poprzez zastosowanie leczenia łączonego z zastosowaniem immunoterapii czy leków z grupy statyn. Użycie kombinacji leków pozwalało złagodzić objawy uboczne związane z leczeniem przeciwnowotworowym, a jednocześnie skutkowało większą efektywnością

przeciwnowotworową. Badania nad zastosowaniem leków hamujących metylację DNA i immunoterapii w leczeniu nowotworów eksperymentalnych pozwoliły mi obronić z wyróżnieniem w styczniu 2005 roku pracę doktorską pt.: „Immunostymulacyjne działanie 5-aza-2'-deoksycytydyny – inhibitora metylotransferaz DNA.”

Wiadomo, że u pacjentów leczonych z powodu nowotworu dochodzi czasami do pozostania pojedynczych, żywych komórek nowotworowych – tzw. „choroby resztkowej”. Bardzo często jest ona wtedy przyczyną wznowy. Jednym z mechanizmów, który leży u podstawy choroby resztkowej, jest osłabiona zdolność układu immunologicznego do rozpoznania nieprawidłowych komórek.

Wynika to między innymi ze zdolności komórek nowotworowych do usuwania ze swojej powierzchni cząsteczek, które rozpoznawane są przez układ odpornościowy jako obce. Dzieje się to często poprzez zmianę ekspresji genów w komórkach nowotworowych, np. przez metylację lub acetylację DNA.

Jednym ze sposobów przeciwdziałania tej swoistej „ucieczce” przed układem immunologicznym może być zastosowanie leków z grupy inhibitorów deacetylazy histonowej lub inhibitorów enzymów metylujących DNA. Leki tej drugiej grupy są już dopuszczone do badań klinicznych (np. 5-aza-2'-deoksytydyna). Powodują one zatrzymanie w cyklu komórkowym, indukują apoptozę oraz zwiększają immunogenność komórek nowotworowych poprzez indukcję antygenów powierzchniowych, cząsteczek kostymulujących i cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej. Leki te zwiększają również właściwości cytotoksyczne limfocytów, m.in. poprzez indukcję ligandu dla białka Fas (CD95L).

Na podstawie przytoczonych przesłanek wykorzystałem immunostymulujące właściwości 5-aza-2'-deoksytydyny w synergistycznej terapii z cytokinami o udowodnio-

nej skuteczności przeciwnowotworowej. Warte podkreślenia jest, że immunoterapia jest aktualnie leczeniem z wyboru w zaawansowanych stadiach niektórych białaczek, czerniaka i raka jasnokomórkowego nerki. W cyklu artykułów, będących tematem mojej pracy doktorskiej, wykazałem, że 5-aza-2'-deoksytydyna stosowana w małych nietoksycznych dawkach jako tzw. terapia metronomiczna, silnie wzmacnia przeciwnowotworowe działanie interleukiny-12 i TNF. Poszukiwanie takich synergizmów terapeutycznych jest obecnie jedną z ważniejszych gałęzi onkologii, pozwalającą na skuteczne leczenie nowotworów przy znacznej poprawie jakości życia pacjentów. Ma tym większe znaczenie, że tradycyjne metody chemioterapii niejednokrotnie obciążone są licznymi działaniami niepożądanymi, które mogą być powodem przerwania terapii.

Miarą wartości omawianych powyżej wyników jest fakt, że zostały one opublikowane w periodykach o międzynarodowym zasięgu, objętych *Current Contents: „Clinical Cancer Research”* i *„Oncology Reports”* (o współczynniku oddziaływania – Impact Factor – łącznej wartości 8.767).

W 2002 roku dołączyłem do ze-

społu badawczego profesor Havy Avraham w Beth Israel Deaconess Medical Center przy Szkole Medycznej Uniwersytetu Harvarda w Bostonie. Dzięki stypendium ufundowanemu przez Fundację im. T. Kościuszki mogłem spędzić w tym ośrodku dwa lata. W trakcie swojego programu zajmowałem się ustaleniem roli kinaz z rodziny c-Src w procesie transformacji komórek nabłonka gruczołowego piersi przez Her2/Neu/ErbB2 (jeden z najbardziej rozpowszechnionych oraz najgorzej rokujących onkogenów w raku piersi). W tym celu użyłem mysiego modelu myszy transgenicznnych, posiadających zwielokrotnioną ilość kopii transkryptów dla Her2/Neu w nabłonku gruczołowym piersi. Zwiększały one rozwijają guzy nowotworowe sutków w wieku 3–9 miesięcy. Wykazałem, że wbrew obserwacji z doświadczeń *in vitro* aktywność kinazowa białek Src nie jest niezbędna w procesie transformacji nowotworowej związanej z onkogenem Her2/Neu w modelu *in vivo*. Wyniki moich badań mogą się przyczynić do powstania leków stosowanych w prewencji u chorych obciążonych genetycznie lub jako składnik wielolekowej chemioterapii w nowotworach piersi.

Dr Katarzyna Kozar – Kamińska



W roku 1996 rozpoczęłam studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie. Jako członek Koła Naukowego przy Zakładzie Immunologii, w zespole prowadzonym przez pana profesora Marka Jakóbia i pod opieką profesora Jakuba Gołąba odkryłam wspaniałe środowisko naukowe, w którym przez pierwszy rok zdobywałam doświadczenie laboratoryjne i pomagałam w projektach starszym kolegom. Już rok później miałam możliwość prowadzić własne badania poświęcone biologii nowotworów, a szczególnie problemom związanym z tłumieniem i unikaniem odpowiedzi

immunologicznej w trakcie rozwoju choroby nowotworowej. We współpracy z kolegami wykazaliśmy, że niektóre leki powszechnie stosowane w praktyce klinicznej uwrażliwiają komórki nowotworowe na immunoterapię, a dzięki zastosowaniu leczenia wspomagającego układ immunologiczny można zwiększyć efektywność tradycyjnej chemioterapii. Równoczesne użycie kombinacji leków pozwala również zmniejszyć stosowane dawki i złagodzić objawy uboczne związane z leczeniem przeciwnowotworowym. Dzięki pracy naukowej w Zakładzie Immunologii w okresie wakacji miałam możliwość pojechać na dwa

stypendia do Szkoły Medycznej Uniwersytetu Bostońskiego oraz Centrum Medycznego Beth Israel Deaconess przy Szkole Medycznej Uniwersytetu Harvarda w Bostonie. Jeszcze jako studentka zostałam autorką i współautorką serii publikacji w prestiżowych czasopismach naukowych, takich jak „Journal of Biological Chemistry”, „British Journal of Cancer”, „Gastroenterology” czy „Clinical Cancer Research”.

W miesiąc po zakończeniu studiów w roku 2002 dołączyłam do zespołu badawczego pana profesora Piotra Sicińskiego w Zakładzie Biologii Nowotworów Instytutu Dana Farber przy Szkole Medycznej Uniwersytetu Harvarda. Dwuletnie stypendium pozwoliło mi zapoznać się z nowoczesnymi technikami biologii molekularnej i biologii komórek, stosowanymi w badaniach naukowych, diagnostyce i monitorowaniu leczenia pacjentów z chorobą nowotworową. Przez ten okres zajmowałam się przede wszystkim regulacją biologicznego zegara komórki.

Badania nad regulacją cyklu komórkowego oraz kontrolą podziałów komórkowych prowadzone są od wielu lat. Dotyczą one najbardziej aktualnych problemów współczesnej onkologii i hematologii, takich jak mechanizmy regulujące podziały komórek i poszukiwanie nowych cząsteczek, które mogą stać się celem dla terapii przeciwnowotworowej. Warto dodać, że badania dotyczące regulacji cyklu komórkowego zostały nagrodzone Nagrodą Nobla z dziedziny medycyny i fizjologii w roku 2001.

Wiadomo, że przyczyną chorób nowotworowych jest ucieczka od fizjologicznych mechanizmów regulacji zegara biologicznego komórki. Pomimo ogromnego postępu w leczeniu chorób rozrostowych, stanowią one wciąż jedną z głównych przyczyn zgonów. Wadą współczesnych metod

terapeutycznych stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych jest ich toksyczność. Tradycyjne metody chemioterapii i radioterapii obarczone są licznymi działaniami niepożądanymi, które mogą zmusić lekarza do przerwania terapii. Wiadomo również, że stosowane leki działają niejednokrotnie jako czynniki kancerogenne i po wielu latach mogą spowodować pojawianie się wtórnych nowotworów, opornych na standardowe leczenie. Wydaje się, że chirurgia onkologiczna również osiągnęła kres możliwości terapeutycznych. Z tych powodów wiele uwagi poświęca się obecnie zrozumieniu podstawowych procesów zachodzących w komórce nowotworowej oraz poszukiwaniu swoistych „komórkowych” celów dla terapii przeciwnowotworowej. Przykładem leków, które powstały na podstawie badań dotyczących biologii nowotworów jest wprowadzony do praktyki klinicznej Gleevec (Imatinib) – inhibitor białkowych kinaz tyrozynowych. Substancja ta blokuje przekazywanie sygnału ze zmutowanych receptorów powierzchniowych, występujących m.in. na komórkach nowotworowych. Oprócz dużej skuteczności niewątpliwą zaletą tego leku jest duża swoistość w stosunku do komórek nowotworowych, a tym samym mniej poważnych działań niepożądanych.

W trakcie swojego programu podjęłam wyzwanie ustalenia roli cyklin D w rozwoju u ssaków i kontroli proliferacji komórek. Cykliny D to białka, które działają jako swoisty łącznik pomiędzy środowiskiem zewnętrznym a jądrem komórki. Uważano, że każda komórka w organizmie potrzebuje cyklin D do tego, żeby się dzielić. Wiadomo również, że cykliny D uczestniczą w przekazywaniu sygnału do proliferacji pod wpływem większości znanych onkogenów. Wykazano, że

spotykane w nowotworach zaburzenia kontroli cyklu komórkowego dotyczą najczęściej fazy G1 i S, a więc tego etapu podziału komórki, który zależy między innymi od aktywacji cyklin D. Zwiększoną ekspresję cyklin D udokumentowano w wielu nowotworach, z których najlepiej opisany jest związek między cykliną D1 i rakiem piersi. Ponad 50% raków piersi wykazuje zwiększoną ekspresję cyklin D, a podziały tych komórek mogą być w warunkach *in vitro* zahamowane z użyciem drobnocząsteczkowego, swoistego inhibitora.

Na podstawie przesłanek z literatury naukowej uznałam za niezwykle ważne określenie roli cyklin D w kontrolowaniu podziałów komórkowych u ssaków. W tym celu stworzyłam mysz pozbawioną wszystkich trzech genów kodujących cykliny D. Dzięki temu modelowi udowodniłam, że większość komórek w organizmie ssaka nie wymaga obecności cyklin D do proliferacji. Jednocześnie są one niezbędne w procesie transformacji nowotworowej komórek. Jest to bardzo obiecujące odkrycie, które daje szansę na powstanie nowych leków swoiście niszczących komórki nowotworowe, a jednocześnie mało toksycznych dla pacjenta. Jestem przekonana, że w najbliższym czasie możemy spodziewać się powstania inhibitorów funkcji cyklin D oraz prób ich wdrożenia do praktyki klinicznej. Badania te pozwoliły mi obronić z wyróżnieniem w styczniu 2005 roku pracę doktorską pt.: „Rola cyklin D w rozwoju embrionalnym i funkcjonowaniu cyklu komórkowego.” Miarą wartości tych wyników jest również fakt, że zostały one opublikowane w najbardziej prestiżowym czasopiśmie dotyczącym nauk biologiczno-medycznych „Cell” (współczynnik oddziaływania (IF) 28, 389).

Ranking naukowy jednostek AM za rok 2005

NrKOD	Nazwa jednostki	Suma punktów	Punkty na prac.
1 1 M19	Zakład Immunologii	1 545,00	386,25
2 NZK	Samodzielna Pracownia Żywienia Klinicznego	271,50	271,50
3 2W6	Katedra i Klinika Kardiologii	2 740,00	238,26
4 1WR	I Katedra i Klinika Kardiologii	3 608,25	225,52
5 1 M24	Zakład Immunopatologii Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych.	829,50	207,38
6 1 M14	Zakład Biologii Ogólnej i Parazytologii	1 208,50	151,06
7 1 M9	Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej	2 924,00	147,68
8 1WW	Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Immunologii Klinicznej Wieku Rozwojowego	590,00	147,50
9 1WC	Katedra i Klinika Neurologii	2 792,50	146,97
10 1 M17	Zakład Transplantologii i Centralny Bank Tkanek	877,50	146,25
11 1 MF	Zakład Informatyki Medycznej i Telemedycyny	727,75	145,55
12 1W63	Klinika Neonatologii	435,75	145,25
13 1W21	Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych	1 300,50	144,50
14 1W33	Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci	1 286,75	142,97
15 1W22	Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii	1 202,50	133,61
16 1W62	Klinika Endokrynologii Ginekologicznej	390,75	130,25
17 1 M15	Katedra Zakład Histologii i Embriologii	2 661,50	129,83
18 1 MG	Zakład Immunologii Klinicznej Instytutu Transplantologii	1 160,50	128,94
19 1S14	Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia	424,50	121,29
20 1W23	Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej	1 533,75	109,55
21 1WS	Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Nadciśnienia Tętniczego	1 996,50	107,92
22 1 M20	Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej	1 061,50	106,15
23 1 M7	Katedra i Klinika Urologiczna	1 058,25	105,83
24 1S13	Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Inst. Stomatologii	506,50	101,30
25 1W61	II Klinika Położnictwa i Ginekologii	901,25	100,14
26 2WF	Katedra i Klinika Okulistyki	694,50	99,21
27 1WG	Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii	1 073,25	97,57
28 1 M11	Zakład Anatomii Patologicznej	1 742,50	96,81
29 1 M4	Katedra i Klinika Dermatologiczna	1 735,50	96,42
30 FW27	Zakład Analizy Leków	382,50	95,63
31 2W4	Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii	888,00	93,47
32 2WH	Zakład Diagnostyki Obrazowej	466,50	93,30
33 NZME	Zakład Biofizyki i Fizjologii Człowieka	815,50	93,20
34 FW24	Katedra i Zakład Chemii Organicznej	789,50	87,72
35 1WP	Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych	903,50	86,05
36 1S112	II Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej	645,00	86,00
37 2 M11	Klinika Dermatologii i Wenerologii	794,50	83,63
38 1WN	Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii	988,50	82,38
39 1W34	Klinika Pneumonologii, Chorób Alergicznych i Hematologii	887,50	80,68
40 FW14	Zakład Badania Środowiska	321,00	80,25
41 1 M6	Katedra i Klinika Rehabilitacji	396,75	79,35
42 2W1	I Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej	729,75	78,89
43 1S2	Klinika Otolaryngologii – Oddziału Stomatologii	506,25	77,88
44 1S18	Zakład Stomatologii Zachowawczej	1 230,00	74,55
45 1WT	Klinika Otolaryngologii Dziecięcej	368,25	73,65
46 1 M22	Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych	579,50	72,44
47 1W9	Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej	927,75	71,37
48 1 MB	Katedra i Zakład Medycyny Sądowej	901,00	69,31
49 2WA	Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii	811,00	67,58
50 2 M5	Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego	607,50	67,50
51 1WO	Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii	936,00	66,86
52 1WF	Katedra i Klinika Otolaryngologii	1 219,50	64,18
53 1W12	II Zakład Radiologii Klinicznej	449,25	64,18
54 1WU	Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii	981,75	61,36
55 2 M2	Katedra i Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej	627,00	59,71
56 1 M31	Zakład Higieny	354,00	59,00
57 2 M8	Zakład Epidemiologii Instytutu Medycyny Społecznej	174,50	58,17
58 1WK	Katedra i Zakład Biochemii	741,50	55,96
59 FW28	Zakład Chemii Fizycznej	824,50	54,97
60 NZI	Zakład Biologii Medycznej	273,50	54,70
61 1W44	Klinika Diabetologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych	694,50	53,42

Z życia Akademii Medycznej w Warszawie

62	1W13	Zakład Medycyny Nuklearnej	213,00	53,25
63	FW11	Katedra i Zakład Biochemii i Chemii Klinicznej	811,00	52,32
64	2W7	Klinika Neurochirurgii	153,00	51,00
65	1 M8	Katedra i Zakład Chemii Medycznej	202,50	50,63
66	1WJ	Katedra i I Klinika Psychiatryczna	908,50	50,47
67	1S111	I Klinika Chirurgii Szczykowo-Twarzowej	200,25	50,06
68	FW21	Katedra i Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej	425,00	50,00
69	1 MA	Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej	766,00	49,42
70	1 M32	Zakład Opieki Zdrowotnej	217,13	48,25
71	2 M7	Klinika Psychiatrii Wieków Rozwojowego	324,50	46,36
72	1W11	I Zakład Radiologii Klinicznej	181,50	45,38
73	FW12	Katedra i Zakład Bromatologii	260,50	43,42
74	1W51	I Klinika Położnictwa i Ginekologii	769,00	38,45
75	1 MC1	I Zakład Anestezjologii i Intensywnej Terapii	477,75	36,75
76	FW25	Katedra i Zakład Farmakognozji	357,00	35,70
77	NZE	Zakład Geriatrii Klinicznej	102,00	34,00
78	2 MD	Zakład Radiologii i Radioterapii Pediatrycznej	232,50	33,21
79	NZL	Samodzielna Pracownia Nauczania Anestezjologii i Intensywnej Terapii	97,50	32,50
80	1 M5	Katedra i Klinika Neurochirurgii	193,00	32,17
81	1W8	Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Żywności	416,25	32,02
82	1WA	Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Chorób Klatki Piersiowej	342,00	31,09
83	1 M21	Klinika Chorób Odzwierzęcych i Tropikalnych	214,50	30,64
84	1WB	Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Chorób Wątroby	491,25	30,23
85	NZC	Samodzielna Pracownia Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych	543,00	29,35
86	1 M12	Zakład Anatomii Prawidłowej	692,50	27,43
87	1S113	Zakład Chirurgii Stomatologicznej	273,75	27,38
88	2W5	III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii	159,00	26,50
89	NZH	Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej	102,75	25,69
90	2 MB	Zakład Psychologii Medycznej	229,50	25,50
91	1WM	Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii	380,00	25,33
92	1S12	Katedra Protetyki Stomatologicznej	441,75	25,24
93	FW29	Zakład Farmacji Stosowanej	244,50	24,45
94	2 M6	Klinika Kardiologii Wieków Dziecięcego i Pediatrii Ogólnej	189,75	23,72
95	2W2	II Katedra i Klinika Chirurgii	232,50	23,25
96	1WE	Katedra i Klinika Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu	347,25	23,15
97	FW3	Zakład Farmakodynamiki	184,13	23,02
98	FW22	Katedra i Zakład Chemii Leków	325,50	22,84
99	1S15	Zakład Ortodoncji	202,50	22,50
100	2 MC	Zakład Historii Medycyny i Filozofii	132,00	22,00
101	1S16	Zakład Propedeutyki i Profilaktyki Stomatologicznej	153,75	21,96
102	1 MH	Zakład Medycyny Rodzinnej	258,38	21,53
103	NZB	Zakład Zdrowia Publicznego	207,75	21,31
104	2WC	II Klinika Psychiatryczna	254,50	21,21
105	FW15	Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej	148,00	21,14
106	FW23	Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej	323,50	20,22
107	2WG	Klinika Ortopedii i Rehabilitacji	94,50	18,90
108	NZG	Zakład Dydaktyki Ginekologiczno-Położniczej	52,50	17,50
109	1S19	Zakład Radiologii Stomatologicznej i Szczykowo-Twarzowej	64,50	16,13
110	NZF	Zakład Żywności Człowieka	124,75	15,59
111	1WD	Katedra i Klinika Okulistyki	155,25	15,53
112	1 MC2	II Zakład Anestezjologii i Intensywnej Terapii	129,00	14,33
113	NZD	Samodzielna Pracownia Dydaktyki i Efektów Kształcenia	57,00	14,25
114	1WH	Katedra i Klinika Pediatrii i Endokrynologii	168,75	13,11
115	2WE	Klinika Neurologii	65,25	13,05
116	1WI	Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii	181,50	12,96
117	FW13	Katedra i Zakład Toksykologii	54,00	10,80
118	NZJ	Zakład Pielęgniarstwa Społecznego	53,25	9,68
119	1S17	Zakład Stomatologii Dziecięcej	63,75	9,11
120	NZA	Zakład Podstaw Pielęgniarstwa	29,50	7,38
121	2W3	II Katedra i Klinika Kardiochirurgii i Chirurgii Ogólnej Dzieci	36,75	7,35
122	1WR1	Klinika Kardiochirurgii	27,00	6,75
123	FW26	Katedra i Zakład Technologii Środków Leczniczych	65,50	5,46
124	2 M4	Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych Instytutu Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych	20,25	5,06
125	2F1	Zakład Rehabilitacji Oddziału Fizjoterapii	23,25	4,65
126	1W7	Klinika Chirurgii Dzieci	4,50	0,64

Cykliny D w regulacji podziałów komórkowych

dr Katarzyna Kozar – Kamińska

dr Rafał Kamiński

Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii Instytutu Kardiologii w Warszawie

Streszczenie: Cykl komórkowy u ssaków jest ściśle zaprogramowanym i regulowanym procesem, na który wpływ wywierają zarówno pozytywne, jak i negatywne czynniki wzrostowe działające w fazie G1. Aby zainicjować podział komórki i wyjście ze „stanu uspienia” (fazy G0), do jądra musi dotrzeć sygnał z receptora powierzchniowego. Przekaznikiem pomiędzy centrum komórkowym a środowiskiem zewnętrznym są cykliny D. Omówiono rolę białek regulatorowych fazy G1 podczas fizjologicznych podziałów komórek i w procesie transformacji nowotworowej.

Słowa kluczowe: cykl komórkowy, faza G1, cyklina D, cdk, nowotwór

Wstęp: Cykl komórkowy jest to precyzyjnie regulowany proces, którego głównym zadaniem jest podwojenie materiału genetycznego i jego równe rozdelenie pomiędzy komórki potomne. U ssaków cykl komórkowy został podzielony na 4 fazy: G1 (faza wzrostu i syntezy białek 1), S (faza replikacji materiału genetycznego), G2 (faza syntezy białek 2) i M (faza podziału komórki) (rycina 1). Faza G1 jest etapem, podczas którego komórka „podejmuje decyzję” o dokonaniu podziału i przejściu do fazy S lub o opuszczeniu cyklu komórkowego i przejściu do fazy spoczynkowej G0. Decyzja ta jest uzależniona od obecności w środowisku zewnętrznym czynników promujących podziały komórkowe, tzw. mitogenów oraz związków antymitogennych. Przewaga sygnałów stymulujących lub hamujących cykl warunkuje ostateczną odpowiedź komórki. Białkami, które umożliwiają komórce reagowanie na sygnały płynące ze środowiska zewnętrznego są cykliny D. Są to podjednostki regulatorowe holoenzymów, których katalitycznymi partnerami są kinazy zależne od cyklin – cdk. Dla cyklin D funkcję katalityczną pełnią kinazy białkowe cdk4 i cdk6, a w mniejszym stopniu cdk2. Obecność w środowisku zewnętrznym komórki czynników mitogennych powoduje zwiększenie stężenia cyklin D i umożliwia przejście z fazy G1 do S. Nadzorcza rola, jaką pełnią cykliny D w kontroli podziałów komórkowych sprawia, że ich zwiększoną aktywację obserwuje się w różnego typu nowotworach. Szczególnie dobrze udokumentowano związek pomiędzy zwiększonym stężeniem i aktywnością cyklin D w raku piersi. W pracy tej podsumowano rolę, jaką pełnią cykliny D w regu-

lacji fizjologicznych podziałów komórkowych oraz w procesie transformacji nowotworowej.

Cykliny D

Cykliny D, zarówno mysie, jak i ludzkie, zostały opisane na początku lat dziewięćdziesiątych przez kilka niezależnych grup badawczych. Ludzkie cykliny D odkryto poprzez komplementację komórek drożdży pozbawionych genów CLN (regulujących podziały) biblioteką cDNA, stworzoną z ludzkiej linii glioblastycznej oraz jako geny przemieszczone w okolicę locus dla parathormonu w sporadycznych guzach przytarczyc i w okolicę łańcucha ciężkiego immunoglobulin w niektórych chłoniakach i przewlekłej białaczce limfocytarnej z limfocytów B (1).

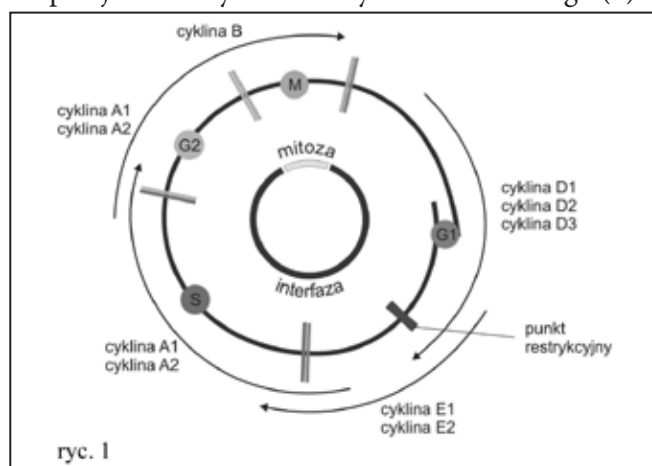
Zarówno w mysich, jak i w ludzkich komórkach opisano trzy cykliny D: cyklinę D1, D2 oraz D3. Kodowane są one przez trzy odrębne geny, których produkty białkowe występują w większości tkanek. W komórce cykliny D łączą i aktywują kinazy zależne od cyklin 4, 6 i 2 (cdk4, cdk6, cdk2). W skład aktywnego kompleksu cykliny D wchodzi także białko chaperonowe cdc37/HSP90 oraz białko p21CIP1 lub p27KIP1, które pełnią rolę stabilizującą (2).

Faza G1 cyklu komórkowego

Faza G1 jest okresem, w którym komórka reaguje na bodźce płynące ze środowiska zewnętrznego. W sprzyjających warunkach, kiedy istnieje przewaga substancji działających mitotycznie, komórka może „podjąć decyzję” o podziale i uruchomić autonomiczny program przechodząc z fazy G1 do fazy S. Stymulacja czynnikami mitogennymi jest niezbędna do momentu przekroczenia przez komórkę tzw. punktu restrykcyjnego R (rycina 1). Osiągnięcie przez komórkę punktu restrykcyjnego powoduje zmiany doprowadzające do utworzenia kompleksów replikacyjnych i nieodwracalnego rozpoczęcia syntezy DNA. Jest to etap, po przekroczeniu którego wycofanie ze środowiska mitogenów lub dodanie czynników hamujących podział nie wpływa na rozpoczętą proliferację (3).

Przejście komórki poprzez fazę G1 rozpoczyna się od pojawienia się w cytoplazmie funkcjonalnych kompleksów cykliny D. Kompleksy zostają przeniesione do jądra komórkowego, gdzie fosforylują białko supresji nowotworów retinoblastoma – pRb. W komórkach nie dzielących się białko pRb występuje w formie słabo ufosforylowanej i wiąże niezbędne do syntezy DNA czynniki transkrypcyjne rodziny E2F. Fosforylacja białka pRb w obecności aktywnych kompleksów cykliny D doprowadza do oddysocjowania wolnych czynników E2F i umożliwia ekspresję genów nie-

zbędnych w fazie S cyklu komórkowego (4). Aktywne kompleksy cykliny D-cdk4/6 powodują również (zarówno bezpośrednio, poprzez wiązanie białka p27 jak i pośrednio, poprzez indukcję genów zależnych od E2F) wzrost aktywności kompleksów cykliny E-cdk2. Aktywacja kompleksów cykliny E decyduje o przekroczeniu punktu restrykcyjnego R i nieodwracalności przejścia z fazy G1 do S cyklu komórkowego (5).



Schemat kolejnych faz cyklu komórkowego oraz działających w ich czasie kompleksów cyklin i kinaz.

Zaburzenia cyklu w komórkach nowotworowych

1. Zaburzenia fazy S/G2 i M

Zaburzenia dotyczące fazy S związane są z nieprawidłową replikacją materiału genetycznego. Kontrola poprawności syntezy nowo utworzonej nici DNA przeprowadzana jest przez kompleksy białkowe odpowiadające za naprawę kwasów nukleinowych. Najważniejsze białka, które uczestniczą w naprawie ATM, BRCA1 oraz BRCA2 zostały opisane w przypadku wielu nowotworów jako zmutowane, o nieprawidłowej aktywności lub bez aktywności (6).

Na granicy faz G1 i S znajduje się również punkt kontrolny cyklu komórkowego, związany ze szlakiem białek p53/mdm2/p19. Jest on także częstym celem dla mutacji inaktywujących lub delecji (7). Zaburzenia dotyczące fazy G2 i mitozy zostały opisane już ponad sto lat temu przez Davida Hansemanna. Zaobserwował on nietypowe figury mitotyczne występujące w dużej liczbie w preparatach pochodzących z tkanek nowotworowych. Konsekwencją nagromadzenia się takich zaburzeń są zmiany w DNA komórki, doprowadzające do niestabilności genetycznej i aneuploidii. Fizjologiczną odpowiedzią komórki na uszkodzenie jest zatrzymanie w cyklu komórkowym i próba naprawy. Z tego powodu wiele białek regulujących prawidłowe przejście przez mitozę ulega w komórkach nowotworowych mutacjom inaktywującym. Są to między innymi: białko centrosomalne Aurora A, białka wchodzące w skład kinetochoru – ZW10, ZWILCH, ROD oraz białka mitotycznego punktu kontrolnego – BUB1, BUBR1, MAD2 (8).

2. Zaburzenia dotyczące fazy G1

Niezbędnym elementem w procesie transformacji nowotworowej jest uniezależnienie się komórki od sygnałów płynących ze środowiska zewnętrznego (9). Zaburzenia kontroli cyklu komórkowego dotyczące białek regulujących fazę G1 należą do najczęstszych aberracji w komórkach nowotworowych. Zwykle dotyczą one szlaku cykliny D/cdk/pRb/INK4 (5, 10, 11). Wśród nieprawidłowości dominują: utrata funkcji białka supresji nowotworów pRb i naturalnych inhibitorów cyklu komórkowego z rodziny INK4 i CIP/KIP, zwiększone stężenie cyklin D lub E (przede wszystkim cykliny D1 i E1) oraz wzrost aktywności kinazowych partnerów cyklin (głównie cdk4 i cdk6). Zmienioną ekspresję regulatorów cyklu komórkowego udokumentowano w przypadku wielu nowotworów, część przykładów umieszczono w tabeli 1.

Tabela 1. Zaburzenia regulatorów cyklu komórkowego w różnych typach nowotworów (z uwzględnieniem mechanizmów leżących u podłoża zaburzeń). Przygotowano na podstawie: (10, 12–16).

Rodzaj nowotworu	Zaburzenie fazy G1
czerniak	<ul style="list-style-type: none"> • cdk4 (amplifikacja, mutacje aktywujące) • cdk6 (amplifikacja, translokacje) • cyklina D1 (amplifikacja, translokacje) • cyklina E1 (zwiększona ekspresja) • p16^{INK4a} (mutacje inaktywujące, delecje, metylacja) • pRb (delecje, mutacje inaktywujące, metylacja)
rak jelita grubego	<ul style="list-style-type: none"> • cyklina E1 (zwiększona ekspresja) • p16^{INK4a} (mutacje inaktywujące, delecje, metylacja) • p27^{Kip1} (przyspieszenie degradacji białka, zmniejszenie stężenia) • cdc25 (zwiększona ekspresja)
rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> • cdk4 (amplifikacja, mutacje aktywujące) • cyklina D1 (amplifikacja, translokacje) • cyklina E1 (zwiększona ekspresja) • p16^{INK4a} (mutacje inaktywujące, delecje, metylacja) • p27^{Kip1} (przyspieszenie degradacji białka) • pRb (delecje, mutacje inaktywujące, metylacja) • cdc25 (zwiększona ekspresja)

rak płuc	<ul style="list-style-type: none"> • cyklina D1 (amplifikacja, translokacje) • p16^{INK4a} (mutacje inaktywujące, delecje, metylacja) • pRb (delecje, mutacje inaktywujące, metylacja) • cdc25 (zwiększona ekspresja)
rak żołądka	<ul style="list-style-type: none"> • cyklina D1 (amplifikacja, translokacje) • cyklina D2 (zwiększona ekspresja) • cyklina E1 (zwiększona ekspresja) • p16^{INK4a} (mutacje inaktywujące, delecje, metylacja) • pRb (delecje, mutacje inaktywujące, metylacja) • cdc25 (zwiększona ekspresja)
mięsaki tkanek miękkich	<ul style="list-style-type: none"> • cdk4 (amplifikacja, mutacje) • cyklina D1 (amplifikacja, translokacje) • p16^{INK4a} (mutacje inaktywujące, delecje, metylacja) • pRb (delecje, mutacje inaktywujące, metylacja)
nowotwory gonad	<ul style="list-style-type: none"> • cdk4 (amplifikacja, mutacje) • cyklina D1 (amplifikacja, translokacje) • cyklina D2 (zwiększona ekspresja) • cyklina E1 (zwiększona ekspresja) • p16^{INK4a} (mutacje inaktywujące, delecje, metylacja) • p27^{Kip1} (przyspieszenie degradacji białka, zmniejszenie stężenia) • pRb (delecje, mutacje inaktywujące, metylacja) • cdc25 (zwiększona ekspresja)
nowotwory układu krwiotwórczego	<ul style="list-style-type: none"> • cdk6 (amplifikacja, translokacje) • cyklina D1 (amplifikacja, translokacje) • cyklina D2 (zwiększona ekspresja) • cyklina D3 (zwiększona ekspresja) • p15^{INK4b} (delecje, metylacja) • p16^{INK4a} (mutacje inaktywujące, delecje, metylacja) • p27^{Kip1} (przyspieszenie degradacji białka, zmniejszenie stężenia) • pRb (delecje, mutacje inaktywujące, metylacja) • cdc25 (zwiększona ekspresja)
nowotwory OUN	<ul style="list-style-type: none"> • cdk4 (amplifikacja, mutacje) • cdk6 (amplifikacja, translokacje) • p15^{INK4b} (delecje, metylacja) • p16^{INK4a} (mutacje inaktywujące, delecje, metylacja) • pRb (delecje, mutacje inaktywujące, metylacja)

Tabela 2. Przykłady drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz cdk w fazie badań klinicznych. Przygotowano na podstawie następującego piśmiennictwa: (11, 18).

Związek	Specyficzność	nowotwór/zaawansowanie prób klinicznych
Roskowiłtyna/ CYC202	CDK1, CD2 oraz CDK5 >> CDK4	guzy tkanek litych (faza I) rak płuc (faza II), rak piersi (faza II)
UCN-01	CDK1, CDK2, CDK4	czerniak złośliwy (faza II), białaczki (faza II), drobnokomórkowy rak płuc (faza II), chłoniaki (faza I) rak nerki (faza II), rak trzustki (faza II) rak jajnika (faza II), nowotwory przewodu pokarmowego, rak piersi, rak endometrium, rak szyjki macicy, rak prostaty, nowotwory głowy i szyi (faza I)
Flawopirydol/L86-8275/HMR 1275	CDK1, CDK2, CDK4	chłoniaki, szpiczak mnogi (faza I i II i III), białaczki (faza II), rak jajnika (faza II), rak wątroby (faza II), rak trzustki (faza I), mięsaki (faza I), rak piersi (faza I i II), czerniak złośliwy (faza II), rak głowy i szyi (faza II), rak przetyku (faza II), rak endometrium (faza II), rak żołądka (faza II), rak nerki (faza II), rak prostaty (faza II), rak płuc (faza II), mięsaki tkanek miękkich (faza II)
BMS 387032	CDK2>>CDK1>CDK4	guzy tkanek miękkich (faza I)
E7070	CDK2	rak piersi (faza II), czerniak złośliwy (faza II)

Inhibitory szlaku cyklina D/cdk/Rb/INK4 w terapii przeciwnowotworowej

Badania nad utratą właściwej regulacji fazy G1 cyklu w nowotworach doprowadziły do zidentyfikowania kandydatów dla terapii przeciwnowotworowej. Wydaje się, że przywrócenie prawidłowej kontroli punktu restrykcyjnego R ułatwi zahamowanie nadmiernej proliferacji komórek nowotworowych. Wśród dostępnych i najlepiej scharakteryzowanych substancji o działaniu regulującym są inhibitory kinaz cdk. Zdecydowana większość z nich hamuje niespecyficznie kilka kinaz. Mechanizm działania inhibitorów kinaz zależnych od

cyklin polega na zahamowaniu przejścia komórek poprzez kolejne fazy cyklu komórkowego. Związki te powodują zatrzymanie cyklu komórek w fazie G1/S i G2. Zaobserwowano również, że wywołują one apoptozę oraz indukują różnicowanie komórek nowotworowych (17).

Aktualnie 5 inhibitorów kinaz cdk jest w trakcie badań klinicznych i wymieniono je w tabeli 2.

Niedawno opublikowane badania z użyciem myszy pozbawionych genów zarówno dla cyklin D, jak i dla kinaz zależnych od cyklin D – cdk4 oraz cdk6 (19, 20) pokazują, że funkcje cyklin i kinaz zależnych od cyklin nie są do końca identyczne. Być może więc same cykliny staną się wkrótce celem dla nowych leków w terapii przeciwnowotworowej. Jednak na efekty takich prób musimy jeszcze poczekać.

Piśmiennictwo

- Kozar, K., Sicinski, P. *Cell Cycle Progression without Cyclin D-CDK4 and Cyclin D CDK6 Complexes*. Cell Cycle, 2005, 4: 388-391.
- Sherr, C. J., Roberts, J. M. *CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression*. Genes Dev, 1999, 13: 1501-1512.
- Pardee, A. B. *A restriction point for control of normal animal cell proliferation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1974, 71: 1286-1290.
- Dyson, N. *The regulation of E2F by pRB-family proteins*. Genes Dev, 1998, 12: 2245-2262.
- Sherr, C. J. *The Pezcoller lecture: cancer cell cycles revisited*. Cancer Res, 2000, 60: 3689-3695.
- Risinger, M. A., Groden, J. *Crosslinks and cross-talk: human cancer syndromes and DNA repair defects*. Cancer Cell, 2004, 6: 539-545.
- Ghobrial, I. M., Witzig, T. E., i Adjei, A. A. *Targeting apoptosis pathways in cancer therapy*. CA Cancer J Clin, 2005, 55: 178-194.
- Rajagopalan, H. i Lengauer, C. *Aneuploidy and cancer*. Nature, 2004, 432: 338-341.
- Hanahan, D. i Weinberg, R. A. *The hallmarks of cancer*. Cell, 2000, 100: 57-70.
- Weinberg, R. A. *The retinoblastoma protein and cell cycle control*. Cell, 1995, 81: 323-330.
- Malumbres, M. i Barbacid, M. *To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer*. Nat Rev Cancer, 2001, 1: 222-231.
- Ortega, S., Malumbres, M., Barbacid, M. *Cyclin D dependent kinases, INK4 inhibitors and cancer*. Biochim Biophys Acta, 2002, 1602: 73-87.
- Weinstat-Saslow, D., Merino, M. J., Manrow, R. E., Lawrence, J. A., Bluth, R. F., Wittenbel, K. D., Simpson, J. F., Page, D. L., Steeg, P. S. *Overexpression of cyclin D mRNA distinguishes invasive and in situ breast carcinomas from non-malignant lesions*. Nat Med, 1995, 1: 1257-1260.
- Teramoto, N., Pokrovskaja, K., Szekely, L., Polack, A., Yoshino, T., Akagi, T., Klein, G. *Expression of cyclin D2 and D3 in lymphoid lesions*. Int J Cancer, 1999, 81: 543-550.
- Sicinski, P., Donaher, J. L., Geng, Y., Parker, S. B., Gardner, H., Park, M. Y., Robker, R. L., Richards, J. S., McGinnis, L. K., Biggers, J. D., Eppig, J. J., Bronson, R. T., Elledge, S. J., i Weinberg, R. A. *Cyclin D2 is an FSH-responsive gene involved in gonadal cell proliferation and oncogenesis*. Nature, 1996, 384: 470-474.
- Malumbres, M., Carnero, A. *Cell cycle deregulation: a common motif in cancer*. Prog Cell Cycle Res, 2003, 5: 5-18.
- Senderowicz, A. M., Sausville, E. A. *Preclinical and clinical development of cyclin-dependent kinase modulators*. J Natl Cancer Inst, 2000, 92: 376-387.
- Benson, C., Kaye, S., Workman, P., Garrett, M., Walton, M., de Bono, J. *Clinical anticancer drug development: targeting the cyclin-dependent kinases*. Br J Cancer, 2005, 92: 7-12.
- Malumbres, M., Sotillo, R., Santamaria, D., Galan, J., Cerezo, A., Ortega, S., Dubus, P., Barbacid, M. *Mammalian cells cycle without the D-type cyclin-dependent kinases Cdk4 and Cdk6*. Cell, 2004, 118: 493-504.
- Kozar, K., Ciemerych, M. A., Rebel, V. I., Shigematsu, H., Zagozdzon, A., Sicinska, E., Geng, Y., Yu, Q., Bhattacharya, S., Bronson, R. T., Akashi, K., Sicinski, P. *Mouse development and cell proliferation in the absence of D-cyclins*. Cell, 2004, 118: 477-491.

Epigenetyczne mechanizmy kancerogenezy

Dr hab. Iwonna Rahden–Staroń,
mgr Emilia Grosicka

Katedra i Zakład Biochemii AM

Streszczenie

Genomika dostarczyła dużo danych opisujących zmiany na poziomie molekularnym, związanych z procesem nowotworowym. Mapowanie tych zmian w genomie komórki nowotworowej jest pierwszym etapem w analizie szlaków obecnych w zmienionej nowotworowo komórce. W ostatnich latach dokonął się olbrzymi postęp w wyjaśnieniu genetycznych podstaw nowotworów. Obecnie coraz większy nacisk kładzie się na poznanie roli epigenetycznych modyfikacji w etiologii nowotworów. Zmiany takie, jak metylacja DNA, wzór modyfikacji chromatyny, interferencja RNA są jednymi z wielu epigenetycznych czynników, które powodują rozregulowanie podstawowych mechanizmów kontrolnych w komórkach nowotworowych. Np. metylotransferazy DNA razem z białkami związanymi z chromatyną, jak enzymy modyfikujące histony i czynniki remodelujące chromatynę mogą modyfikować ekspresję genów i uczestniczą w powstaniu oraz utrzymaniu zmienionego stanu epigenetycznego. Nie jest on ograniczony tylko do komórek nowotworowych, ale ma związek również z wieloma rodzajami toksyczności. Metylowany DNA budzi duże zainteresowanie z diagnostycznego punktu widzenia, gdyż może być łatwo wykryty w osoczu, moczu lub płwocinie, w DNA pochodzącym ze zmian pre- i neoplastycznych. Budzi on również duże zainteresowanie z terapeutycznego punktu widzenia, gdyż wyciszone geny mogą być reaktywowane przez inhibitory metylacji DNA i/lub deacetylazy histonów.

Słowa kluczowe: kancerogeneza, zmiany epigenetyczne, metylacja DNA, kompleksy modyfikujące i remodelujące chromatynę, siRNA

1. Wstęp – Genetyczne i epigenetyczne komponenty kancerogenezy

Kancerogeneza jest procesem polegającym na przekształceniu komórek prawidłowych w komórki nowotworowe, dzielące się bez zewnętrznej kontroli i zdolne do osiedlenia się w dotychczas obcych dla siebie rejonach organizmu. Jest procesem długotrwałym i wieloetapowym, inicjowanym przez trwałe, dziedziczne zmiany (mutacje) wykrywalne w DNA lub na poziomie chromosomów. Mutacje genowe związane z transformacją nowotworową dotyczą ściśle określo-

nych genów. Są to geny, których produkty są bezpośrednio zaangażowane w kontrolę podziałów komórki (np. geny rodziny *ras*), jak również geny kodujące białka odpowiedzialne za utrzymanie integralności genomu. Ze względu na funkcje, jakie pełnią te białka, geny można podzielić na dwie grupy: (I) geny bezpośrednio kontrolujące proliferację komórki (ang. gatekeepers) i (II) geny utrzymujące integralność genomu, zwane genami mutatorowymi (ang. caretakers) (5). Zmiany w genach pierwszej grupy, do których należą protoonkogeny, geny supresorowe transformacji nowotworowej: *p53*, *Rb1* oraz geny regulujące apoptozę, np. *Bcl-2* w chłoniaku, są bezpośrednio odpowiedzialne za zmianę metabolizmu komórki z prawidłowego na nowotworowy (16). Badania roli biologicznej protoonkogenów wykazały, że kodują one białka istotne dla zachowania równowagi metabolicznej, jak tyrozynowe i serynowo-treoninowe kinazy białek, czynniki wzrostu i ich receptory powierzchniowe, białka wiążące się z DNA oraz czynniki transkrypcyjne. Ich zwiększona aktywność powoduje wzrost szybkości procesów metabolicznych. Geny supresorowe transformacji nowotworowej zaangażowane są w sprawowanie kontroli nad prawidłowym przebiegiem cyklu komórkowego. Konsekwencją mutacji i/lub utraty tych genów jest możliwość niekontrolowanych podziałów nawet wówczas, gdy komórka ma uszkodzony materiał genetyczny. Prowadzi to do zwiększenia liczby mutacji przy kolejnych podziałach i w końcu do transformacji komórki prawidłowej w nowotworową.

W warunkach fizjologicznych komórki stare lub uszkodzone usuwane są na drodze apoptozy (19). W procesie tym wiele protoonkogenów odgrywa istotną rolę. Produkt genu *Bcl-2* jest jednym z najważniejszych sygnałów przeżycia. Obniżenie jego ekspresji jest jednoznaczne ze skierowaniem komórki na drogę apoptozy (5). Niedawno grupa You wykazała, że białko BCL-2 może także stymulować mutagenzę przez swój udział w procesie zatrzymania cyklu podziałowego komórki w wyniku supresji naprawy DNA przez wycinanie błędnie sparowanych zasad (ang. mismatch-repair) (42). Drugi z najbardziej znanych protoonkogenów *c-Myc*, który stymuluje proliferację komórkową, odgrywa rolę przeciwną do roli protoonkogeny *Bcl-2*. Wydaje się, że produkt białkowy genu *Myc* daje komórce dwie drogi do wyboru: proliferację lub apoptozę. O tym, która z dróg zostanie wybrana, decydują inne docierające do niej sygnały. Jeśli przeważają sygnały przeżycia, wygrywa proliferacja i komórka dzieli się, jeśli nie – to rozpoczyna się proces programowanej śmierci (5).

Zmiany w genach grupy drugiej, odpowiedzialnych za utrzymanie integralności komórki, prowadzą

do rozwoju nowotworu, ponieważ zwiększają niestabilność genomową i ułatwiają powstanie zmian w genach grupy pierwszej. Do klasy tej należą geny odpowiedzialne za naprawę DNA. W komórkach ludzkich istnieje pięć systemów enzymatycznych naprawiających uszkodzenia DNA. Do ich prawidłowego funkcjonowania niezbędne są białka, które zatrzymują bieg cyklu komórkowego. Dają one czas potrzebny do dokonania naprawy i zapobiegają utrwaleniu się zmian w formie mutacji (5). Gdy geny tej grupy są zmutowane, łatwiej powstają mutacje w genach zaangażowanych w podziały normalnej komórki, np. w genie *hMCH2* i *hMCH1* w dziedzicznym niepolipowatym raku jelita grubego. Komórki, które mają uszkodzony system naprawy DNA, gromadzą znaczną liczbę mutacji lub uszkodzeń DNA. Równocześnie komórki wykazujące zmniejszoną zdolność do apoptozy przeżywają z licznymi uszkodzeniami, umożliwiając zajście procesu replikacji DNA i tym samym wprowadzając kolejne mutacje, co w konsekwencji może prowadzić do rozwoju nowotworu. Zmiana aktywności genu rakowego może dotyczyć zmian w poziomie ekspresji genu lub utraty właściwości biologicznych produktu tego genu. Zmiany takie mogą być konsekwencją mutacji punktowych lub rearanzacji fragmentów DNA w obrębie chromosomu.

Podział białek zaangażowanych w utrzymanie integralności genomu wyróżniający białka uczestniczące w naprawie DNA oraz białka biorące udział w apoptozie nie jest ostry. Wykazano, że podstawowe białka funkcjonujące w systemach naprawczych odgrywają istotną rolę w procesie apoptozy wówczas gdy w komórce pojawia się nadmierna liczba uszkodzeń DNA (5). Szczególne miejsce wśród genów zaangażowanych w utrzymanie integralności genomu zajmują geny kontrolujące cykl komórkowy i wejście komórki na drogę apoptozy. Mutacje tych genów pociągają za sobą wyjątkowo dramatyczne skutki. Stwierdzono, że w około 50% wszystkich poznanych nowotworów występują mutacje w genie *p53*, kodującym białko kluczowe dla kontroli cyklu komórkowego i apoptozy (16).

Powstawanie mutacji stanowi **genetyczny** komponent procesu kancerogenezy, ogólnie zaakceptowany w wyjaśnianiu procesu nowotworowego. Liczne dane doświadczalne wskazują na istnienie dodatkowych mechanizmów w procesie kancerogenezy, dziedziczonych po procesie replikacji. Nie musi to jednak oznaczać, że kancerogeny wykazują skutki swojego działania przez wiązanie się z DNA. Po pierwsze, to co dziedziczy komórka potomna, to nie tylko sekwencja nukleotydów w DNA, lecz również **epigenetyczna** informacja DNA, m. in. wzór metylacji dinukleotydu CpG. Wydaje się, że w celu

zmodyfikowania epigenetycznej informacji nie jest konieczne związanie kancerogenu z DNA. O wiele istotniejsze wydaje się wiązanie kancerogenu z białkami regulatorowymi i modyfikacja ich funkcji. Po drugie, wzrost liczby mutacji i modyfikacja informacji epigenetycznej następuje w wyniku indukcji proliferacji komórki. Zatem skutki działania wielu czynników kancerogennych mogą być kombinacją efektów obu mechanizmów, tj. genetycznego i epigenetycznego. Zazwyczaj przeważa jeden z nich, w zależności od tkanki docelowej (25).

2. Mechanizmy epigenetyczne

Historia badań zmian epigenetycznych w komórkach nowotworowych datuje się od 1983 roku (14). Istnieje wiele definicji terminu „zmiany epigenetyczne”. Ogólnie przyjęta definicja określa je jako ten rodzaj dziedzicznych zmian w ekspresji genów, którym nie towarzyszą zmiany w sekwencji DNA (33). Zmiany w stopniu metylacji DNA oraz wzory modyfikacji chromatyny, a także wyciszanie genów związane z obecnością małych interferencyjnych RNA (siRNA – ang. small interfering RNA) wydają się być najważniejszymi epigenetycznymi czynnikami prowadzącymi do nieprawidłowego działania genów w komórkach nowotworowych. Omówienie tych właśnie zagadnień jest przedmiotem poniższej pracy.

Doniesienia ostatnich lat wskazują, iż epigenetyczne czynniki odgrywają znacznie ważniejszą rolę w powstawaniu nowotworu niż sądzono do tej pory (33). Czynniki te bowiem kontrolują poziom ekspresji wielu z wymienionych wyżej genów, zarówno na poziomie transkrypcji, translacji, jak i procesów potranslacyjnych. Te właśnie zmiany ekspresji informacji genetycznej zachodzące bez zmian w sekwencji DNA opisuje epigenetyka. Natomiast pojęcia takie jak: mutageneza i genotoksyczność odnoszą się do nieodwracalnych, jakościowych i ilościowych zmian informacji genetycznej na poziomie genu i chromosomu (24). O ile informacja genetyczna jest uniwersalna we wszystkich komórkach organizmu, to epigenom kontroluje ekspresję genów w poszczególnych komórkach. Na epigenom składają się dwa podstawowe elementy: wzór metylacji DNA oraz struktura chromatyny.

2.1. Wzór metylacji DNA i wyciszanie ekspresji genów

2.1.1. Metylacja CpG jako główna przyczyna zmian epigenetycznych

Aby ocenić, w jaki sposób zmiana stopnia metylacji DNA może rzutować na właściwości komórek w czasie kancerogenezy, niezbędne jest poznanie rozmieszczenia i funkcji metylacji DNA w komórce prawidłowej. Metylacja DNA w genomie człowieka dotyczy prawie wyłącznie cytozyny w dinukleotydzie CpG. Wzór metylacji DNA komórkowego jest

dokładnie odtwarzany po syntezie DNA i przekazywany do komórek potomnych. Grupa metylowa jest kowalencyjnie wprowadzana w pozycję 5 cytozyny sąsiadującej z guaniną (CpG) w nowo syntetyzowanej nici DNA. Reakcję tę katalizuje metylotransferaza DNA 1 (DNMT1). Enzym ten jest składnikiem widełek replikacyjnych i odpowiada za kopiowanie wzoru metylacji po replikacji. Dwie pozostałe metylotransferazy DNA: DNMT3a i DNMT3b metylują DNA *de novo*, ustalając nowy wzór metylacji DNA w czasie embriogenezy (8). Należy wspomnieć także o aktywności demetylaz DNA, których udział w ustalaniu wzoru metylacji DNA jest równie istotny, co enzymów metylujących, ale jak dotąd mechanizm ich działania nie został w pełni wyjaśniony (6).

Powstająca 5-metylocytozyna stanowi 0, 75–1% wszystkich zasad DNA. Ocenia się, że około 70–80% wszystkich sekwencji CpG w DNA jest metylowanych (26). Metylowane cytozyny są rozproszone w całym genomie. Część z nich występuje szczególnie często w promotorach retrowirusów i transpozonach nagromadzonych w genomie.

Sekwencje CpG, które nie podlegają metylacji, ograniczone są do szczególnych rejonów DNA, zwanych wyspami CpG (36). Genom ludzki zawiera około 29 000 wysp CpG, co stanowi 1-2% całego genomu (39). Wyspy CpG są szczególnie liczne w obszarach promotorowych około 40% genów ssaków oraz w pierwszych egzonach genów kodujących białka. Są rejonami zawierającymi ponad 500 par zasad, w których zawartość GC jest większa niż 55%. Większość wysp CpG obecnych w genomie człowieka nie jest metylowana. Właśnie ta ich część jest związana z aktywnie transkrypcyjnymi genami, głównie genami odpowiedzialnymi za podstawowy metabolizm komórki, tzw. „housekeeping genes”. Równocześnie niektóre wyspy CpG są metylowane i ta metylacja jest powiązana z wbudowanym wzorem metylacji genów (imprintingiem) i inaktywacją genów w chromosomie X.

Brak metylacji w obrębie pewnych wysp CpG, szczególnie tych w obszarach promotorowych i w pierwszym egzonie (1–2% całego DNA) może wydawać się zaskakujący z tego choćby względu, że ich sekwencje zawierają 6, 5 razy więcej dinukleotydu CpG – doskonałego substratu do metylacji cytozyny – niż pozostałe 98% genomu (36). Wydaje się jednak, że ma to bardzo istotne uzasadnienie. 5-Metylocytozyna jest silnie mutagenna, może więc powodować powstanie mutacji typu tranzycji C: G → T: A, a tym samym doprowadzić do silnej supresji miejsc akceptorowych dla metylacji w CpG w ludzkim genomie. Jak wspomniano wcześniej, te właśnie wyspy CpG nie są metylowane w komórce prawidłowej. Z tego też powodu obszary te były sil-

nie konserwowane w czasie ewolucji. W momencie, gdyby zostały zmetylowane, nastąpiłoby stałe, dziedziczne ich transkrypcyjne wyciszenie.

2.1.2. Mechanizmy wyciszania genów przez metylację

Stopień metylacji wysp CpG w obrębie promotorów stanowi informację o aktywności transkrypcyjnej w tych *loci*. Od wielu lat wiadomo, że istnieje odwrotna zależność między stopniem metylacji w obrębie promotorów, a aktywnością transkrypcyjną odpowiedniego genu. Znane są dwa molekularne mechanizmy tłumaczące sygnał metylacji na wyciszenie genu. Według pierwszego mechanizmu metylacja specyficznych sekwencji DNA może uniemożliwiać wiązanie czynników transkrypcyjnych. Drugi mechanizm zakłada, iż zmiany pojawiające się w architekturze rdzenia nukleosomu działają jako składnik represji transkrypcji. W tym modelu nie jest wymagana obecność metylowanej cytozyny w ściśle określonym miejscu. Metylacja w pobliżu danego genu jest bowiem także wystarczająca do wyciszenia genów. Wtedy bowiem do metylowanych CpG przyłącza się białko wiążące metylowany DNA (MBD). Rodzina białek MBD u ssaków składa się z 5 grup: MeCP2, MBD1, MBD2, MBD3 i MBD4. Wszystkie białka MBD, poza MBD4, które bierze udział w naprawie DNA, przyciągają do miejsca metylacji kompleksy represora transkrypcji zawierające deacetylazę histonu (HDAC) i łączą metylację DNA z transkrypcyjnym wyciszeniem w wyniku modyfikacji chromatyny (2). Deacetylazy histonów katalizują reakcję usunięcia grup acetylowych z histonów rdzenia nukleosomu, powodując zmianę luźnej, transkrypcyjnie aktywnej chromatyny w strukturę bardziej upakowaną, która w tym momencie staje się niedostępna dla czynników transkrypcyjnych. Inne białka wiążące metylowany DNA – MBD2 i MBD3 są związane z **kompleksem remodelującym chromatynę** – NuRD (ang. nucleosome remodeling and deacetylation), który również zawiera deacetylazy histonów i bierze udział w powstawaniu nieaktywnej struktury chromatyny (35). Wykazano ponadto, że metylotransferazy także mogą przyciągać deacetylazy histonów do miejsc metylowanych.

Powyższe fakty pokazują, iż metylacja DNA powoduje supresję transkrypcji *via* deacetylację histonów. Obecnie przyjmuje się, że metylacja sekwencji CpG, stopień acetylacji histonów oraz zmiany struktury chromatyny będące jego pochodną biorą udział w epigenetycznych mechanizmach kontrolujących ekspresję genów (Rys. 1).

2.2. Epigenetyczna regulacja przez zmianę stopnia upakowania chromatyny

Jak wspomniano w p. 2.1.2 stopień acetylacji histonów oraz związana z nim struktura chromatyny

uważane są, obok metylacji DNA, za jeden z mechanizmów epigenetycznych kontrolujących ekspresję genów. Stopień upakowania chromatyny, a także rozmieszczenie nukleosomów jest zależne m.in. od modyfikacji histonów. Funkcjonują cztery główne typy potranslacyjnej modyfikacji histonów: acetylacja, metylacja, fosforylacja i ubikwitynacja (38). Różne kombinacje tych modyfikacji tworzą tzw. kod epigenetyczny, który po odczytaniu przez specyficzne domeny białkowe może prowadzić do zróżnicowanej ekspresji danego genu (22). Histony odgrywają kluczową rolę w budowie chromatyny nie tylko przez regulowanie fizycznego dostępu do DNA, ale są również nośnikami informacji epigenetycznej.

Wykazano istnienie wielu kompleksów białkowych biorących udział w regulacji transkrypcji poprzez modyfikację histonów lub zmianę struktury chromatyny. W zależności od sposobu działania zostały one podzielone na dwie grupy: (I) kompleksy kowalencyjnie modyfikujące histony w wyniku acetylacji, metylacji lub fosforylacji N-końcowej domeny histonów wystającej z rdzenia nukleosomów, zwane **kompleksami modyfikującymi chromatynę** oraz (II) **kompleksy remodelujące chromatynę** zależne od ATP, które niekowalencyjnie modyfikują i zmieniają położenie nukleosomów w chromatynie (12).

2.2.1. Kompleksy modyfikujące chromatynę

Silnie konserwowane reszty lizyny obecne w N-końcowej domenie histonów są acetylowane lub deacetylowane przez specyficzne enzymy, odpowiednio acetylotransferazę histonów (HAT) (7) i deacetylazę histonów (HDAC) (10). Do enzymów modyfikujących histony, obok wymienionych wyżej, należą również metylotransferazy (HMT), które metylują reszty lizyny oraz argininy (43). Enzymy te wraz z metylotransferazą DNA odgrywają kluczową rolę w epigenetycznej regulacji ekspresji genów. Metylacja histonów oraz obecność określonych wariantów histonów wpływa na funkcje chromatyny (31). W zależności od typu metylacji histonów, tj. od tego, który aminokwas jest zmetylowany: Liz 4, Liz 9, Liz 20 czy Arg, a także od zasięgu metylacji (np. mono-, di- lub tri-metylolizyna, symetryczna i niesymetryczna mono- i di-metylacja argininy) zależy epigenetyczna regulacja ekspresji genów (21). Istnieje pewna ogólna prawidłowość między modyfikacjami histonów, a aktywnością transkrypcyjną chromatyny. Otóż acetylacja histonów wyznacza aktywne transkrypcyjnie rejony chromatyny, podczas gdy hipoacetylowane histony są zlokalizowane w transkrypcyjnie nieaktywnych rejonach eu- lub heterochromatyny (9). Z drugiej jednak strony metylacja histonów jest markerem zarówno aktywnych, jak i nieaktywnych rejonów chromatyny. Metylacja lizyny 9 na N-końcu histonu H3 (H3-K9) jest cechą charakterystyczną „milczącego DNA” i jest rozmieszczona

w rejonach heterochromatynowych centromerów i telomerów. Jest ona również znajdowana w nieaktywnym chromosomie X oraz wyciszonych promotorach (20). W odróżnieniu od tej metylacji, metylacja lizyny 4 histonu H3 (H3-K4) oznacza aktywność i jest przede wszystkim znajdowana w promotorach aktualnie transkrybowanych genów (20). Metylacja histonów uważana była dotąd za proces nieodwracalny. Niedawno zidentyfikowano jednak specyficzną demetylazę lizyny histonów (LSD1), która działa specyficznie na mono- i dimetylolizynę w histonie H3 (H3-K4) (32).

Pozostałe modyfikacje histonów to ubikwitynacja lizyny i fosforylacja bocznych łańcuchów seryny lub treoniny. Wszystkie wymienione modyfikacje histonów prowadzą do zmiany struktury chromatyny bezpośrednio przez zmianę oddziaływań DNA – histony wewnątrz lub między nukleosomami. Jeden z modeli opisuje współdziałanie między poszczególnymi modyfikacjami histonów i oddziaływaniem białek rozpoznających zmienioną powierzchnię histonów. Białka te tłumaczą tzw. kod histonowy na sposób ekspresji genów. Ten specyficzny „kod histonowy” uważany jest za sygnał dla metylacji DNA (18).

Modyfikacje histonów, takie jak deacetylacja, metylacja i fosforylacja mogą być wymagane do zainicjowania lub utrzymania metylacji DNA przez rekrutację białek, takich jak białka wiążące metylowany DNA (MDB), a także czynników transkrypcyjnych lub represorów. To z kolei może decydować, które geny będą transkrybowane, a które wyciszone. Sugeruje się więc, że modyfikacje histonów są pierwszą zmianą w procesie wyciszania genu, podczas gdy hipermetylacja wysp CpG jest kolejnym zdarzeniem, które ustala permanentny stan wyciszenia genu.

Stopień upakowania chromatyny decyduje o dostępie czynników transkrypcyjnych do sekwencji regulatorowych w DNA, a tym samym określa aktywność transkrypcyjną genów. Zmiany w strukturze chromatyny odgrywają więc istotną rolę nie tylko w aktywacji procesu transkrypcji, ale również w wyciszaniu określonych sekwencji genowych, co ma miejsce np. w komórkach nowotworowych.

2.2.2. Kompleksy remodelujące chromatynę

Kompleksy remodelujące chromatynę są kompleksami wieloenzymatycznymi, które – podobnie jak enzymy modyfikujące histony – zmieniają właściwości nukleosomów. Zmieniają one zarówno ułożenie nukleosomów względem określonej sekwencji DNA (ang. „sliding” – ślizganie nukleosomów), jak i stopień upakowania DNA wokół rdzenia histonów poprzez zmianę oddziaływań między DNA i histonami (4). W zależności od czynnika remodelującego i remodelowanego obszaru chromatyny, nowe położenie nukleosomów może ułatwić lub utrudnić dostęp ko-

lejných czynników transkrypcyjnych (12).

Wszystkie kompleksy remodelujące chromatynę zależne od ATP zawierają podjednostkę ATP-azy, która należy do nadrodziny białek SNF2. Kompleksy te zawierają SWI2/SNF2 i grupę podobną do SWI (ISWI), a także NuRD (ang. nucleosome remodeling and deacetylation) oraz CHRAC (ang. chromatin accessibility complex) (1, 28).

2.3. Interferencja RNA

Zjawisko interferencji RNA (RNAi) jest jednym z eukariotycznych mechanizmów regulacji genów, który wycisza ekspresję specyficznych genów w odpowiedzi na dwuniciowy RNA – dsRNA (ang. double strand RNA) (34). Ogół procesów komórkowych, prowadzących ostatecznie do degradacji mRNA, określa się właśnie jako interferencję RNA. Proces ten jest indukowany przez egzogenny lub własny dsRNA i bierze w nim udział kompleks wyciszający indukowany przez RNA, tzw. RISC (ang. RNA-induced silencing complex). Z cząsteczek dsRNA powstaje krótki siRNA (ang. small interfering RNA) o długości 21-23 nukleotydów. Proces ten katalizuje enzym Dicer – dimer, w skład którego wchodzi: helikaza RNA zależna od ATP, dwie podjednostki RNazy III oraz domena białkowa wiążąca dsRNA. siRNA nie tylko wycisza geny na poziomie transkryptu (degradacja mRNA), ale również zmniejsza ekspresję białka przez wyciszenie promotorów odpowiednich genów *via* metylację *de novo*. (40). Zależności między siRNA a modyfikacjami histonów i DNA ilustruje Ryc. 1.

Powstający krótki interferujący RNA (siRNA) prowadzi, jak wspomniano, do wyciszenia docelowego mRNA. Mechanizm tego procesu oparty jest na zasadzie parowania zasad. Sekwencja siRNA jest homologiczna do docelowego mRNA: na końcu 3' każdej nici znajdują się 2-3 niesparowane nukleotydy, a na końcu 5' reszta fosforanowa. Dwuniciowe cząsteczki siRNA wiążą się do kompleksu białkowego RISC aktywując go, co prowadzi do rozpoznania i degradacji komplementarnego mRNA. Proces ten jest zależny od ATP, a degradacja mRNA jest przeprowadzana przez niezidentyfikowaną dotąd endorybonukleazę. Jedną z domen (PIWI) obecnych w białkach kompleksu RISC jest homologiczna do rybonukleazy H. Endonukleolityczne cięcie odbywa się w rejonie transkryptu komplementarnym do siRNA, w odległości ok. 10-12 nukleotydów od końca 3' siRNA.

Obecnie wiadomo, że wyższe eukarionty mają znaczącą liczbę genów kodujących RNA, który jest określany jako mikro-RNA (miRNA) (3). Zarówno miRNA, jak i egzogenny dsRNA wykazuje efekt działania na poziomie RNA: miRNA przez hamowanie translacji, zaś egzogenny dsRNA przez degradację odpowiedniego mRNA. Spowodowane jest to różnicą w stopniu komplementarności między siR-

NA, a odpowiednim mRNA. Wysoki stopień komplementarności indukuje degradację, natomiast obecność wielu nieprawidłowo sparowanych zasad prowadzi do zatrzymania translacji (11).

3. Zmiany epigenetyczne w nowotworach i terapia przeciwnowotworowa

3.1. Nieprawidłowy wzór metylacji DNA w nowotworach

Genom komórek, które uległy transformacji nowotworowej, wykazuje istotne zmiany w profilu metylacji DNA w porównaniu z komórkami normalnymi. Zmiany te można ogólnie podsumować jako hipometylację zachodzącą w całym genomie, której równocześnie towarzyszy ogniskowa hipermetylacja wysp CpG, związanych z regionami genów regulatorowych. O ile hipometylacja może wywołać wzrost ekspresji genów i jest wiązana ze zwiększoną liczbą mutacji (18), np. hipometylacja onkogenów wpływa na ich amplifikację, to zjawisko hipermetylacji, jeśli występuje wewnątrz promotora genu supresorowego transformacji nowotworowej, może doprowadzić do wyciszenia ekspresji danego genu i niekontrolowanych podziałów komórki (37). Skutki są wówczas analogiczne do skutków delekcji lub mutacji. Inaktywacja związana z hipermetylacją wpływa na prawie wszystkie procesy komórkowe, takie jak naprawa DNA (hMLH1, BRCA1, MGMT), szlaki cyklu komórkowego (p16^{INK4A}, p14^{ARF}, p15^{INK4b}) i apoptozę (DAPK, APAF-1).

Znanych jest ponad 600 genów, a wśród nich geny supresorowe transformacji nowotworowej, onkogeny, czy geny wirusów onkogennych, które są regulowane przez czynniki epigenetyczne, np. inaktywacja *p16* w czerniaku, chłoniaku i niedrobnokomórkowym raku płuca, raku sutka, prostaty, inaktywacja genów: *hMLH1* w raku jelita grubego, żołądka i endometrium, *CD44* w raku prostaty, *VHL* w raku nerki, genu E-kadheryny w raku sutka i prostaty, czy *Rb* w siatkówczaku, a także genu *ATM* w raku sutka (33, 37) i wielu innych.

Zmieniona metylacja wysp CpG, w porównaniu z komórką prawidłową, jest jednym z najbardziej znanych markerów nowotworowych i może być wykryta już we wczesnych etapach kancerogenezy. Marker ten jest wykorzystywany w diagnostyce, a także jako cel w terapii przeciwnowotworowej (13). Stwierdzono, że w raku prostaty hipermetylacja i utrata ekspresji dotyczy kilku genów: *GSTP1* jest wyciszony w ~ 90%, *RASSF1A* w ~ 63% i *RARβ2* w ~ 79% przypadków raka pierwotnego. Metylacja CpG w genie *GSTP1* jest skutecznym markerem w diagnostyce komórek raka prostaty zarówno w biopsjach, jak i płynach komórkowych (23). Również w sporadycznym raku jelita grubego wyspy

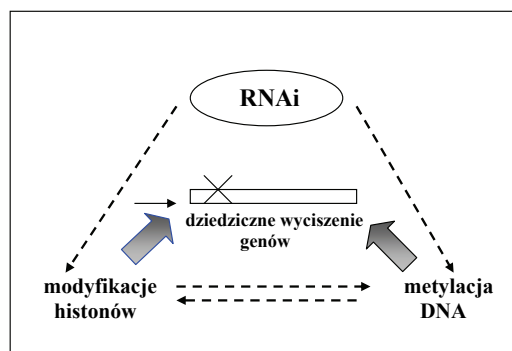
CpG obszaru promotorowego RASSF_{2A} są hipermetylowane w 89%, a w pierwotnych rakach jelita grubego w 70%, podczas gdy w niezmiętej błonie śluzowej jelita sekwencje promotorowe nie były metylowane (tumor specific methylation) (15).

Kaskada sygnałów kierujących zmianami wzoru metylacji DNA nie jest jak dotąd wyjaśniona (17). Jak wspomniano, w nowotworach człowieka wyspy CpG zlokalizowane w obszarach promotorowych określonych genów są metylowane w zmieniony sposób w porównaniu z komórką prawidłową. To może w konsekwencji prowadzić do epigenetycznego wyciszenia genów supresorowych nowotworu. Z drugiej strony wiadomo, że niektóre wyspy CpG są dobrze chronione przed takim mechanizmem wyciszającym nawet wówczas, gdy występuje duża presja na hipermetylację spowodowaną nadekspresją DNMT1 (17). Wyjaśnieniem tego zjawiska może być mechanizm zaproponowany przez grupę Cai i fa (27). Zakłada on działanie polimerazy poli (ADP-rybozy) (PARP-1) jako negatywnego regulatora metylacji DNA. Stwierdzono, że po aktywacji PARP-1 tworzy wiele polimerów ADP-rybozy, które kowalencyjnie przyłączają się do enzymu. Za pomocą tego polimeru PARP-1 przyciąga DNMT1 do kompleksu i blokuje jej aktywność katalityczną. Tak więc PARP-1 staje się pozytywnym regulatorem stabilności epigenetycznej chroniąc wyspy CpG przed nieprawidłową metylacją.

Wyciszenie hipermetylowanych genów zależy zarówno od metylacji CpG, jak i następującego potem przyciągania kompleksów deacetylujących histony (HDAC), związanego z białkami MBD (białka wiążące metylowane CpG). Optymalna reekspresja genów wyciszonych w wyniku metylacji CpG jest wykrywana po jednoczesnym zahamowaniu metylotransferaz DNA i aktywności HDAC przez specyficzne inhibitory: 2'-deoksy-5-azacytydynę (DAC) i trichostatynę A (TSA). Możliwość cofnięcia w komórkach nowotworowych metylacji DNA oraz ponownej ekspresji genów supresorowych transformacji nowotworowej wydaje się bardzo atrakcyjna z punktu widzenia zastosowania jej w leczeniu klinicznym chorób nowotworowych (26). Stwierdzono, że inhibitor metylotransferaz DNA (DNMT) – 2'-deoksy-5-azacytydyna powoduje reaktywację niektórych hipermetylowanych genów w komórkach raka jajników oraz w niektórych nowotworach krwi. Natomiast zastosowanie inhibitorów deacetylaz histonów (HDAC) samodzielnie lub razem z inhibitorami metylotransferaz DNA (DNMT) może być, obok dotychczas znanych chemoterapeutyków, nowym podejściem terapeutycznym. Ostatnio wykazano, że nowy inhibitor deacetylaz histonów – CG-1521 stabilizuje w białku p53 acetylację Liz373, wymaganą do indukcji zatrzymania cyklu podziałowego komórki oraz apoptozy (29).

Uważa się, że profil metylacji pojawiający się w komórkach nowotworowych może być uznany za szczególny rodzaj testu służącego do kontrolowania reaktywacji poszczególnych genów wyciszonych w wyniku metylacji, będących celem terapii przeciwnowotworowej. Równocześnie może on stanowić podstawę przy ustalaniu przyszłej strategii leczniczej, mającej na celu zmianę stopnia metylacji – epigenetycznej modyfikacji zachodzącej w komórkach nowotworowych (41). Interferencja RNA, jeden ze wspomnianych epigenetycznych mechanizmów funkcjonujących w komórce, jest obecnie intensywnie badana pod kątem wykorzystania w terapii przeciwnowotworowej. Z racji swojej specyficznej aktywności wyciszania genu małe dsRNA (siRNA) znajdują coraz szersze zastosowanie w terapii. Coraz częściej zastępują one konwencjonalne techniki knock-out. Liczne przykłady zastosowania siRNA w modelach nowotworowych zostały omówione w pracy Ryther i wsp. (30).

Ryc. 1.



Ryc. 1. Dziedziczne wyciszenie genów, a zależności istniejące między RNAi, modyfikacjami histonów i metylacją DNA.

Deacetylacja histonów i inne modyfikacje, szczególnie metylacja lizyny 9 w histonie H3 (H3-K9) powoduje kondensację chromatyny i blokuje inicjację transkrypcji. Modyfikacje histonów mogą również przyciągać metylotransferazę DNA i inicjować metylację cytozyny, co z kolei może powodować określone modyfikacje w obrębie histonów, prowadzące do wyciszenia genów. Interferencja RNA ma wpływ na powstanie heterochromatyny i stan wyciszenia.

Piśmiennictwo

- Allard S., Masson Jy., Côté J. *Chromatin remodeling and maintenance of genome integrity*. Biochem Biophys Acta 2004; 1677: 158–164.
- Ballestar E., Paz M. F., Valle L. et al. *Methyl – CpG binding proteins identify novel sites of epigenetic inactivation in human cancer*. EMBO J 2003; 22, 6335–45.
- Bartel D. P. *MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function*. Cell 2004; 116: 281–297.

4. Becker P. B., Horz W. *ATP – dependent nucleosome remodeling*. *Annu Rev Biochem* 2002; 71: 247–273.
5. Bernstein C., Bernstein H., Payne C. M., Garewal H. *DNA repair/pro-apoptotic dual-role proteins in five major DNA repair pathways: fail-safe protection against carcinogenesis*. *Mutat Res* 2002; 511: 145–178.
6. Bird A. *Il2 transcription unleashed by active DNA demethylation*. *Nat Immunol* 2003; 4: 208–209.
7. Carrozza M. J., Utley R. T., Workman J. L., Cote J. *The diverse functions of histone acetyltransferase complexes*. *Trends Genet* 2003; 19: 321–329.
8. Chen T., Ueda Y., Dodge J. E. et al. *Establishment and maintenance of genomic methylation patterns in mouse embryonic stem cells by Dnmt3a and Dnmt3b*. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 5594–5605.
9. De Nadal E., Zapater M., Alepuz M.Pm. et al. *The MAPK Hog1 recruits Rpd3 histone deacetylase to activate osmoresponsive genes*. *Nature* 2004; 427: 370–374.
10. De Ruijter A. T., Van Gennip A. H., Caron H. N. et al. *Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family*. *Biochem J* 2003; 370: 737–749.
11. Doench J., Petersen C., Sharp P. A. *siRNAs can function as miRNAs*. *Genes Dev* 2003; 17: 438–442.
12. Ehrenhofer-Murray A. E. *Chromatin dynamics at DNA replication, transcription and repair*. *Eur J Biochem* 2004; 271: 2335–2349.
13. Esteller M., Herman J. G. *Cancer as an epigenetic disease: DNA methylation and chromatin alterations in human tumors*. *J Pathol* 2002; 196, 1–7.
14. Feinberg A. P., Tycko B. *The history of cancer epigenetics*. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 143–153.
15. Hesson L. B., Wilson R., Morton D. et al. *CpG islands promoter hypermethylation of a novel Ras-effector gene RASSF1A is an early event in colon carcinogenesis and correlates inversely with K-ras mutations*. *Oncogene* 2005; 24, 3987–94.
16. Hussain S. P., Harris C. C. *Molecular epidemiology of human cancer: contribution of mutation spectra studies of tumor suppressor genes*. *Cancer Res* 1998; 58: 4023–4037.
17. Jaenisch R., Bird A. *Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals*. *Nat Genet* 2003; 33: 245–254.
18. Jenuwein T., Allis C. D. *Translating the histone code*. *Science* 2001; 293: 1047–1080.
19. Kiechle F. L., Zhang X. *Apoptosis: biochemical aspect and clinical implications*. *Clin Chim Acta* 2002; 326: 27–45.
20. Lachner M., Jenuwein T. *The many faces of histone lysine methylation*. *Curr Opin Cell Biol* 2002; 14: 286–298.
21. Lachner M., O'sullivan R. J., Jenuwein T. *An epigenetic road map for histone lysine methylation*. *J Cell Sci* 2003; 116: 2117–2124.
22. Lacoste N., Cote J. *The epigenetic code of histone*. *Med Sci (Paris)* 2003; 19: 955–959.
23. Lodygin D., Epanchinstev A., Messen A. et al. *Functional epigenomics identifies genes frequently silenced in prostate cancer*. *Cancer Res* 2005; 65, 4218–27.
24. Moggs J. G., Goodman J., Trosko J. E., Roberts R.A. *Epigenetics and cancer: implications for drug discovery and safety assessment*. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 196: 422–430.
25. Muyrers-Chen I., Paro R. *Epigenetics: unforeseen regulators in cancer*. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1552, 15–26.
26. Nephew K. P., Huang T. H. *Epigenetic gene silencing in cancer initiation and progression*. *Cancer Lett* 2003; 190: 125–133.
27. Reale A., Matteis G., Galleazzi G. et al. *Modulation of DNMT1 activity by ADP – ribose polymers*. *Oncogene* 2005; 24: 13–19.
28. Roberts C. W., Orkin S. H. *The SWI/SNF complex-chromatin and cancer*. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 133–142.
29. Roy S., Packman K., Jeffrey R., Tenniswood M. *Histone deacetylase inhibitors differentially stabilize acetylated p53 and induce cell cycle arrest or apoptosis in prostate cancer cells*. *Cell Death Different* 2005; 12, 482–491.
30. Ryther R. C., Flynt A. S., Phillipps J. A. 3rd, Patton J. G. *siRNA therapeutics: big potential from small RNAs*. *Gene Ther* 2005; 12: 5–11.
31. Sarma K., Reinberg D. *Histone variants meet their match*. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6, 139–149.
32. Shi Y., Lan F., Matson C. et al. *Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1*. *Cell* 2004; 119, 941–6.
33. Sugimura T., Ushijima T. *Genetic and epigenetic alterations in carcinogenesis*. *Mutat Res* 2000; 462: 235–246.
34. Szweykowska-Kulińska Z., Jarmołowski A., Figlerowicz M. *RNA interference and its role in the regulation of eucaryotic gene expression*. *Acta Biochim Polon* 2003; 50, 217–29.
35. Szyf M. *Targeting DNA methylation in cancer*. *Ageing Res Rev* 2003; 2: 299–328.
36. Takai D., Jones P. A. *Comprehensive analysis of CpG islands in human chromosome 21 and 22*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 3740–3745.
37. Tycko B. *Epigenetic gene silencing in cancer*. *J Clin Invest* 2000; 105, 401–7.
38. Vaquero A., Loyola A., Reinberg D. *The constantly changing face of chromatin?* *Sci Aging Knowledge Environ* 2003; 14: RE4.
39. Venter J. C., Adams M. D., Myers E. W. et al. *The sequence of human genome*. *Science* 2001; 291: 1304–1351.
40. Wadhawa R., Kaul S. C., Miyagishi M., Taira K. *Know-how of RNA interference and its applications in research and therapy*. *Mutat Res* 2004; 567, 71–84.
41. Worm J., Guldborg P. *DNA methylation: an epigenetic pathway to cancer and a promising target for anticancer therapy*. *J Oral Pathol Med*. 2002; 31, 443–9.
42. Youn C. K., Cho H. J., Kim M. H. et al. *Bcl-2 expression suppresses mismatch repair activity through inhibition of E2F transcriptional activity*. *Nat Cell Biol* 2005; 7: 137–147.
43. Zhang Y., Reinberg D. *Transcription regulation by histone methylation: interplay between different covalent modifications of the core histone tails*. *Genes Dev* 2001; 15, 2343–2360.

Streszczenie pracy habilitacyjnej

Modyfikacja postępowania diagnostycznego i leczniczego w przypadkach halitozy ustnej

Dr Ewa Iwanicka – Grzegorek
Zakład Stomatologii Zachowawczej AM



Pomimo znacznego postępu w diagnostyce i leczeniu chorób jamy ustnej, wiele zagadnień z dziedziny stomatologii nie zostało jeszcze zbadanych i wyjaśnionych. Jednym z nich jest problem *fetor ex ore*. Przez długie lata w wielu krajach, także w Polsce, dolegliwość ta nie była rejestrowana ani klasyfikowana w taki sposób, jak próchnica czy inne patologie jamy ustnej. Tymczasem przykry zapach z ust wiążący się z intymnymi sferami ludzkiego życia może powodować poważne problemy natury psychologicznej oraz upośledzać kontakty społeczne. W ostatnich latach notuje się wśród pacjentów i lekarzy z krajów wysoko rozwiniętych coraz większe zainteresowanie halitozą, która jest patologią dotyczącą ludzi w każdym wieku i najczęściej z ogólnie dobrym stanem zdrowia. Jednakże dotychczas przeprowadzono niewiele wiarygodnych badań epidemiologicznych, mogących być źródłem informacji o zasięgu problemu halitozy w poszczególnych regionach czy państwach. Z danych oceniających przyczyny, dla których pacjenci zgłaszają się do lekarza dentystry w USA wynika, że halitoza jest główną dolegliwością co najmniej sześciu pacjentów zgłaszających się w ciągu tygodnia do blisko połowy praktykujących dentystry. Analiza ekonomiczna rynku amerykańskiego wykazała, że społeczeństwo wydaje rocznie 1, 8 mln dolarów na wszelkiego rodzaju środki odświeżające jamę ustną, na przykład płukanki, dezodoranty do ust czy gumy do żucia. Dane te upoważniają do stwierdzenia, że halitoza stanowi poważny problem społeczny. W związku z brakiem naukowych informacji do-

tyczących występowania halitozy w Polsce postanowiono przeprowadzić badanie kliniczne i ankietowe. Jest to pionierskie badanie przeprowadzone na dużej grupie osób z wykorzystaniem standaryzowanych metod badawczych. Celem niniejszej pracy była ocena częstości występowania halitozy w wybranej populacji oraz ustalenie zależności między występowaniem halitozy a przytaczanymi w piśmiennictwie czynnikami ryzyka. Równocześnie postanowiono ustalić, czy istnieją inne potencjalne czynniki ryzyka tej choroby. W trakcie badań dokonano także oceny diagnostycznej przydatności metody ninhydrynowej badania śliny u chorych na halitozę ustną. Ponadto przeprowadzono długoterminowe obserwacje efektów leczenia z użyciem dotychczas stosowanych preparatów, a także probiotyków, mogących stać się nowymi preparatami leczniczymi stosowanymi u chorych na halitozę.

Badanie wstępne oceniające występowanie halitozy ustnej objęło 387 pacjentów, spośród których ostatecznie do badań zakwalifikowano 329 osób w wieku od 18 do 62 roku życia. Przed rozpoczęciem badań klinicznych przeprowadzono pilotażowe badania chemiczne śliny w kierunku niskocząsteczkowych związków aminowych metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) oraz metodą ninhydrynową. Próby oznaczenia kadaweryny i putrescyny w próbkach śliny osób z halitozą i osób zdrowych, wybranych losowo spośród biorących udział w badaniach, wykonano zestawem do HPLC firmy Knauer z detektorem fluorescencyjnym firmy Shimadzu. Do oceny ilościowej zawartości amin w odbiałczonej ślinie metodą ninhydrynową w trakcie badania pilotażowego wykorzystywano spektrofotometr Marcel s330 firmy Marcel. Na podstawie wyników badania pilotażowego zdecydowano zastosować do oznaczania niskocząsteczkowych związków aminowych w ślinie spoczynkowej osób z grup testowych i kontrolnej metodę ninhydrynową. Oznaczenia wykonano aparatem Specol firmy Carl Zeiss Jena.

Przed rozpoczęciem badania klinicznego przeprowadzono szkolenie dla trzech biorących w nim udział lekarzy stomatologów, obejmujące szczegółowy protokół postępowania klinicznego. Ponadto wytrenowano (wykalibrowano) 2 osoby badające organoleptycznie. Badania kliniczne wykonywane były metodą podwójnie ślepej próby. W pierwszym etapie badań przeprowadzono badanie podmiotowe, ocenę kliniczną zdrowia jamy ustnej, badanie organoleptyczne, pomiar poziomu lotnych związków siarki (VSC)

halimetrem oraz poproszono badanych o dobrowolne wypełnienie przygotowanej ankiety. Stan zdrowia jamy ustnej oceniano stosując wskaźniki zgodne z wytycznymi WHO. Próchnicę oceniono jednorazowo w badaniu wyjściowym wskaźnikiem DMFT. Wskaźnik CPI do oceny stanu przyzębia zastosowano w badaniu wyjściowym i na koniec obserwacji. Na każdej wizycie oceniano higienę jamy ustnej wskaźnikiem PII, a stan dziąseł wskaźnikiem GI. Badanie organoleptyczne, które wykonywano zawsze w godzinach porannych, polegało na wachaniu powietrza wydychanego przez pacjenta przez rurkę o długości 10 cm. W badaniu stosowano skalę organoleptyczną od 0 do 5 wg Rosenberga. Pomiar poziomu VSC w powietrzu wydychanym wykonywano aparatem Halimetr RH-17K, przed badaniem organoleptycznym. Wyniki zbierano i archiwizowano na komputerze, a także opracowywano graficznie za pomocą programu HaliSoft v.1.0e firmy Ansyco.

Halitozę rozpoznawano, gdy średni wynik pomiaru VSC halimetrem był ≥ 125 ppb, a nieprzyjemny zapach wydychanego powietrza w badaniu organoleptycznym został oceniany na ≥ 2 . Za halitozę fizjologiczną przyjmowano średnie poziomy VSC od 75ppb do 125ppb i ocenę organoleptyczną równą 1. U osób zakwalifikowanych jako zdrowe nie stwierdzano nieprzyjemnego zapachu z ust (organoleptycznie 0) i jednocześnie pomiar średniego poziomu VSC był poniżej 75ppb. Natomiast u osoby przekonanej, że ma problem halitozy przy prawidłowych wynikach badania organoleptycznego i halimetrem rozpoznawano halitofobię. Ponadto na pierwszej wizycie każdy pacjent samodzielnie i dobrowolnie wypełniał anonimową ankietę. Pytania dotyczyły informacji mogących mieć potencjalny związek z halitozą, a także były zadawane dla sprawdzenia wiarygodności odpowiedzi udzielanych przez pacjenta w trakcie badania podmiotowego.

W drugim etapie badań osoby z rozpoznaną halitozą, które wyraziły zgodę na udział w dalszych badaniach, zostały losowo podzielone na cztery grupy testowe. Grupę kontrolną wyłoniono losowo spośród osób zdrowych. Dla każdej z planowanych grup testowych i kontrolnej opracowano protokoły postępowania, obejmujące wszystkie procedury oraz terminy kolejnych wizyt. Grupy testowe otrzymywały następujące preparaty lecznicze: tabletki z cynkiem organicznym w dawce 7 mg, które podawano 3 razy dziennie przez 21 dni, płukanek z 0,1% stężeniem dwuglukonianu chlorheksydyny, stosowaną 2 razy dziennie przez 14 dni, tabletki do ssania zawierające 2 mg glukonianu chlorheksydyny stosowane 4 razy dziennie przez 14 dni oraz 3 kapsułki zawierające 1600 milionów bakterii kwasu mlekowego, które aplikowano raz dziennie rano pod język, przez okres 7 dni.

Przeprowadzone badania własne wykazały, że w grupie pierwszej, czyli wśród 175 pacjentów Zakładu Stomatologii Zachowawczej zbadanych w kierunku halitozy ustnej przy okazji planowanego leczenia zachowawczego zębów, halitozę stwierdzono u 13, 71% osób, a halitozę fizjologiczną u 42, 86%. Natomiast wśród osób, które zgłosiły się w odpowiedzi na ogłoszenie w prasie, aż 91, 56% miało halitozę ustną. Świadczy to zarówno o świadomości istnienia choroby, jak i o poszukiwaniu możliwości leczenia przez tę grupę. Blisko 90% respondentów z rozpoznaną klinicznie halitozą odpowiadało, że zauważa u siebie nieprzyjemny zapach z ust, a 43, 7% było o tym przekonanych ($p < 0,0001$). Tylko 10, 97% osób nie zauważało wcześniej tego problemu i zostały one poinformowane o rozpoznaniu halitozy ustnej w trakcie badań. Jedynie 5, 56% osób zdrowych i 4, 65% z halitozą fizjologiczną podawało, że często stwierdzają u siebie nieprzyjemny zapach z ust. Po zakończeniu badań, zgodnie z klasyfikacją halitozy, u 4 osób z tej grupy rozpoznano halitofobię.

W licznych pracach badawczych w piśmiennictwie światowym, dotyczących zagadnienia halitozy, jako przyczynę przykrego zapachu z ust wymienia się najczęściej chorobę przyzębia. Dlatego też u wszystkich badanych oceniono stan przyzębia za pomocą wskaźnika CPI. Uzyskane wyniki oceny stanu przyzębia wykazały, że w całej badanej populacji 35, 56% osób było dotkniętych zapaleniem przyzębia, co wyrażało się wartością wskaźnika CPI=3 lub 4. Zaawansowane zapalenie przyzębia charakteryzujące się obecnością głębokich, 5 mm kieszonek patologicznych i wartością CPI=4 stwierdzono u 13, 37%. Pomimo że u osób z halitozą stwierdzono znamienne statystycznie gorszy stan przyzębia od osób zdrowych ($p < 0,05$), to częstość rozpoznania halitozy nie miała związku z nasileniem choroby przyzębia. Badania potwierdziły zatem, że obecność halitozy ustnej może nasilać objawy istniejącego zapalenia przyzębia. Innym ważnym czynnikiem w etiologii halitozy jest obecność bakterii z gatunków odpowiedzialnych za powstawanie różnych nieprzyjemnie pachnących lotnych związków. Przyjmuje się, że płytka nazębna i osad na tylnej grzbietowej części języka są głównymi rezerwarami tej flory bakteryjnej. W przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że osoby z rozpoznaną halitozą mają wysoce znamienne statystycznie gorszą higienę jamy ustnej, o czym świadczy średnia wartość wskaźnika PII dla osób zdrowych, która wynosiła 0, 22, podczas gdy dla osób z halitozą była ona dwukrotnie wyższa i wynosiła 0, 47. Wartość wskaźnika PII korelowała ze średnimi i maksymalnymi poziomami VSC w całej badanej grupie (r odpowiednio 0, 287 i 0, 261). Uzyskane wyniki upoważniają do stwierdzenia, że u osób z gorszą higieną jamy ustnej

częściej występuje halitoza, a ilość płytki nazębnej jest jednym z czynników wpływających na nasilenie objawów choroby. Korelacja pomiędzy wskaźnikiem PII a wynikiem badania organoleptycznego była również wysoce znamienna statystycznie, ale silniejsza ($r=0,357$). Zapewne wynika to z faktu, że bakterie płytki nazębnej produkują również substancje o przykrym zapachu, które nie są pochodnymi siarki. W aktualnych badaniach nie znaleziono natomiast związku pomiędzy wskaźnikiem stanu dziąseł GI a klinicznymi metodami diagnozowania halitozy, czyli oceną organoleptyczną i pomiarami VSC. Wynika to zapewne z faktu, że w całej grupie badanej nie występowało ciężkie zapalenie dziąseł, więc wskaźnik przyjmował zbliżone wartości niezależnie od rozpoznania.

Wartość wskaźnika DMFT nie była w badanej grupie wysoka i wynosiła 14,94. Średnia wartość DMFT u osób z halitozą była niższa (14,20) niż u zdrowych (15,79), ale nie były to różnice statystycznie znamienne. U osób z halitozą stwierdzono natomiast statystycznie istotnie więcej zębów z próchnicą (DT) niż u osób zdrowych – odpowiednio 1,16 i 0,53. Analiza statystyczna wykazała jednak brak związku pomiędzy ilością zębów z próchnicą (DT) a średnim i maksymalnym poziomem VSC oraz oceną organoleptyczną (odpowiednio $r=0,047$ i $0,033$). Znaleziono natomiast interesującą zależność między ilością wypełnień, a więc składową FT wskaźnika DMFT, a klinicznymi metodami diagnozowania halitozy. Wraz ze wzrostem liczby wypełnień nasilenie halitozy – mierzone średnim i maksymalnym poziomem VSC lub metodą organoleptyczną – było mniejsze. Podobna zależność dotyczyła wskaźnika liczby usuniętych zębów (MT) i średnich wartości VSC. Wydaje się więc, że próchnica zębów nie powinna być brana pod uwagę jako czynnik etiologiczny halitozy. Może natomiast, przy obecności dużej ilości ubytków próchnicowych i nieusuniętych korzeni zębów, przyczyniać się do nasilenia halitozy z powodu obecności miejsc retencji dla resztek pokarmowych i płytki bakteryjnej, sprzyjających rozwojowi drobnoustrojów Gram-ujemnych, odpowiedzialnych za produkcję nieprzyjemnie pachnących substancji.

Kolejnym prawdopodobnym czynnikiem ryzyka *fetor ex ore*, rozpatrywanym na podstawie badań ankietowych, jest wpływ palenia tytoniu na rozwój choroby. W całej grupie badanej palacze stanowili mały odsetek, bo 17,29%, przy czym najmniejszy odsetek osób palących był wśród osób z klinicznie rozpoznaną halitozą – 13,55%. Nie znaleziono związku pomiędzy rozpoznaniem halitozy a paleniem papierosów ($p=0,22$). Na podstawie przedstawionych danych można wyciągnąć wniosek, że palenie papierosów nie jest czynnikiem ryzyka halitozy.

Celem oceny możliwości transmisji bytujących w ja-

mie ustnej bakterii zadano badanym pytanie o to, czy stwierdzili u osób ze swego najbliższego otoczenia problem z *fetor ex ore*. Nie znaleziono jednak statystycznie znamiennej zależności, ponieważ tylko nieznacznie większy odsetek respondentów z halitozą niż osób zdrowych zauważał taki problem u swoich najbliższych ($p=0,57$). Odpowiedzi uzyskane w badaniu ankietowym wykazały natomiast, że może dochodzić do przekazania bakterii odpowiedzialnych za powstawanie halitozy pomiędzy zwierzętami domowymi – psami i kotami a domownikami. Jest prawdopodobne, że podczas zabawy, pielęgnacji itp. puła bakterii zwierzęcia może zostać przekazana człowiekowi poprzez ślinę. Osoby, u których stwierdzono halitozę zdecydowanie częściej od osób zdrowych odpowiadały, że aktualnie posiadają zwierzęta domowe ($p<0,05$). Analiza statystyczna odpowiedzi na pytanie o fakt posiadania zwierząt domowych w dzieciństwie wykazała jeszcze większe prawdopodobieństwo związku pomiędzy halitozą a regularnym kontaktem z psem lub kotem ($p<0,001$).

Szukając zależności pomiędzy dietą a *fetor ex ore*, zadano badanym pytanie o częstość spożywania produktów mięsnych. Respondenci z rozpoznaną halitozą fizjologiczną nieco rzadziej niż osoby zdrowe i chore na halitozę spożywają pokarmy mięsne. Różnice te jednak nie są znamienne statystycznie. Wydaje się ciekawym spostrzeżeniem, że osoby z halitozą fizjologiczną ograniczają spożycie cukrów ($p<0,001$). Biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonej ankiety można przypuszczać, że dieta może być jednym z czynników ryzyka halitozy. Ważniejszym niż regularne spożywanie produktów mięsnych wydaje się ograniczenie węglowodanów w diecie.

Ponieważ w przebiegu halitozy wzrasta ilość bakterii zdolnych do rozkładu białek na aminokwasy oraz przemiany aminokwasów do związków o nieprzyjemnym zapachu, można się spodziewać, że w jamie ustnej tych osób dojdzie do podwyższenia poziomu aminokwasów, a także produktów ich rozkładu. Badanie halimetrem pozwala oceniać jedynie produkty rozkładu aminokwasów siarkowych. Pomijane są inne związki o przykrym zapachu, pochodzące z rozkładu innych aminokwasów, jak poli i monoaminy: na przykład kadaweryna, putrescyna czy spermina. W przeprowadzonych pilotażowych badaniach śliny spoczynkowej metodą HPCL losowo wybranych osób chorych na halitozę nie zawsze stwierdzano obecność obu poliamin. Poza tym w ślinie znajduje się wiele innych związków odpowiedzialnych za *fetor ex ore*, które mają zdolność tworzenia barwnego kompleksu z ninhydryną. Dlatego też bardziej zasadnym jest zastosowanie uniwersalnej metody identyfikacji związków aminowych metodą ninhydrynową. Polega ona na oznaczeniu kolorymetrycznym zwią-

ków zawierających azot aminowy w postaci wolnej grupy aminowej. Uzyskane wyniki badania śliny metodą ninhydrinową określają łączną ilość wszystkich związków zawierających azot aminowy. Poziom ten powinien być wyższy u osób z halitozą i mieć związek z wynikami oceny organoleptycznej oraz halimetrowej. Rozumowanie to w pełni potwierdzają wyniki aktualnie prezentowanych badań. Już pilotażowe badanie śliny spoczynkowej losowo wybranych pacjentów z halitozą i zdrowych – z zastosowaniem metody kolorymetrycznej ninhydrinowej – wykazało, że poziom mono i poliamin odpowiedzialnych za przykry zapach z jamy ustnej różni się u osób zdrowych i chorych na halitozę ustną. Dlatego też zdecydowano wykorzystać tę metodę w badaniu śliny spoczynkowej wszystkich osób z grup testowych i kontrolnej i wykazano, że średni poziom amin w ślinie spoczynkowej był znamienne statystycznie wyższy u osób z halitozą niż u zdrowych ($p < 0,001$).

W trakcie przeprowadzonych badań poszukiwano również związku pomiędzy czynnikami mogącymi odpowiadać za występowanie lub nasilenie halitozy. Stwierdzono, że poziom amin wykazywał słaby związek ze wskaźnikiem stanu przyzębia CPI ($r=0,225$) oraz silniejszy ze wskaźnikiem higieny jamy ustnej PII ($r=0,31$). Fakt istnienia słabej korelacji pomiędzy wskaźnikiem CPI a poziomem amin może sugerować zależność między obiema chorobami. Niemniej jednak u chorych z halitozą najważniejszym czynnikiem etiologicznym są liczne gatunki bakterii bytujących na grzbietowej tylnej części języka i dlatego powinno się traktować obie choroby jako współistniejące, przy czym należy halitozę uważać za czynnik pogarszający przebieg choroby przyzębia. Powyższe spostrzeżenia zgodne są z wynikami badań prezentowanej pracy, ponieważ poziom amin wykazuje bardzo silny związek z badaniem organoleptycznym ($r=0,603$), silny ze średnim poziomem VSC ($r=0,542$), a jedynie przeciętnie silny z wartościami wskaźnika płytki nazębnej PII ($r=0,310$).

Wskazania dotyczące leczenia ustnej halitozy zawarte w klasyfikacji potrzeb leczniczych są bardzo ogólne. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono ani jednego opisu standardu leczenia halitozy uzależniającego zasady postępowania z chorym oraz dawkowanie leków od nasilenia *fetor ex ore*, od współistniejących chorób jamy ustnej albo od częstotliwości nawrotów choroby. Opisane fakty wskazują na potrzebę wykonania oceny skuteczności leków w dłuższym, co najmniej półrocznym okresie obserwacji. Do aktualnie prezentowanych badań wybrano preparaty dostępne na polskim rynku w postaci płukanek lub tabletek, zawierające jako substancje aktywne chlorheksydynę lub cynk organiczny. Substancje te są szeroko stosowane w leczeniu schorzeń jamy ustnej, także hali-

tozy. Wszystkie stosowane preparaty spowodowały statystycznie znamienne obniżenie poziomu amin w porównaniu z grupą kontrolną, przy czym tabletki z chlorheksydyną i cynkiem wykazały najwyższą skuteczność pod koniec leczenia, a 0,1% płukanka tydzień po zakończeniu leczenia. Redukcja poziomu amin była najsilniejsza w przypadku tabletek z cynkiem. Ponieważ metodyka zastosowana w aktualnych badaniach miała na celu obserwację zmian poziomu amin w czasie, dlatego też można porównywać skuteczność stosowanych leków w krótszym okresie podawania, jak również ocenić odległe efekty ich stosowania. Okazuje się, że redukcja poziomu amin po zastosowaniu tabletek z cynkiem zwiększa się zależnie od czasu podawania leku i jest najsilniejsza po 3 tygodniach leczenia. Efekt odległy takiej terapii utrzymuje się nawet do 6 miesięcy. W przypadku płukanek z chlorheksydyną redukcja poziomu amin jest znaczna po 7 dniach stosowania, potem następuje przejściowy wzrost poziomu amin i stąd pozorny brak skuteczności leku przy ocenie w 14 dniu badania. W 21 dniu badania natomiast poziom amin został skutecznie obniżony, a redukcja jest podobna do uzyskanej przy stosowaniu tabletek z cynkiem i również utrzymuje się do 6 miesięcy. Taki obraz aktywności metabolicznej śliny można tłumaczyć tym, że płukanka zawiera alkohol, który może powodować wysuszenie błony śluzowej jamy ustnej i na tej drodze sprzyjać ponownemu rozwojowi bakterii pomimo obecności substancji bakteriobójczej w jamie ustnej. Efekt ten potwierdzają pomiary średniego i maksymalnego poziomu VSC, które są niższe po 7 dniach stosowania płukanek, a następnie przejściowo wzrastają, nie osiągając jednak wartości wyjściowych. Najsłabiej działającym preparatem okazuje się tabletki zawierająca chlorheksydynę. Pomimo że w dniu zakończenia terapii powoduje statystycznie znamiennej redukcję poziomu amin – efekt ten utrzymuje się krócej niż trzy tygodnie. Należy również zauważyć, że wyniki poziomu amin wykazują przez cały okres badania silny związek z wynikami oceny organoleptycznej ($r=0,46$ do $0,6$), średnim ($r=0,45$ do $0,55$) oraz maksymalnym ($r=0,44$ do $0,54$) poziomem VSC. Znaleziono również dość silną korelację pomiędzy poprawą oceny organoleptycznej ($r=0,41$), obniżeniem średniego ($r=0,39$) i maksymalnego poziomu VSC ($r=0,38$), a redukcją poziomu amin w badanej grupie chorych na zakończenie leczenia. Oznacza to, że badanie poziomu amin może być wykorzystywane jako badanie diagnostyczne, oceniające aktywność metaboliczną drobnoustrojów w jamie ustnej zarówno w trakcie rozpoznania, jak i przy ocenie skuteczności leczenia. Jak już wspomniano, wykazano słabszy związek poziomu amin w ślinie ze stanem higieny jamy ustnej PII ($r=0,31$) oraz stanem przyzębia CPI ($r=0,225$). Ale nie stwierdzono

również korelacji pomiędzy poprawą higieny jamy ustnej i zmniejszeniem nasilenia zapalenia dziąseł a poprawą oceny organoleptycznej oraz obniżeniem średniego i maksymalnego poziomu VSC u badanych chorych. Należy więc sądzić, że nie płytka nazębna, ale właśnie nalot na grzbietowej tylnej części języka jest głównym siedliskiem bakterii odpowiedzialnych za halitozę u badanych chorych. Wyniki oceny organoleptycznej przeprowadzanej w trakcie aktualnych badań miały dynamikę podobną do zmian poziomu amin. Wszystkie preparaty znamienne statystycznie poprawiały ocenę organoleptyczną oddechu w trakcie ich stosowania, najsilniej w dniu zakończenia terapii. Najbardziej skutecznym preparatem były tabletki zawierające cynk, które statystycznie znamienne silniej od preparatów zawierających chlorheksydynę poprawiały ocenę organoleptyczną oddechu pacjentów. Efekt ten utrzymywał się do 3 miesięcy. Odniesienie wyników aktualnie prezentowanych badań do opisywanych przez innych autorów jest trudne, ponieważ na świecie nie prowadzono dotychczas badań u osób z halitozą w tak długich okresach obserwacji.

Jak już wcześniej wspomniano, wyniki badań poziomu VSC w prezentowanej pracy, podobnie jak ocena organoleptyczna, wykazywały u wszystkich pacjentów dość silny związek z wynikami poziomu amin. Niższe poziomy VSC uzyskiwano – bez względu na rodzaj stosowanego preparatu – już po pierwszym tygodniu leczenia. Efekt obniżenia lotnych związków siarki, niezależnie od stosowanego preparatu, utrzymywał się na podobnym poziomie przez 21 dni. Jedynie w przypadku stosowania płukanki z chlorheksydyną podwyższył się przejściowo po 14 dniach stosowania, aby ponownie ulec obniżeniu w 21 dniu. Taki sam obraz uzyskano w opisywanym wcześniej badaniu chemicznym śliny. Warto jednak zauważyć, że pomimo przejściowego wzrostu aktywności bakterii, ogólna ocena organoleptyczna wydychanego powietrza jest niższa w 14 dniu leczenia niż w badaniu wyjściowym.

W aktualnie prezentowanych badaniach wykazano natomiast, że obniżenie wartości wskaźnika płytki nazębnej było znamienne statystycznie i nie zależało od rodzaju stosowanego preparatu. W grupie kontrolnej, która nie stosowała żadnego leczenia również stwierdzono statystycznie znamiennej redukcję płytki. Oznacza to, że redukcja płyt w grupach testowych i kontrolnej zależała od szczotkowania zębów. Poprawę stanu higieny jamy ustnej we wszystkich grupach, także kontrolnej można wytłumaczyć faktem, że zwykle samo zainteresowanie się pacjentem i konieczność przychodzenia na wizyty kontrolne motywuje do dokładniejszych zabiegów higienicznych. W prezentowanych badaniach wykazano również, że pomimo związku pomiędzy ilością płytki nazębnej a oceną organoleptyczną, średnim i maksymalnym

poziomem VSC w kolejnych dniach badań, stopień poprawy oceny organoleptycznej oraz zmniejszenia średniego i maksymalnego poziomu VSC nie koreluje ze stopniem redukcji płytki nazębnej. Oznacza to, że płytka nazębna nie jest najważniejszym źródłem produkcji brzydko pachnących lotnych związków.

Wart podkreślenia jest fakt, że procesy metabolizmu drobnoustrojów bytujących w jamie ustnej zmieniają się zależnie od warunków środowiska, między innymi od pH i dostępności tlenu. Produkcja związków brzydko pachnących nasila się, gdy pH jamy ustnej zmienia się w kierunku zasadowym. Zatem powinno się dążyć do zmiany gatunków bakterii zasiedlających jamę ustną osoby chorej na halitozę na inne, nie będące patogenami chorób jamy ustnej. W związku z powyższym podjęto próbę wprowadzenia do jamy ustnej bakterii kwasu mlekowego, które kolonizując środowisko jamy ustnej, zmniejszają ilość bakterii patogennych. Preparat zawierał trzy szczepy bakterii kwasu mlekowego – *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* i *Bifidobacterium bifidum*. Wszystkie wymienione szczepy bakteryjne produkują kwas mlekowy, który zmienia pH środowiska w kierunku kwasowym. Tak więc podanie preparatu powinno również na tej drodze zapobiegać produkcji związków o brzydkim zapachu. W działaniu preparatu znaczenie może mieć także fakt, że jeden ze szczepów bakteryjnych – *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* wytwarza substancje o działaniu antybiotycznym. Dynamika zmian wyników oceny organoleptycznej, poziomu VSC, ale także poziomu amin, czyli substratów używanych do produkcji związków o brzydkim zapachu pozwala sądzić, że działanie preparatu polegało przede wszystkim na zasiedlaniu środowiska jamy ustnej przez podawane bakterie. Poziom amin obniżył się bowiem już w 7 dniu stosowania preparatu i utrzymywał się aż do 3 miesięcy po zakończeniu terapii. Podobnie poprawie uległa ocena organoleptyczna. Obniżenie VSC stwierdzano po 7 dniach stosowania preparatu, ale było ono statystycznie znamienne dopiero w 14 dniu badań, gdy nie podawano już preparatu. Gdyby zmniejszenie produkcji VSC było jedynie skutkiem zmiany pH jamy ustnej w kierunku kwasowym, wówczas efekt byłby krótkotrwały. Pewnym utrudnieniem dla pacjentów stosujących preparat była jego forma – zalecano bowiem wsypywanie proszku bezpośrednio pod język, bo nie produkuje się innej formy preparatu zawierającego wszystkie wymienione wcześniej bakterie.

Ponieważ bakteryjne procesy w przebiegu halitozy trwają zwykle przez wiele lat i mają zmienne nasilenie, prawdopodobne jest wystąpienie objawów ostrego lub przewlekłego toksycznego działania poliamin i monoamin na OUN u osób z halitozą, na przykład w postaci bólów głowy lub zaburzeń procesów widzenia.

Wyniki ankiety przeprowadzonej w trakcie obecnych badań zdają się potwierdzać hipotezę o toksycznym wpływie poliamin powstających w przebiegu halitozy na ośrodkowy układ nerwowy. Respondenci z halitozą lub halitozą fizjologiczną, niezależnie od płci, statystycznie znamiennej częściej podawali problemy ze wzrokiem ($p < 0,001$).

Wyniki badań zaprezentowanych w niniejszym opracowaniu stanowią pierwsze w piśmiennictwie polskim, pionierskie badanie występowania halitozy ustnej i opisywanych dotychczas jedynie w piśmiennictwie światowym czynników ryzyka w ocenianej grupie osób. Informacje uzyskane z badań pozwalają stwierdzić, że nalot powstający na tylnej grzbietowej części języka oraz płytka bakteryjna są głównymi czynnikami ryzyka halitozy. Ponadto zaproponowano ocenę poziomu amin biogennych w badaniu chemicznym śliny spoczynkowej metodą ninhydrynową i wykazano jej przydatność w diagnozowaniu oraz monitorowaniu podjętego leczenia halitozy. Mimo że w krajach wysoko rozwiniętych od wielu lat prowa-

dzone są badania kliniczne i laboratoryjne dotyczące czynników ryzyka halitozy, diagnozowania i prób leczenia, to nadal wiele zagadnień dotyczących halitozy nie zostało rozwiązanych. W niniejszych badaniach zaplanowano przede wszystkim unikalne, długoterminowe obserwacje celem oceny skuteczności leczenia, również pod względem długości czasu do ponownego nasilenia się objawów choroby. Podjęto także próbę leczenia probiotycznego, czyli o innych mechanizmach działania niż dotychczas stosowane. Przeprowadzono badanie ankietowe mające na celu, między innymi, uzyskanie wstępnych informacji na temat dotychczas nierozważanych dróg transmisji bakterii odpowiedzialnych za *fetor ex ore* oraz nowych uwarunkowań powstawania halitozy. Poszukiwano również objawów mogących świadczyć o toksycznym działaniu poliamin i monoamin, powstających w przebiegu halitozy w jamie ustnej, na ośrodkowy układ nerwowy. Uzyskane w niniejszym opracowaniu interesujące informacje wyznaczają nowe kierunki badań.

Streszczenia prac doktorskich*

Znaczenie prognostyczne pomiaru stężenia we krwi N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B u chorych z ostrą zatorowością płucną

Lek. Maciej Kostrubiec

promotor – prof. dr hab. Piotr Pruszczyk

recenzenci: prof. dr hab. Jarosław D. Kasprzak

dr hab. Marek Kuch

Echokardiograficzne przeciążenie prawej komory (PK) jest czynnikiem ryzyka zgonu w zatorowości płucnej (ZP), jednak obecność przeciążenia nie pozwala precyzyjnie wyodrębnić grupy wymagającej trombolizy. Ostatnie prace wskazywały podwyższone stężenia peptydów natriuretycznych we krwi u pacjentów z ZP. Jednakże brakuje pełnej oceny znaczenia NT-proBNP u tych chorych.

Hipotezy: Stężenie NT-proBNP ma znacznie prognostyczne, odzwierciedla stopień przeciążenia PK i może zastąpić echokardiografię w ocenie rokowania w ostrej ZP.

Metody: Kolejni chorzy z potwierdzoną ZP. Przy przyjęciu pobierano krew do oznaczenia stężenia NT-proBNP w surowicy (ECLIA) oraz przeprowadzono badanie echokardiograficzne. Czas obserwacji: 40 dni.

Wyniki: 110 pacjentów (38 M i 72K, wiek 63 ± 18 lat). Stężenia NT-proBNP w masywnej (7109 ng/L; 415–31168 ng/L) i submasywnej ZP (4705 ng/L; 64–60958 ng/L) były wyższe niż w niemasywnej (512 ng/L; 16–33340 ng/L), ($p < 0,0001$). W analizie krzywej ROC zidentyfikowano punkty odcięcia stężeń peptydu. NT-proBNP > 7600 ng/L wykazywało wysoką PPV w szacowaniu ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i zgonu ZP – 46% i 31%, HR 8,0 (95%CI: 3,0–21,3, $p = 0,00003$) i 10,3 (95%CI: 2,7–38,8, $p = 0,0002$). Stężenie NT-proBNP < 600 ng/L pozwalało przewidywać nie powikłany przebieg kliniczny. Stężenie NT-proBNP było wyższe u chorych z przeciążeniem PK niż bez przeciążenia (4705 ng/L (64–60958) vs. 509 ng/L (16–33340), $p < 0,0001$). PPV i NPV stężenia NT-proBNP > 1000 ng/L dla rozpoznania przeciążenia PK wynosiły 80% i 66%. Wieloczynnikowa analiza regresji Coxa wykazała, że największym niezależnym czynnikiem predykcyjnym zgonu jest wynik oznaczenia NT-proBNP > 7600 ng/L. Porównując różne modele rokownicze oparte na ocenie ciśnienia, przeciążenia PK i stężeniu NT-proBNP stwierdzono, że włączenie do modelu danych o przeciążeniu PK nie poprawia oceny ryzyka zgonu.

Wnioski: Stężenie NT-proBNP odzwierciedla echokardiograficznie przeciążenie PK i pozwala na ocenę ryzyka zgonu u chorych z ostrą ZP. Pacjenci z ZP bez hipotonii i NT-proBNP ≥ 7600 ng/L stanowią grupę wysokiego ryzyka, a z NT-proBNP < 600 ng/L mają dobre rokowanie.

* Ciąg dalszy streszczeń nieopublikowanych w roku 2005

Ocena aktywności zawodowej i zdolności do pracy u osób z chorobą zwyrodnieniową stawów – znaczenie czynników zawodowych i pozazawodowych

Lek. Elżbieta Łastowiecka

promotor – *prof. dr hab. Anna Jędryka-Góral*

recenzenci: *prof. dr hab. Sławomir Maśliński*

prof. dr hab. Henryka Małdyk

W większości krajów, także w Polsce, wzrasta udział w populacji ogólnej osób starszych, chorujących z powodu zależnych od wieku schorzeń przewlekłych.

Celem pracy była ocena aktywności zawodowej, zdolności do pracy oraz jakości życia u osób leczonych z tytułu choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa i/lub stawów obwodowych, jak również określenie, które z badanych czynników zawodowych i pozazawodowych determinują w największym stopniu zdolność do pracy tych osób.

Badania miały przebieg 2 – etapowy. W pierwszym, analitycznym etapie, dokonano analizy przyczyn zdrowotnych będących podstawą do orzekania o niezdolności do pracy, a tym samym wcześniejszego zakończenia aktywności zawodowej pracownika.

W etapie drugim przeprowadzono badania ankieto-

we. Pytania badawcze dotyczyły aktywności zawodowej, zdolności do pracy, czynników zawodowych i pozazawodowych mogących potencjalnie wpływać na zdolność do pracy, a także jakości życia badanych. Analiza wyników została przeprowadzona w grupach chorych o różnym rodzaju aktywności zawodowej (pracowników fizycznych i umysłowych), w grupach wiekowych 45 – 55 lat oraz powyżej 55 r.ż. (osobno dla emerytów i nie-emerytów), oddzielnie dla kobiet i mężczyzn.

Na podstawie przeprowadzonych badań wyciągnięto następujące wnioski:

- choroby układu ruchu stanowiły drugą co do częstości przyczynę orzeczeń o całkowitej niezdolności do pracy wśród Polaków w 2000 roku; spośród w/w chorób dominowała choroba zwyrodnieniowa stawów i/lub kręgosłupa
- aktywna zawodowo pozostawała tylko część osób chorujących na chorobę zwyrodnieniową stawów i/lub kręgosłupa – 22, 2%
- chorzy pracujący mieli niższe wyniki WAI (gorszą zdolność do pracy), a jednocześnie wyższe wyniki GHQ 28 (gorszą jakość życia) i odwrotnie, tzn. gorsza jakość życia przekładała się na gorszą zdolność do pracy
- gorszą zdolność do pracy oraz gorszą jakość życia można by uznać za wskaźniki prognozowania wcześniejszego zakończenia aktywności zawodowej.

Wirusy *epidermodysplasia verruciformis* w autoimmunologicznych proliferacyjnych schorzeniach skóry

Lek. Anna Pura

promotor – *prof. dr hab. Sławomir Majewski*

recenzenci: *prof. dr hab. Andrzej Langner,*

prof. dr hab. Waldemar Placek

Celem pracy było zbadanie występowania wirusów EV HPV, a zwłaszcza typu HPV5, w chorobach autoimmunologicznych skóry i w przebiegu proliferacji naskórka. Badaniu poddano chorych z łuszczycą, autoimmunologicznymi chorobami pęcherzowymi, chorobami tkanki łącznej (tocznem rumieniowatym i twardziną układową), atopowym zapaleniem skóry, chorobami neurologicznymi (*myasthenia gravis* i *sclerosis multiplex*), a także pacjentów oparzonych, pacjentów z rakami skóry i brodawkami wirusowymi.

Obecność przeciwciał przeciw HPV5 stwierdzono w znaczącym odsetku przypadków w surowicach pacjentów z łuszczycą (24%) i chorobami pęcherzowymi (15-35%), natomiast DNA wirusów EV HPV wykrywano częściej w naskórku pacjentów z łuszczycą niż z chorobami pęcherzowymi. U pacjentów z chorobami tkanki łącznej przeciwciała przeciw HPV5 występowały w podobnym odsetku. W procesie gojenia po oparzeniu występowanie przeciwciał przeciw HPV5 ma charakter prawie wyłącznie przejściowy. Natomiast występowanie przeciwciał u pacjentów z chorobami neurologicznymi, z brodawkami wirusowymi i nowotworami skóry było bardzo niskie, podobnie jak w ogólnej populacji.

Uzyskane wyniki sugerują, że wirusy EV HPV być może odgrywają pewną rolę w immunopatogenezie łuszczycy, nasilając proliferację keratynocytów oraz jako cel dla pobudzonych autoreaktywnych limfocytów T. Wirusy te mogą także ulegać aktywacji w innych procesach chorobowych, przebiegających z proliferacją naskórka i być może ułatwiają procesy reepitelizacji.

Zastosowanie rurki krtaniowej w ratownictwie medycznym u dzieci

Lek. Elżbieta Lipska

promotor – prof. dr hab. Lech Korniszewski

recenzenci: prof. dr hab. Wojciech Gaszyński,

prof. dr hab. Andrzej Milanowski

Wstęp: Rurka krtaniowa (LT, laryngeal tube) jest przyrządem do udrażniania dróg oddechowych, stosowanym w anestezjologii i ratownictwie medycznym.

Cel pracy: Ocena przydatności LT w ratownictwie medycznym u dzieci.

Metoda: badanie prospektywne, wielośrodkowe, randomizowane.

Etap szpitalny: 46dzieci – grupa badana LT–(31), kontrolna ET–(15). Ocena: dobór, łatwość zakładania, zmienność parametrów życiowych i wentylacji, czas zakładania, powikłania.

Etap przedszpitalny: 469 strażaków; badanie na manekinach pediatrycznych.

Ocena: dobór, czas założenia, porównanie wentylacji workiemambu.

Wyniki: Etap szpitalny: prawidłowy dobór LT – 89, 1%; założenie w pierwszej próbie – 58%, niepowo-

dzenie – 29%, w tym wszystkie u dzieci z m.c.<5kg; ocena założenia: „trudne”/„b. trudne” – 48, 5%, „łatwe” – 32, 2%, „b. łatwe” – 19, 3%;

dotkliwe manewry głową dziecka – 67, 7%; powikłania: wentylacja żołądka – 6, 4%, kaszel/ból gardła – 35, 5%; parametry życiowe i wentylacji – stabilne; czas intubacji (23sek.) istotnie krótszy niż założenia LT (36, 6sek.); leki zwiotczające: LT – 6, 45%, ET–53, 3%.

Etap przedszpitalny: prawidłowy dobór – 86, 78%; założenie w pierwszej próbie – 96, 59%; czas założenia – 45, 43sek.; skuteczna wentylacja: LT – 78, 68%, BVM – 84, 43%. Czas

założenia LT w etapie szpitalnym istotnie krótszy niż w przedszpitalnym.

Wnioski: (1) LT jest bezpieczną metodą udrażniania dróg oddechowych u dzieci w warunkach szpitalnych; (2) czas podjęcia wentylacji przez LT jest istotnie dłuższy niż czas intubacji dotchawiczej; (3) stosowanie LT rzadko wymaga stosowania leków zwiotczających; (4) wykazano szczególną trudność stosowania rurek krtaniowych u dzieci z m.c.<5kg; (5) strażacy mają techniczną umiejętność zakładania LT u dzieci, jednak czas zakładania jest istotnie dłuższy niż wśród personelu medycznego; (6) strażacy mają lepszą umiejętność wentylacji z zastosowaniem workaambu niż LT; (7) stosowanie LT w ratownictwie medycznym u dzieci wymaga uproszczenia zaleceń doboru i modyfikacji systemu oznakowania rurki.

Multimodalane egzogenne potencjały wywołane w diagnostyce stwardnienia rozsianego

Lek. Andrzej Malara

promotor – prof. ndzw. dr hab. Jan Kochanowski

recenzenci: dr hab. Waldemar Koszewski

prof. dr hab. Henryk Chmielewski

Celem pracy była kompleksowa ocena przydatności i czułości metody multimodalnych egzogennych potencjałów wywołanych w stwardnieniu rozsianym. W tym celu oceniano latencję, amplitudę, morfologię oraz przydatność analizy matematycznej krzywych, dotyczącej powtarzalności otrzymanych zapisów uśrednionych potencjałów wywołanych. Oceniono czułość, swoistość badania oraz pozytywną i negatywną wartość ujawnienia się choroby.

W pracy retrospektywnej analizie poddano zapisy uśrednionych multimodalnych potencjałów wywołanych u pacjentów hospitalizowanych w Klinice Neurologicznej SK WAM w Łodzi w latach

1995–1999. Do analizy wybrano zapisy potencjałów wywołanych 88 pacjentów, w tym 48 osób z rozpoznaniem klinicznie pewnym stwardnieniem rozsianym (grupa badana). Badano uśrednione wzrokowe, słuchowe i somatosensoryczne potencjały wywołane wczesnej latencji, według ogólnie przyjętych zasad.

W pracy dowiedziono, że metoda multimodalnych potencjałów wywołanych, pomimo swojej pracy i czasochłonności, ze względu na wysoką czułość, nieinwazyjność, możliwość dowolnego powtarzania i niski koszt badania ma podstawowe znaczenie w diagnostyce stwardnienia rozsianego. Czułość badania multimodalnych potencjałów wywołanych w diagnostyce klinicznie pewnego stwardnienia rozsianego jest bardzo wysoka i wynosi 98%. Zastosowana analiza matematyczna krzywych, dotycząca powtarzalności otrzymanych zapisów uśrednionych potencjałów wywołanych jest bardzo cennym parametrem uzupełniającym. Prawdopodobieństwo istnienia i wykluczenia choroby ustalane w wyniku badania multimodalnych potencjałów wywołanych u chorych z klinicznie pewnym stwardnieniem rozsianym oceniono jako wysokie i szczególnie przydatne w diagnostyce stwardnienia rozsianego.

Ultrasonograficzna ocena dolnego odcinka macicy a przebieg porodu u kobiet po przebytych cięciach cesarskim

Lek. Jolanta Mazurek–Kantor

promotor – *dr hab. Włodzimierz Sawicki*

recenzenci: *prof. dr hab. Anna Kwaśniewska*

dr hab. Tomasz Niemiec

Celem pracy było określenie wartości przedporodowej ultrasonograficznej oceny stanu dolnego odcinka macicy w miejscu blizny po cięciu cesarskim i jej wpływu na sposób ukończenia ciąży.

Materiał i metoda: Badaniem objęto 1408 pacjentek rodzących po uprzednio przebytych co najmniej jednym cięciu cesarskim w I Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie. Podzielono je na dwie grupy: I – stanowiły 472 pacjentki (33, 5%) rozwiązane elektywnym cięciem cesarskim, II – 936 kobiet (66, 5%) poddanych próbie porodu drogami natury (udanej w 649 przypadkach, a nieudanej u 287 kobiet). Szczegółowej analizie poddano 604 rodzące,

u których przed porodem zmierzono ultrasonograficznie grubość dolnego odcinka macicy w miejscu blizny po cięciu cesarskim. Wśród nich 273 (45, 2%) urodziły drogami natury, zaś 331 (54, 8%) rozwiązano ponownym cięciem cesarskim. U pacjentek rozwiązanych cięciem porównano grubość dolnego odcinka zmierzoną ultrasonograficznie z jego oceną śródoperacyjną. Wszystkie pacjentki z grubością dolnego odcinka < 2 mm rozwiązano cięciem cesarskim i u wszystkich śródoperacyjnie stwierdzono jego uszkodzenie (u 41, 2% pęknięcie, a u 58, 8% papierowate ścięczenie). W przedziale grubości dolnego odcinka wynoszącej 2 – 2, 9 mm uszkodzenia stwierdzono u 77, 8%, w przedziale 3 – 3, 9 mm – 18, 2%, a powyżej 4 mm już tylko u 6, 7% kobiet.

Wnioski: Ryzyko pęknięcia macicy u pacjentek rodzących po przebytych cięciach cesarskim wzrasta wraz ze zmniejszaniem się grubości blizny określonej ultrasonograficznie bezpośrednio przed porodem. Przedporodowa ultrasonograficzna ocena grubości dolnego odcinka macicy w miejscu blizny po cięciu może stanowić istotny element wyboru drogi porodu u pacjentek po przebytych cięciach cesarskim i powinna wejść do rutynowej praktyki położniczej.

Przydatność oznaczania stężenia prokalcytoniny w surowicy jako wczesnego markera odmiedniczkowego zapalenia nerek u dzieci do drugiego roku życia

Lek. Hanna Orłowska

promotor – *prof. dr hab. Maria Roszkowska – Blaim*

recenzenci: *prof. dr hab. Anna Jung*

prof. dr hab. Maria Borszewska – Kornacka

Zakażenie układu moczowego (ZUM) jest jednym z najczęściej występujących stanów chorobowych wśród niemowląt i małych dzieci. Częstość występowania ZUM u dzieci do 2 roku życia ocenia się na około 5%.

U większości dzieci w tej grupie wiekowej ZUM przebiega jako ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek (OOZN), czemu sprzyjają anatomiczne wady układu moczowego. Niekorzystnym następstwem OOZN może być bliznowacenie nerek, związane z tym występowanie nadciśnienia tętniczego i niewydolności nerek. Konieczne jest więc różnicowanie między zakażeniem dolnych dróg moczowych (ZDDM) i ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek. Scyntygrafia statyczna nerek z użyciem kwasu dimerkaptosukcynylobursztynowego znakowa-

nego technetem (^{99m}Tc -DMSA) jest uznawana za złoty standard w rozpoznawaniu OOZN i jego następstw w postaci utrwalonych zmian bliznowatych. Badanie jest jednak drogie, mało dostępne, naraża pacjenta na promieniowanie. Powszechnie stosowane wskaźniki stanu zapalnego, jak odczyn Bierackiego (OB), białko C-reaktywne (CRP) i leukocytoza (L) nie są natomiast wystarczająco czułe i/lub swoiste w rozpoznawaniu OOZN, szczególnie u małych dzieci. Chociaż CRP cechuje się lepszą od innych wskaźników stanu zapalnego czułością, jego swoistość jest niska, co ogranicza przydatność w rozpoznawaniu OOZN. Za nowy wskaźnik stanu zapalnego w latach 90. uznano prokalcytoninę (PCT) – propeptyd kalcytoniny, którego stężenie w surowicy wzrasta u pacjentów z ciężkimi zakażeniami bakteryjnymi w odpowiedzi na działanie endotoksyn bakteryjnych i cytokin.

Celem pracy była:

1. Ocena częstości występowania ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek u dzieci z pierwszym zakażeniem układu moczowego w wieku od 0 do 2 roku życia.
2. Ocena przydatności oznaczania stężenia prokalcytoniny w surowicy jako markera ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek u dzieci do drugiego roku życia.
3. Ocena częstości bliznowacenia nerek u dzieci

do drugiego roku życia po przebytych ostrym odmiedniczkowym zapaleniu nerek.

4. Ocena prokalcytoniny jako wskaźnika prognostycznego utrwalonych zmian bliznowatych w nerkach u dzieci po przebytych ostrym odmiedniczkowym zapaleniu nerek.
5. Ocena przydatności szybkiego półilościowego testu PCT-Q w rozpoznawaniu ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek i utrwalonych zmian bliznowatych w nerkach u małych dzieci.

Pacjenci i metody: Badaniami objęto 83 dzieci w wieku od 6 dni do 23 miesięcy z pierwszym epizodem ZUM. ZUM rozpoznawano na podstawie badania ogólnego moczu i znamiennej bakteriurii w moczu pobieranym metodą cewnikowania ($>10^3/\text{ml}$) lub nakłucia pęcherza moczowego (każda ilość G (-) bakterii). U wszystkich dzieci w ostrym okresie choroby pobierano krew w celu oznaczenia wartości PCT, CRP, OB, L z procentowym udziałem granulocytów w rozmazie krwi obwodowej (Gran). Stężenie PCT oznaczano metodą iluminometryczną, ponadto u 34 dzieci szybkim immunochromatograficznym testem PCT-Q. Wszyscy pacjenci byli leczeni antybiotykami dożylnie (lub doustnie po 7- dniowej terapii dożylniej) przez 10- 14 dni. W celu wykrycia wad układu moczowego i zaburzeń perfuzji w nerkach, do trzech dni od przyjęcia do szpitala wykonywano badanie ultrasonograficzne nerek z funkcją power Doppler (USG-PD). Scyntyografię statyczną nerek (DMSA) wykonywano dwukrotnie: 1) DMSA1- w ciągu 10 dni od przyjęcia i 2) DMSA2- między 6 a 12 miesiącem od ZUM u tych dzieci, u których pierwsze badanie DMSA1 było nieprawidłowe. Po 2 tygodniach leczenia wykonywano cystografię mikcyjną w celu wykrycia wstecznych odpływów pęcherzowo-moczowodowych.

Uzyskane wyniki przedstawiono jako wartości średnie \pm odchylenie standardowe. Do opracowania statystycznego wykorzystano następujące testy: T-studenta, Manna-Whitneya, Kołmogorowa-Smirnowa, Kruskalla-Wallis, Tukeya i Fishera. Wartość parametrów stanu zapalnego jako predyktorów zmian w DMSA oceniano przy użyciu krzywych ROC (receiver operating characteristic). Za poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki: Spośród 83 badanych dzieci z ZUM, u 69 (83, 1%) rozpoznano OOZN na podstawie badania scyntygraficznego nerek (DMSA 1). Średnie wartości PCT, CRP, OB i Gran były statystycznie znacznie wyższe ($p=0,024$; $<0,001$; $0,015$; $0,003$ odpowiednio) u dzieci z OOZN w porównaniu z grupą dzieci z ZDDM. Czułość i specyficzność wskaźników stanu zapalnego w rozpoznawaniu

OOZN wynosiła odpowiednio: PCT- 61% - 65%; CRP- 75% - 36%; OB- 89% - 8%; L- 83% - 12% i Gran 73% - 55%. U 34 dzieci, u których wykonano test PCT-Q, stwierdzono znamiennej korelację między stężeniami PCT oznaczanymi metodą iluminometryczną i chromatograficzną ($p < 0,01$) oraz między wartością PCT a występowaniem zmian w badaniu DMSA 1 ($p=0,05$). Spośród 54 dzieci, u których wykonano powtórne badanie scyntygraficzne DMSA 2, utrwalone zmiany bliznowate w nerkach po przebytych OOZN stwierdzono u 49 (90, 7%) dzieci. Średnie wartości PCT, CRP, OB i Gran w ostrym okresie choroby były statystycznie znacznie wyższe ($p=0,033$; $0,004$; $0,001$; $0,02$ odpowiednio) u dzieci z bliznami w nerkach w porównaniu z grupą dzieci bez blizn. Nie stwierdzono istotnej zależności między średnimi wartościami leukocytozy, a występowaniem zmian w pierwszym i drugim badaniu scyntygraficznym.

U 37 (47%) dzieci stwierdzono zaburzenia perfuzji w mięszu nerek w badaniu USG-PD, świadczące o OOZN. Wśród 83 badanych dzieci z ZUM u 29 (35%) stwierdzono wsteczny odpływ pęcherzowo-moczowodowy, w tym u 39% dzieci z OOZN. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej korelacji między zmianami w nerkach w badaniu USG-PD i DMSA1 ($p=0,46$ i $p=0,89$ odpowiednio dla nerki lewej i prawej) oraz między stopniem odpływu pęcherzowo-moczowodowego a występowaniem OOZN ($p=0,51$ i $p=0,2$ dla nerki lewej i prawej).

Wnioski:

1. Zakażenie układu moczowego u dzieci poniżej 2 roku życia najczęściej (83%) przebiega w formie odmiedniczkowego zapalenia nerek.
2. Stężenie prokalcytoniny w surowicy jest przydatnym wskaźnikiem ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek u małych dzieci.
3. U większości (90%) dzieci poniżej 2 roku życia ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek pozostawia trwałe zmiany bliznowate w nerkach.
4. Stężenie prokalcytoniny w ostrym okresie odmiedniczkowego zapalenia nerek jest dobrym predyktorem zmian bliznowatych w nerkach u niemowląt i małych dzieci.
5. Szybki półilościowy test chromatograficzny PCT-Q może być użyteczny w diagnostyce dzieci z ZUM.
6. Wobec niskiej czułości lub swoistości wszystkich badanych wskaźników stanu zapalnego, badanie scyntygraficzne nadal pozostaje złotym standardem w rozpoznawaniu zmian zapalnych i pozapalnych w nerkach.

Ocena skuteczności chirurgicznego leczenia migotania przedsionków z zastosowaniem różnych technik operacyjnych

Lek. Piotr Suwalski

promotor – *prof. dr hab. Grzegorz Opolski*

recenzenci: *prof. dr hab. Andrzej Bochenek*

prof. dr hab. Mirosław Dłużniewski

Migotanie przedsionków jest obecnie najszerzej dotykającą ogólną populację arytmia, w sposób znaczący redukującą komfort życia i zwiększającą kilkakrotnie ryzyko zdarzeń zatorowo-zakrzepowych. Wśród pacjentów po operacji kardiochirurgicznej migotanie przedsionków istotnie zmniejsza przeżywalność wczesną i odległą.

„Złotym standardem” w chirurgicznym leczeniu AF, ze względu na najwyższą ze znanych skuteczność, była operacja MAZE („labirynt”). Jednak inwazyjność i poziom trudności zahamowały jej rozpowszechnienie się. Ostatnie lata to rozwój technologii umożliwiających zastąpienie cięć chirurgicznych liniami ablacyjnymi. Z kolei rozwój badań elektrofizjologicznych zawęził obszar ablacji do lewego przedsionka. Wraz ze stopniową popularyzacją opisaną metody leczenia migotania przedsionków narasta naukowa dyskusja na temat optymalnego źródła energii, przy jednoczesnym braku badań porównawczych w literaturze.

Ocena przydatności techniki tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) w diagnostyce zatorowości płucnej

Lek. Joanna Kunikowska

promotor – *prof. dr hab. Leszek Królicki*

recenzenci: *prof. dr hab. Eugeniusz Dziuk*

prof. dr hab. Piotr Pruszczyk

Zatorowość płucna stanowi wciąż ważny problem współczesnej medycyny. Standardem w badaniu klinicznym jest scyntygrafia planarna perfuzyjna płuc. Problemem diagnostycznym są wyniki wskazujące na pośrednie prawdopodobieństwo występowania zatorowości płucnej. Wynik badania scyntygraficznego nie może być wówczas podstawą do podjęcia decyzji diagnostycznej i rozpoznanie należy zweryfikować wynikami innych dostępnych badań obrazowych. Technika SPECT umożliwia przede

Celem pracy było; *porównanie skuteczności chirurgicznego leczenia migotania przedsionków za pomocą krioablacji z ablacją prądem częstotliwości radiowej w prospektywnym randomizowanym badaniu w 6-miesięcznej obserwacji.*

50 chorych z migotaniem przedsionków, zakwalifikowanych do operacji kardiochirurgicznej z otwarciem lewego przedsionka (wada mitralna), randomizowano do ablacji lewego przedsionka prądem częstotliwości radiowej (grupa RF) lub krioablacji (grupa KRIO) i poddano obserwacji 3 i 6-miesięcznej za pomocą wywiadu, EKG, 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera oraz badania echokardiograficznego.

W momencie wypisu ze szpitala u 34 (68%) pacjentów stwierdzono stabilny rytm zatokowy, po 3 miesiącach u 33 (66%), zaś po 6 miesiącach u 36 (72%). Badanie echokardiograficzne wykazało funkcję transportową obu przedsionków u 88% pacjentów z rytmem zatokowym po 3 miesiącach i u 91% po 6 miesiącach. Nie stwierdzono różnic statystycznych pomiędzy grupami w żadnym z okresów obserwacji. Wśród pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków, u których rytm zatokowy utrzymywał się przez 6 miesięcy, obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie się wymiarów lewego przedsionka. Chirurgiczne leczenie migotania przedsionków z użyciem irygowanej elektrody do ablacji prądem częstotliwości radiowej lub krioablacji jest metodą bezpieczną, powtarzalną i skuteczną. Obie techniki oferują podobne rezultaty w obserwacji krótko- i średnioterminowej.

wszystkim uzyskiwanie obrazów scyntygraficznych o znacznie lepszej rozdzielczości i w różnych płaszczyznach zaprogramowanych przez badającego.

Materiał i metoda: Oceniono wyniki badań wykonane techniką planarną i SPECT u 372 pacjentów scyntygraficznych klinicznym podejrzeniem ZP. W grupie 11 chorych wykonano dodatkowo badanie scyntygraficzne aerozolowe płuc. Przeprowadzono 81 badań techniką sCT u chorych, u których uprzednio wykonano scyntyografię perfuzyjną płuc. W przypadku 27 badań przeprowadzono fuzję obrazów

Wyniki: W porównaniu z techniką planarną, dzięki zastosowaniu metody SPECT potwierdzono możliwość dokładniejszego uwidocznienia położenia i wielkości ubytków perfuzji. Udowodniono, że zastosowanie tej techniki pozwala na znaczne ograniczenie liczby wyników niediagnostycznych stwierdzanych w planarnym badaniu scyntygraficznym (o około 70%).

W przypadku masywnej zatorowości płucnej istnieje ścisła korelacja uzyskiwanych obrazów zarówno w badaniu sCT jak i w scyntygrafii.

W przypadku skrzeplin przyściennych stwierdzanych w badaniu sCT (20/81 tj. 25% chorych) w badaniu scyntygraficznym opisano wysokie prawdopodobieństwo zatorowości płucnej u 50% chorych, u 3 osób stwierdzono obraz prawidłowy. W grupie osób z prawidłowym badaniem sCT badanie scyntygraficzne wykazało wysokie prawdopodobieństwo ZP u 55% badanych.

W badaniu scyntygraficznym stwierdzono ogółem 69 ubytków segmentalnych, natomiast w badaniu sCT stwierdzono skrzepliny w tętnicach prowadzących do 51 segmentów – w 40 przypadkach w badaniu scyntygraficznym widoczne były zgodne z nimi ubytki, a w 11 przypadkach wyniki obu metod były rozbieżne.

Wnioski:

– Technika SPECT w badaniach perfuzyjnych u cho-

rych z podejrzeniem zatorowości płucnej jest metodą znacznie czulszą niż rutynowo stosowana metoda planarna; pozwala na znaczne ograniczenie liczby niediagnostycznych wyników scyntygraficznych.

– Zastosowanie techniki SPECT w badaniu perfuzyjno-aerozolowym poprawia czułość i swoistość badania scyntygraficznego w diagnostyce zatorowości płucnej.

– W przypadku masywnej zatorowości płucnej istnieje ścisła korelacja między wynikami badania sCT i scyntygrafii, natomiast w przypadku zmian przyściennych w sCT badanie scyntygraficzne pozwala na określenie ich znaczenia hemodynamicznego.

– Fuzja obrazów scyntygraficznego i sCT, jest użytecznym narzędziem diagnostycznym w ocenie zatorowości płucnej.

Badania akustyczne głosu po arytenoidektomii

Lek. Małgorzata Piaskowska

promotor – prof. dr hab. med. Barbara Maniecka – Aleksandrowicz

**recenzenci: prof. dr hab. Tomasz Zaleski
dr hab. Zbigniew Sonnenberg**

Inspiracją pracy stała się świadomość „jatrogegnego horroru”, jak obustronne porażenie krtani, będące powikłaniem operacji tarczycy określił Riddel w 1970 r. Złożony i zmienny przebieg nerwów wstecznych w odcinku szyjnym, trudności techniczne samej strumektomii (nowotwory, duże wola pozamostkowe oraz wola w chorobie Basedowa) a także małe doświadczenie chirurga, to główne przyczyny tego stanu.

Śródopercyjny uraz nerwu krtaniowego wstecznego jest ciężkim powikłaniem dla pacjentów poddanych operacji tarczycy, jest też najczęstszym na świecie źródłem spraw procesowych. Zaburzenia funkcji oddechowej (szczególnie w porażeniach obustronnych), od subiektywnej duszności do nagłej, pełnej niewydolności oddechowej, wymagającej natychmiastowej interwencji, są największym problemem leczniczym, a jednocześnie tragedią dla chorego. Dopelnieniem obrazu jest zaburzona i osłabiona funkcja obronna krtani i przede wszystkim niesprawność głosu występująca z różnym nasileniem – od lekkiej dysfonii do pełnej afonii.

Odkąd tracheotomia (omijająca tylko powstałą przeszkodę) przestała być jedyną skuteczną metodą leczenia obustronnego porażenia fałdów głosowych, inne metody leczenia, od pionierskich po najbardziej współczesne, stanowią wyzwanie dla chirurgów głowy i szyi. Zawsze muszą być kompromisem pomiędzy wydolnością wentylacyjną, skutecznością

protekcijną dla niższych odcinków dróg oddechowych i jakością głosu. Trudność i konieczność kompromisu wynikają z faktu, iż zaburzenia głosu w obustronnym porażeniu krtani są na ogół odwrotnie proporcjonalne do zwężenia szpary głośni.

W pracy przedstawiono i udokumentowano obraz krtani, w której głośnia – fizjologiczny generator tonu krtaniowego, tworzący podstawę dźwięcznej fonacji – jest porażona (w wyniku operacji tarczycy) i okaleczona anatomicznie (w wyniku operacji rozszerzającej głośnie, arytenoidektomii). Arytenoidektomia jest zabiegiem, którego zadaniem jest trwałe, mechaniczne i strukturalne poszerzenie krtani (głośni), poprawiające funkcję oddechową i z założenia pogarszające warunki głosowe. W pracy wykazano, czy istnieje i jaka jest zależność jakości głosu od rodzaju dwóch wykonanych zabiegów rozszerzających głośnie:

- Arytenoidektomii klasycznej, zmodyfikowanej wg Bochenka i Kukwy (operował prof. A. Kukwa);
- Arytenoidektomii laserowej wg Ossoffa (operowała dr hab. E. Osuch-Wójcikiewicz)

U chorych z dwustronnym porażeniem krtani po operacji tarczycy, oraz ustalenie w jaki sposób zmieniły pooperacyjnie stan narządu głosu i jego morfologia wpływają na jakość głosu.

Główną i podstawową metodą oceny była analiza akustyczna przy użyciu Programu Wielowymiarowej Analizy Głosu (MDVP) firmy Kay Elemetrics, który podaje kilkadziesiąt parametrów opisujących próbkę nagrania przedłużonej fonacji, dokonując graficznej i numerycznej prezentacji parametrów. Do analizy tej wykorzystano nie tylko dość powszechnie stosowaną w tym programie samogłoskę, ale również tekst zdaniowy (najbardziej wiarygodną i adekwatną strukturę lingwistyczno-fonetyczną), co jest nowością tej pracy, oceniając przydatność takiego badania. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej. Wszystkie analizowane i porównywane głosy przed

wykonaniem analizy akustycznej zostały poddane bardzo rzetelnej, długotrwałej rehabilitacji foniatrycznej. Udokumentowano jej konieczność, zasadność i skuteczność. Ważnym przesłaniem pracy było również wskazanie doniosłości opieki laryngologiczno – foniatrycznej wszystkich pacjentów operowanych z powodu chorób tarczycy, by położyć kres indolencji, jaką w tej kwestii zaobserwowano.

Badaniom poddano grupę 75 kobiet (w tym grupę kontrolną), losowo wybranych spośród pacjentek z dwustronnym porażeniem krtani po operacji tarczycy, leczonych w ciągu 10 lat w Klinice Otolaryngologii Instytutu Chirurgii AM w Warszawie i w Poradni Foniatrycznej CSKAM w Warszawie.

W badaniach akustycznych głosu przy użyciu analizy MDVP uzyskano bardzo wyraźne różnice statystyczne pomiędzy parametrami głosów prawidłowych i z obustronnym porażeniem fałdów głosowych. Określenie, który z wykonywanych zabiegów rozszerzających głośnię: arytenoidektomia klasyczna czy laserowa, stworzył lepsze warunki anatomiczno czynnościowe do tworzenia dobrego głosu, nie dało licznych statystycznie, znamiennych różnic. Niewielkie zmiany parametrów akustycznych głosu obserwowane po operacji rozszerzającej

głośnię, wykonywanej techniką klasyczną, jak i laserową dowodzą, iż czynnikiem decydującym o jakości głosu nie była technika wykonania zabiegu, lecz dobra rehabilitacja głosu przed arytenoidektomią. Jakość głosu przed zabiegiem decydowała o jego ostatecznym kształcie po arytenoidektomii.

Przeprowadzone badania upoważniły autorkę do wyciągnięcia następujących wniosków:

1. Badania akustyczne głosów w obustronnym porażeniu krtani, przy zastosowaniu analizy MDVP, po rehabilitacji foniatrycznej i po operacjach rozszerzających głośnię – arytenoidektomiach, również po rehabilitacji foniatrycznej, nie wykazały różnic statystycznych.
2. Analiza MDVP nie wykazała różnic statystycznych pomiędzy głosami po wykonanej arytenoidektomii klasycznej i laserowej – typ zabiegu nie miał wpływu na parametry MDVP.
3. Ocena parametrów akustycznych MDVP najbardziej wiarygodnej i adekwatnej struktury lingwistyczno-fonetycznej, jaką jest zdanie, okazała się równie przydatna w analizie przedstawionego materiału, jak dość powszechnie już stosowana analiza samogłoski.

Zasady optymalnego łączenia wielopotencjalnych komórek szpiku i matryc bioresorbowalnych kwasu hialuronowego w celu wytworzenia tkanki chrzęstnej

Lek. Konrad Słynarski

promotor – *prof. dr hab. Sławomir Maśliński*

recenzenci: *prof. dr hab. Artur Dziak*

dr hab. Paweł Małydk

Dojrzałe organizmy mają ograniczone możliwości gojenia nawet niewielkich uszkodzeń chrząstki stawowej. W pracy podjęto próbę wytworzenia tkanki chrzęstnej metodami laboratoryjnymi poprzez zastosowanie mezenchymalnych prekursorowych komórek szpiku kostnego, które są obecne w organizmach dojrzałych i mają zdolność różnicowania się w kierunku szeregu tkanek mezenchymalnych. Opracowano szczegółowe procedury izolacji i hodowli komórek prekursorowych tkanki mezenchymalnej. Ponieważ matryce kwasu hialuronowego naśladują embrionalną substancję pozakomórkową i umożliwiają różnicowanie mezenchymalnych prekursorowych komórek szpiku w kierunku chondrocytów, wykorzystano je jako podłoża ukierunkowujące rozwój tkanki chrzęstnej. Podjęto próbę optymalizacji metod osadzania komórek na biomateriałach – stosowano statyczne i dynamiczne metody

osadzania oraz różne stężenia komórek. Po okresie inkubacji kompozyty podzielono na trzy grupy, które:

- wszczepiano podskórnie myszom atymicznym
- bezpośrednio po inkubacji barwiono histologiczne błękitem toluidyny dla oceny dystrybucji komórek wewnątrz biomateriału
- poddawano ocenie spektrofotometrycznej z użyciem preparatu Hoechst 33258 dla oznaczenia poziomu DNA, a pośrednio liczby komórek znajdujących się wewnątrz biomateriału

Po okresie 3 tygodni usuwano implanty podskórne myszy atymicznych i poddawano barwieniom błękitem toluidyny. W ocenie fluorymetrycznej, przy użyciu spektrofluorymetrii, we wszystkich grupach wykazano wysoki poziom retencji komórek wewnątrz biomateriałów. W preparatach usuniętych 3 tygodnie po implantacji widoczne były istotne różnice pomiędzy poszczególnymi grupami. Wraz ze wzrostem liczby osadzonych komórek, wykazywały one większą ilość chrząstki wewnątrz poszczególnych porów biomateriału. Wytworzona w ten sposób tkanka chrzęstna wraz ze wzrostem ilości komórek była bardziej zbita. Stwierdzono ponadto istotne różnice w preparatach pochodzących od poszczególnych osobników – niektóre preparaty wcale nie wykazały różnicowania w kierunku tkanki chrząstki, inne zawierały duże obszary chrząstki w zewnętrznych warstwach implantu. Potwierdza to wcześniej zaobserwowany fakt dużej zmienności osobniczej preparatów szpiku kostnego królików.

Uwarunkowania występowania padaczki po urazach czaszkowo-mózgowych, przebiegających z powstaniem krwiaków przymózgowych

Lek. Andrzej Zaręba

promotor – *dr hab. Waldemar Koszewski*

recenzenci: *prof. ndzw. dr hab. Jerzy Jurkiewicz*
dr hab. Danuta Ryglewicz

Wiele jest zamieszania terminologicznego w zakresie nazewnictwa zjawisk napadowych, związanych z urazami czaszkowo-mózgowymi. Istnieje kilka wzorców czasowych napadów drgawkowych występujących w związku z urazami głowy, ale w różnym przedziale czasowym od przebytego urazu. Wszystkie te napady są podobne pod względem symptomatologii, podczas gdy ich charakter patofizjologiczny oraz ich prawdopodobny związek z napadami występującymi w sposób powtarzalny w odległym okresie od urazu, (które spełniają kryteria rozpoznawcze padaczki pourazowej) pozostaje kwestią otwartą. Napady występujące w okresie pierwszych 1 – 2 tygodni od urazu są tradycyjnie nazywane w piśmiennictwie: drgawkami wczesnymi, wczesnymi napadami pourazowymi lub też niekiedy używane jest wobec nich określenie – wczesna padaczka pourazowa. Ten ostatni termin wydaje się być mniej właściwy, gdyż związek wczesnych napadów z prawdziwą (późną) padaczką pourazową nie jest dotychczas w pełni ustalony.

Napady wczesne z kolei, są dalej dzielone na grupę napadów bezpośrednich, występujących w ciągu kilku pierwszych godzin od urazu i grupę (właściwych) napadów wczesnych, występujących w ciągu pierwszych dni po urazie. Napady ultra wczesne wyróżniane są niekiedy dodatkowo jako oddzielna grupa: „drgawki wstrząszeniowe” („drgawki wstrząszenia mózgu”).

W odróżnieniu od napadów wczesnych, które mogą, ale nie muszą, prowadzić do rozwoju prawdziwej (późnej) padaczki pourazowej, powtarzające się napady odległe, występujące później niż po upływie jednego miesiąca od urazu, bez zastrzeżeń określane są mianem padaczki pourazowej. Niektórzy autorzy używają tu również określenia: „właściwa padaczka pourazowa” (ang. *posttraumatic epilepsy proper*) dla podkreślenia faktu, że jedynie te napady reprezentują typ prawdziwej padaczki pourazowej (w ścisłym rozumieniu dokonanej epileptogenezy – utrwalonego podłoża morfologicznego i czynnościowego dla powtarzalnego występowania zjawisk napadowych w przyszłości). W niektórych doniesieniach wyróżnia się jeszcze do-

datkową, oddzielną grupę zjawisk napadowych występujących w związku z przebytem urazem czaszkowo-mózgowym, mianowicie późne napady pourazowe. Termin ten rezerwuje się dla pojedynczych napadów, bez wyraźnej tendencji do powtarzalności, występujących w odległym okresie po urazie.

Wartość prognostyczna wielu parametrów, podawanych w piśmiennictwie jako czynniki ryzyka dla rozwoju padaczki pourazowej, charakteryzujące populację pacjentów po urazie głowy – bywa niejednoznaczna i myląca, gdyż podawane są one w dużej rozpiętości w różnych publikacjach.

Jednym z możliwych wyjaśnień obserwowanej w piśmiennictwie rozpiętości w publikowanych danych jest – prawdopodobnie – znaczna niejednorodność analizowanych grup pacjentów po przebytych urazach głowy.

Dlatego istnieje potrzeba badań przeprowadzonych w tym zakresie na podstawie analizy czystego modelu, obejmującego jednorodną grupę pacjentów neurotraumatologicznych, zestawione przy użyciu wystandaryzowanych parametrów, charakteryzujących ciężkość pierwotnego urazu głowy.

To było założeniem obecnej analizy: skonstruowanie czystego modelu jednorodnej grupy pacjentów o zobiektywizowanej ciężkości urazu głowy oraz znalezienie odpowiedzi na niektóre z pytań dotyczących czynników ryzyka dla występowania padaczki pourazowej – na podstawie prospektywnej analizy tak zestawionej grupy pacjentów.

Celem tych badań było udzielenie odpowiedzi na niektóre z pytań dotyczących rozwoju padaczki pourazowej.

Na podstawie przeprowadzonej analizy modelowej czystej grupy 141 pacjentów – leczonych w tym samym ośrodku neurotraumatologicznym, według tego samego protokołu terapeutycznego – ustalono występowanie kilku prawidłowości. Stwierdzono, że wczesne drgawki pourazowe wystąpiły u 10.64% chorych w analizowanej grupie pacjentów po urazach czaszkowo – mózgowych, przebiegających z powstaniem krwiaków przymózgowych (zgodnie zaliczanych w piśmiennictwie do grup wysokiego ryzyka w aspekcie tego zjawiska).

Stwierdzono, że wystąpienie wczesnych drgawek pourazowych podlega prawdopodobnie innym uwarunkowaniom w przypadku krwiaków nadwardówkowych niż w przypadku krwiaków podwardówkowych. W grupie pacjentów z krwiakami wyłącznie nadwardówkowymi wczesne drgawki występowały ogólnie rzadziej (6.67%) niż w całej grupie chorych z krwiakami przymózgowymi (10.64%) i tylko w przypadku krwiaków dużych rozmiarów (>3 cm), podczas gdy w przypadku krwiaków podwardówkowych odnotowano trend w kierunku częstszego

występowania wczesnych drgawek pourazowych w grupie chorych z krwiami mniejszej grubości.

W przypadku krwiałów podtwardówkowych, „punktowe” drażnienie lub ucisk kory mózgu (spowodowany krwiałkiem przymózgowym, zlokalizowanym nad jednym tylko płatem mózgu) z większym prawdopodobieństwem rzutuje na wystąpienie wczesnych drgawek niż płaszczyznowy ucisk w przypadku bardziej rozległych krwiałów, zlokalizowanych nad kilkoma płaciami mózgu.

Większego stopnia ilościowe zaburzenia świadomości po urazie były związane z wyższą częstością występowania wczesnych drgawek pourazowych, ale zależność ta w analizowanej grupie chorych nie miała charakteru statystycznie znamiennej.

Współwystępowanie krwiałów śródmózgowych i złamań kości czaszki również związane było z częstszym występowaniem napadów drgawkowych we wczesnym okresie po urazie, ale również nie potwierdzono statystycznej znamienności tej różnicy.

Napady padaczkowe w okresie odległym (12 miesięcy od urazu), jako późne następstwo urazu, wystąpiły w analizowanej grupie u 11.54% chorych po przebytych urazach czaszkowo – mózgowych, przebiegających z powstaniem krwiałów przymózgowych.

W przypadku późnych napadów nie było istotnej różnicy ani między proporcją występowania napadów a grubością i/lub rozległością krwiałów, ani (ogólnie) pomiędzy występowaniem napadów późnych – a stopniem przemieszczenia struktur linii środkowej

mózgu po urazie (trend w kierunku częstszego występowania późnych napadów u chorych z mniejszego stopnia przemieszczeniem obserwowano jedynie u tych z krwiałami wyłącznie podtwardówkowymi). Stwierdzono, że cięższy stopień ilościowych zaburzeń świadomości po urazie (będący miarą ciężkości urazu) rzutował w sposób wyraźny na prawdopodobieństwo wystąpienia napadów w okresie odległym od urazu. Napady późne częściej występowały w grupie chorych, u których w okresie wczesnym po urazie stwierdzano znaczące ilościowe zaburzenia świadomości (oceniane według skali śpiączki Glasgow – GCS<12 pkt).

W przypadku napadów późnych, inaczej niż w przypadku wczesnych drgawek pourazowych, nie stwierdzono natomiast istotnego wpływu współistnienia krwiałów śródmózgowych ani złamań kości czaszki na prawdopodobieństwo ich wystąpienia.

Stwierdzano większą częstość występowania napadów późnych u pacjentów, u których wystąpiły napady drgawkowe w okresie wczesnym po urazie, ale różnica nie miała charakteru statystycznie znamiennej. Obserwowano, że napady późne częściej występowały u chorych leczonych operacyjnie, niż zachowawczo, ale zależność ta nie była na poziomie istotności statystycznej. Nie stwierdzono, aby „profilaktyczne” długotrwałe podawanie leków przeciwpadaczkowych zmieniło ryzyko występowania padaczki pourazowej wśród pacjentów po urazach głowy, przebiegających z powstaniem krwiałów przymózgowych.

Obrony prac doktorskich

24 lutego 2006 roku (II WL)

godz. 12.00

Lek. Iwona Gromek – *Rynologiczne aspekty astmy aspirynowej*

promotor – prof. dr hab. Antoni Krzeski
recenzenci: prof. dr hab. Jacek Składzień,
prof. dr hab. Dariusz Jurkiewicz – Wojskowy
Instytut Medyczny

godz. 13.00

Lek. Konrad Czajkowski – *Ocena skuteczności leczenia owrzodzeń żylnych goleni metodą kriostrippingu*

promotor – prof. dr hab. Wiesław Stryga
recenzenci: prof. dr hab. med. Jerzy Polański,
prof. dr hab. med. Marek Maruszyński – Wojskowy
Instytut Medyczny

10 marca 2006 roku (II WL)

godz. 12.00

Lek. Ismena Głowania – *Badanie jakości leczenia cukrzycy w różnych rodzajach opieki diabetologicz-*

nej i w różnych regionach Polski

promotor – prof. dr hab. Anna Czech
recenzenci: prof. dr hab. Waldemar Karnafel,
prof. dr hab. Małgorzata Szelachowska

godz. 13.00

Lek. Arkadiusz Głowania – *Ocena czynności śródbłonna naczyńowego u osób z cukrzycą typu 1 za pomocą dożylnych testów farmakologicznych testu metacholinowego i z nitrogliceryną*

promotor: prof. dr hab. Jan Tatoń
recenzenci: prof. dr hab. Kazimierz Ostrowski,
prof. dr hab. Ida Kinalska

30 marca 2006 roku (I WL)

godz. 10.05

Lek. Adam Przybyłkowski – *Cyklooksygenazy w doświadczalnym modelu choroby Parkinsona, wywołanym 1-metylo-4-fenilo-1, 2, 3, 6-tetrahydropirydyną u myszy*

promotor – prof. dr hab. Andrzej Członkowski

recenzenci: prof. dr hab. Krystyna Pierzchała,
prof. dr hab. Ryszard Gryglewski

godz. 10.45

Mgr Elżbieta Ciara – *Identyfikacja mutacji i zmian polimorficznych w genie DHCR7 u pacjentów z zespołem Smitha, Lemlego i Opitza – korelacja pomiędzy genotypem a objawami klinicznymi choroby*
promotor – prof. dr hab. Małgorzata Krajewska – Walasek

recenzenci: prof. dr hab. Ryszard Słomski,
prof. dr hab. Jacek Zaremba

godz. 12.15

Lek. Michał Kunicki – *Antygen specyficzny dla prostaty – PSA u kobiet ze zmianami mastopatycznymi gruczołów sutkowych*

promotor – prof. dr hab. Stanisław Radowski
recenzenci: prof. dr hab. Andrzej Staszewski,
prof. dr hab. Janusz Woytoń

godz. 13.00

Lek. Lidia Liwińska – *Ocena skuteczności leczenia guzów tarczycy przezskórnymi wstrzyknięciami etanolu*

promotor – dr hab. Maciej Otto
recenzenci: dr hab. Ewa Bar – Andziak,
prof. nadzw. AM, prof. dr hab. Krzysztof Kuzdak

6 kwietnia 2006 roku (I WL)

godz. 8.30

Lek. Paulina Szczęsnowicz – Dąbrowska – *Związek pomiędzy wynikami ryometrii akustycznej a parametrami antropometrycznymi u zdrowych osobników*

promotor – dr hab. Bolesław Samoliński,
prof. nadzw. AM
recenzenci: prof. dr hab. Mieczysław Chmielik,
prof. dr hab. Piotr Zalewski

godz. 9.15

Lek. Justyna Teliga – Czajkowska – *Układ krzepnięcia w ciąży powikłanej cukrzycą*
promotor – prof. dr hab. Jadwiga Kuczyńska – Sicińska

recenzenci: prof. dr hab. Elżbieta Ronin – Walknowska,
dr hab. Małgorzata Palester – Chlebowczyk

7 kwietnia 2006 roku (II WL)

godz. 12.00

Lek. Ewa Kurowska – Mroczek – *Wartość badania scyntygraficznego z wykorzystaniem Tc-99 m sestaMI-BI w monitorowaniu leczenia chorych na raka jajnika*

promotor – prof. dr hab. Jerzy Stelmachów
recenzenci: prof. dr hab. Leszek Królicki,
prof. dr hab. Stefan Sajdak

27 kwietnia 2006 roku (I WL)

godz. 10.30

Lek. Adam Jerzy Sybilski – *Stężenie immunoglobuliny E we krwi pępowinowej a występowanie chorób atopowych w pierwszym roku życia*

promotor – dr hab. Anna Doboszyńska
recenzenci: prof. dr hab. Jerzy Kruszewski,
dr hab. Marek Kulus, prof. nadzw. AM

godz. 12.15

Lek. Janusz Kochman – *Ocena parametrów odczynu zapalnego u chorych poddawanych zabiegom angioplastyki wieńcowej*

promotor – prof. dr hab. Grzegorz Opolski
recenzenci: prof. dr hab. Mirosław Dłużniewski,
prof. dr hab. Lech Poloński

godz. 13.00

Lek. Zenon Huczek – *Prognostyczne znaczenie aktywności płytek krwi u chorych ze świeżym zawałem serca leczonym pierwotną angioplastyką wieńcową*

promotor – prof. dr hab. Grzegorz Opolski
recenzenci: prof. dr hab. Mirosław Dłużniewski,
prof. dr hab. Jacek Dubiel

godz. 13.45

Lek. Ewa Lenart – Domka – *Ocena wpływu zaburzeń depresyjnych na wyniki rehabilitacji pacjentów z przewlekłym zespołem bólowym kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego*

promotor – dr hab. Andrzej Kwolek,
prof. nadzw. Uniwersytetu Rzeszowskiego
recenzenci: prof. dr hab. Jerzy Grossman,
prof. dr hab. Jerzy Kiwerski

28 kwietnia 2006 roku (II WL)

godz. 12.00

Lek. Sabina Dobosz – *Ocena ryzyka zakażenia wertykalnego wirusem C zapalenia wątroby u dzieci matek zakażonych HIV*

promotor – prof. nadzw. dr hab. Magdalena Marczyńska
recenzenci: prof. dr hab. Piotr Zaborowski,
dr hab. Joanna Pawłowska

godz. 13.00

Lek. Małgorzata Zienowicz – *Mechanizmy działania selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny w przedklinicznych modelach zachowań lękowych*

promotor: – prof. dr hab. Adam Płaźnik
recenzenci: dr hab. Ewa Koźniewska – Kołodziej-ska, prof. dr hab. Marek Kowalczyk

Z pracami można się zapoznać w Bibliotece Głównej Akademii Medycznej, ul. Oczerki 1



Rynek zawodów medycznych

Podsumowanie monitoringu ogłoszeń o pracy w zawodach medycznych w latach 2003–2005

Mgr Jakub Sokolnicki
Samodzielna Pracownia Dydaktyki i Efektów Kształcenia AM

Opis badania

Jednym z zadań akademickich biur karier jest dostarczanie studentom i absolwentom uczelni informacji o aktualnej sytuacji i trendach na rynku pracy. Funkcjonujące w ramach Pracowni Dydaktyki i Efektów Kształcenia Biuro Karier od początku swojej działalności przygotowuje analizy dotyczące medycznego rynku pracy. Poniższe opracowanie jest podsumowaniem prowadzonego przez dwa lata monitoringu ogłoszeń o pracy w zawodach medycznych. W tym czasie przeprowadzono cztery analizy obejmujące dwumiesięczne okresy zbierania danych: III – IV 2003 (1), X – XI 2003 (2), X – XI 2004 (3), III – IV 2005 (4). Dobór takich jednostek obserwacyjnych z jednej strony uwzględniał cykle rekrutacyjne w większości organizacji i instytucji, z drugiej strony redukowało możliwość powtarzalności zamieszczanych ofert. Dzięki temu zebrany materiał możemy traktować jako reprezentatywny, co pozwoliło nam na przybliżone określenie popytu w poszczególnych grupach zawodowych pracowników służby zdrowia. Bezpośrednim źródłem informacji o wolnych miejscach pracy były ogłoszenia ukazujące się w prasie lokalnej i ogólnopolskiej, branżowej oraz w specjalistycznych portalach internetowych. Poszczególne tytuły wybrano zarówno ze względu na ilość zamieszczanych ogłoszeń, dostępność, jak i pozycję branżową danego tytułu. Były to odpowiednio:

- cotygodniowy dodatek do „Gazety Wyborczej” – „Praca” – największy zarówno pod względem ilości zamieszczanych ogłoszeń, jak i liczby odbiorców dodatek o pracy w Polsce;
- cotygodniowy dodatek do „Życia Warszawy” – „Praca i Nauka” – największa gazeta lokalna w Warszawie i na Mazowszu;
- Dwutygodnik „Służba Zdrowia” – specjalistyczne pismo branżowe o ugruntowanej pozycji na rynku i w środowisku zawodowym;
- Internetowy portal tematyczny *Esculap.pl* – największy internetowy portal medyczny w Polsce;
- Internetowy portal tematyczny *Jobmed.pl* – jeden z największych internetowych portali medycznych w Polsce;

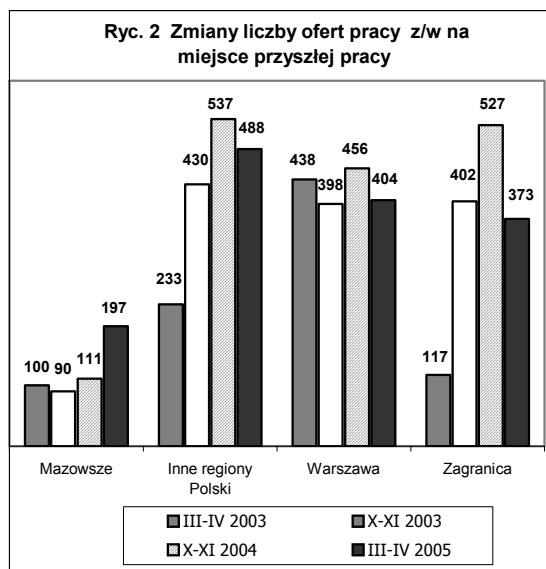
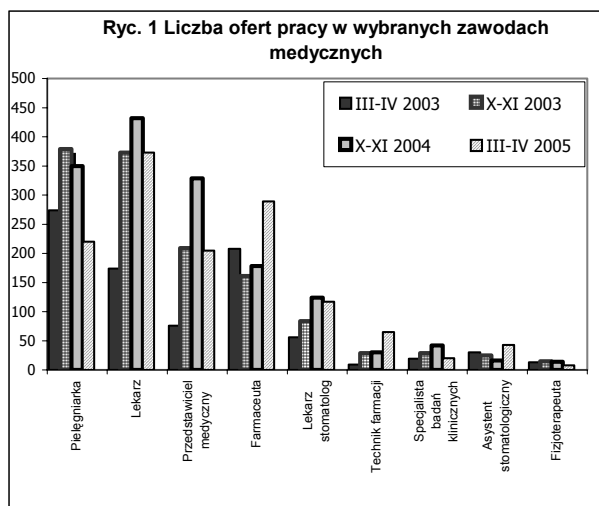
- Serwis internetowy Naczelnej Izby Lekarskiej;
- Internetowy portal tematyczny *Pracuj.pl* – największy w Polsce pod względem liczby użytkowników i ilości ofert portal poświęcony pracy i karierze. Pod uwagę brane były wszystkie oferty krajowe i zagraniczne adresowane do osób z wykształceniem medycznym. W tej grupie znalazły się osoby zarówno z wyższym, jak i średnim wykształceniem, pracownicy wszystkich szczebli, związani bezpośrednio bądź pośrednio ze służbą zdrowia.

Prezentacja i omówienie wyników

Łączna liczba ofert pracy w analizowanym okresie wyniosła 5330. Najwyższy wzrost liczby ofert – blisko dwukrotny – nastąpił między 1 (III – IV 2003) a 2 badanym okresem (X – XI 2003). Największa liczba ofert – 1631 została zamieszczona w 3 okresie (X – XI 2004). W przypadku danych dotyczących zatrudnienia największą trudnością jest ich weryfikacja i porównywalność. Ze względu na to, że badania polegające na monitoringu ogłoszeń o pracę w przypadku zawodów medycznych nie są dostępne, jednym z punktów odniesienia mogą być analizy rynku pracy w Polsce przygotowywane przez specjalistyczny portal pracy *Jobpilot*. Prezentowane tam wyniki analiz ofert pracy w analogicznych okresach w znacznym stopniu potwierdzają trendy opisane w naszej analizie.

W całym badanym okresie oferty pracy adresowane były do 18 medycznych grup zawodowych, wśród nich wyraźnie dominuje 5 grup – skupiają one 85% wszystkich ofert. Są to odpowiednio: lekarze (1352 oferty, co stanowi 1/4 wszystkich ofert), pielęgniarki (1223 – 23%), farmaceuci (836 – 16%), przedstawiciele medycy (819 – 15%) oraz stomatolodzy (381 – 7%). Na dalszych miejscach znajdują się: opiekun osób starszych i chorych (192), technik farmacji (133 oferty), asystent stomatologiczny (114), specjalista badań klinicznych (110), fizjoterapeuta (50), technik dentystryczny (31), specjalista ds. rejestracji leków (21), elektroradiolog (14), diagnosta laboratoryjny (12), dietetyk oraz specjalista zdrowia publicznego (8) i higienistka stomatologiczna (4).

Rycina 1 przedstawia dane dla dziewięciu grup zawodowych. Największą dynamikę można zaobserwować w przypadku lekarzy (między 1 a 3 okresem wzrost blisko 2, 5-krotny) i przedstawicieli medycznych (w tym samym przedziale wzrost aż 4-krotny). Wysokie wyniki dla pielęgniarek w okresach 1 i 2 (oferty dla położnych stanowią zdecydowaną mniejszość) zostały nieco obniżone w dwóch ostatnich badaniach – spadek liczby ofert pracy o 35%. Ten spadek kompensowany jest jednak częściowo przez po-



jawienie się i duży wzrost liczby ofert dla opiekunów osób starszych i chorych. Pracę w tym zawodzie mają największą szansę wykonywać osoby z wykształceniem i doświadczeniem pielęgniarskim. Warto jednak zaznaczyć, że ponad 90% tego typu ofert pochodzi z Wielkiej Brytanii. W przypadku farmaceutów i techników farmacji możemy zaobserwować dosyć dużą stabilność popytu na specjalistów tej branży. Zebrany materiał pokazuje nam, że:

- Zdecydowana większość ofert adresowanych jest do osób z co najmniej kilkuletnim doświadczeniem zawodowym. Tylko niespełna 3% wszystkich ofert kierowanych jest do osób bezpośrednio kończących studia. Najwięcej ofert dla osób bez doświadczenia adresowanych jest do asystentów stomatologicznych, pielęgniarek, farmaceutów tuż po odbyciu stażu oraz przedstawicieli medycznych;
- Najatrakcyjniejszym krajowym rynkiem pracy jest Warszawa razem z Mazowszem – 41% wszystkich ofert pochodzi z tego regionu, z czego blisko 80% to oferty warszawskie (w skali ogólnopolskiej z Warszawy pochodzi 1/3 ofert pracy);
- Ważnym rynkiem pracy na tle innych regionów

staje się także samo Mazowsze – blisko dwukrotny wzrost ofert w ciągu 2 lat;

- Obserwujemy regularny wzrost ofert zagranicznych (nieco zachwiany w ostatnim okresie). Bezpośrednim impulsem stała się akcesja Polski do Unii Europejskiej i otwarcie rynku pracy dla pracowników służby zdrowia. Najwięcej ofert pochodzi z Wielkiej Brytanii, Niemiec oraz Skandynawii. Większość tych ofert kierowana jest jednak do osób z doświadczeniem zawodowym, a także spełniających wymagania językowe;
- Odnotowano wzrost liczby ofert w pozostałych regionach Polski. Najwięcej ofert pochodzi z województw: śląskiego, małopolskiego i wielkopolskiego. Najslabiej wypadają województwa: opolskie i lubelskie;

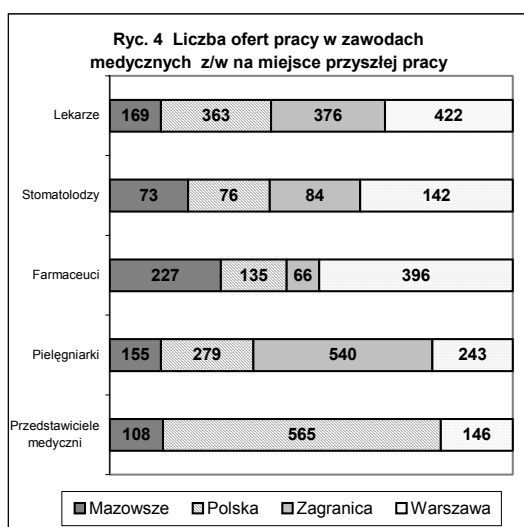
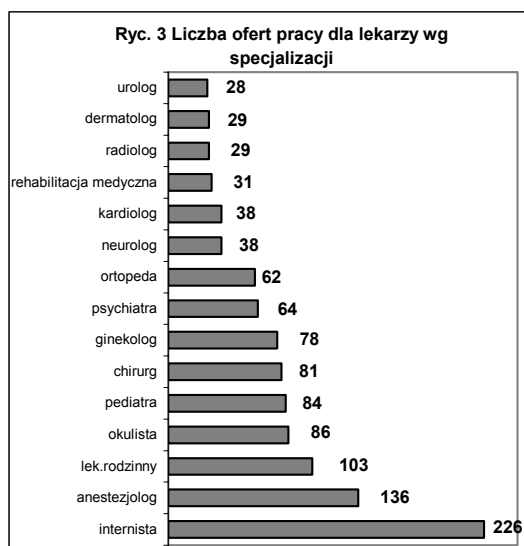
- Oferty dla lekarzy dotyczyły 40 specjalizacji, z czego do 15 najpopularniejszych odnosiło się 80% wszystkich ofert. Należą do nich między innymi: interna, anestezjologia, medycyna rodzinna, pediatria, chirurgia oraz ginekologia i położnictwo (rycina 3);

- Bardzo niewielka była ilość ofert pracy dla lekarzy po stażu (niespełna 2%) – tylko nieliczne placówki dają możliwość rozpoczęcia specjalizacji. Co ciekawe, połowa ofert dla lekarzy po stażu pochodziła z Niemiec;

- Obserwujemy nadal niewielką ilość ofert pracy dla specjalistów zdrowia publicznego;

- W przypadku grup zawodowych o największej liczbie ofert możemy mówić o „rejonizacji” ze względu na miejsce przyszłej pracy. W odniesieniu do lekarzy obserwujemy przewagę rynku warszawskiego i mazowieckiego. 1/3 stanowią oferty zagraniczne – głównie adresowane do lekarzy z dużym doświadczeniem i co najmniej jedną specjalizacją. Najwięcej ofert pochodzi z Niemiec, Wielkiej Brytanii, Szwecji, Danii i Francji. Dla stomatologów zdecydowanie najatrakcyjniejszy wydaje się rynek warszawski, ale warto zwrócić także uwagę na rosnący udział ofert zagranicznych (głównie z Wielkiej Brytanii). Wśród farmaceutów zdecydowanie dominują oferty z Warszawy i Mazowsza. Rynek pracy dla pielęgniarek zdominowany jest przez oferty zagraniczne (ponad 45%), głównie z Wielkiej Brytanii, Włoch i Skandynawii. Przedstawiciele medycyny – jako grupa zawodowa rekrutująca się spośród wszystkich pracowników służby zdrowia – najwięcej ofert mogą znaleźć wśród ogłoszeń ogólnopolskich (rycina 4);

- W treści ogłoszeń o pracę oprócz umiejętności merytorycznych coraz większą wagę przywiązują do zdolności komunikacyjnych i organizacyjnych potencjalnego pracownika oraz umiejętności zarządzania;
- Możemy zauważyć zdecydowaną przewagę ofert pochodzących z prywatnego rynku pracy. Tak jest w przypadku stomatologów (gabinety prywatne, centra stomatologiczne), farmaceutów (apteki, hur-



townie farmaceutyczne, firmy farmaceutyczne), przedstawiciele medycznych (firmy farmaceutyczne), ale także lekarzy. W przypadku lekarzy – nawet gdy pomijamy placówki zagraniczne – dominują niepubliczne zakłady opieki zdrowotnej i prywatne centra medyczne. Oferty pracy pochodzące z samodzielnych publicznych ZOZ-ów stanowią ponad 1/3 krajowych ofert dla lekarzy.



Wszystkich, którzy chcieliby bliżej poznać naszą działalność i ofertę zapraszamy do odwiedzenia naszego serwisu

www.amwaw.edu.pl/biurokarier

II Medyczne Targi Pracy

16 listopada 2005 r. odbyły się II Medyczne Targi Pracy. Targi zostały zorganizowane przez Biuro Karier AM, działające w ramach Pracowni Dydaktyki i Efektów Kształcenia. Głównym celem tego przedsięwzięcia było przybliżenie studentom i absolwentom naszej uczelni oferty firm i instytucji, które w niedalekiej przyszłości mogą stać się ich pracodawcami. Dzięki bezpośredniemu spotkaniu z przedstawicielami firm studenci mogli poznać zasady i warunki rekrutacji, a także proponowaną im ścieżkę rozwoju zawodowego. Chętni mogli zostawić swoje dokumenty aplikacyjne bądź zgłosić się do udziału w programie praktyk i staży. W tegorocznej imprezie odbywającej się w budynku Rektoratu AM uczestniczyło 12 firm – były wśród nich duże koncerny farmaceutyczne, firmy zajmujące się badaniami klinicznymi, centra medyczne, firmy pielęgnacyjno-opiekuńcze, a także firmy doradztwa personalnego, zajmujące się rekrutacją personelu medycznego. Naszym założeniem było zorganizowanie imprezy o charakterze ogólnouczelnianym, z której mogliby skorzystać studenci i absolwenci wszystkich kierunków i specjalności.

Rosnąca frekwencja i zainteresowanie studentów, a także pozytywny odzew pracodawców dowodzą, że nasze działania przynoszą efekt. Medyczne Targi Pracy wpisały się już w kalendarz ważnych wydarzeń w naszej uczelni. Chcemy, by impreza z roku na rok przyciągała coraz większą liczbę studentów i wystawców.

Warto podkreślić edukacyjną stronę targów – to właśnie dzięki bezpośrednim kontaktom z pracodawcami studenci robią pierwszy krok do aktywnego uczestnictwa w rynku pracy i uświadamiają sobie, że ich przyszłość zawodowa zależy od nich samych. Medyczne Targi Pracy to także znakomita promocja AM – jej studenci i absolwenci są najlepszą wizytówką uczelni.

Oprócz części wystawienniczej, uczestnicy targów mogli brać udział w części seminaryjnej, w ramach której odbywały się prezentacje dotyczące m.in.: medycznego rynku pracy w Polsce, wolontariatu jako formy zdobywania doświadczenia zawodowego, a także możliwości podnoszenia kwalifikacji językowych.

Na targach swoje stoisko miało także Biuro Karier AM. Wszyscy mogli zapoznać się z aktualnymi ofertami pracy, jakimi dysponuje nasze biuro, zapisać się na organizowane przez nas szkolenia, zarejestrować się w bazie danych bądź umówić się na indywidualną rozmowę z doradcą zawodowym.



Człowiek – muzyka – ruch – medycyna

mgr Jerzy Rudzik

Studium Wychowania Fizycznego i Sportu

Człowiek odczuwa potrzebę słuchania i przeżywania muzyki, a także jej tworzenia i wykonywania. Historia muzyki jest odległa. Można przypuszczać, że muzyka i mowa powstały wspólnie, a warunkował je odpowiedni rozwój ośrodkowego układu nerwowego, w szczególności kory mózgu. Następnym tego było wyodrębnienie człowieka z grup innych gatunków zwierząt, wytwarzane bowiem przez niego dźwięki występujące pod postacią mowy i muzyki odróżniały się od dźwięków wydawanych przez pozostałe istoty żywe.

Rozwój mózgu nie tylko uzdolnił człowieka do posługiwania się muzyką jako swoistym środkiem ekspresji, lecz także spowodował wykształcenie u niego uczuciowości wyższej, tej, która między innymi warunkuje potrzebę doznawania przeżyć estetycznych. Określenie „muzyka” wywołuje u odbiorcy powstawanie wyobrażeń odtwórczych i wytwórczych w zakresie różnych analizatorów, co w następstwie powoduje doznania emocjonalno-uczuciowe i intelektualne. W zależności od indywidualnych doświadczeń danej osoby z muzyką, jej cech osobowościowych oraz stanu psychicznego, mogą to być w różnym stopniu bogate wyobrażenia słuchowe, przejawiające się w wewnętrznie słyszalnej bezgłośnie muzyce, wzrokowe, pod postacią wewnętrznej projekcji obrazów, ruchowe, a nawet węchowe i smakowe. U znawców muzyki słowna zapowiedź tytułu utworu i jego kompozytora może wywołać na drodze skojarzeń słyszenie wewnętrzne odpowiednie tematu muzycznego.

Wewnątrzpsychiczna sfera człowieka jest pełna szumów, pojedynczych dźwięków, słów i muzyki. Większość osób wie z własnego doświadczenia, jak znaczne może być bogactwo ich wewnętrznego słyszenia, jak ogromna jego przestrzeń i głębia, bogata barwa dźwięków, złożoność ich harmonii oraz z jaką łatwością mogą zostać w dowolnym momencie słyszane wewnątrznie programy muzyczne, kształtowane przez emocje i poczucie rytmu (2). Środowisko zewnętrzne jest wypełnione dźwiękami pochodzenia biologicznego i pozabiologicznego. Jeśli stopień jego nagłośnienia nie przekracza fizjologicznej normy wytrzymałościowej układu nerwowego, wówczas warunki takie uważa się za naturalne do życia.

„Zahamowanie dopływu bodźców zewnętrznych do analizatora słuchowego może doprowadzić do niekorzystnych, a nawet patologicznych stanów tak w zakresie funkcji psychicznych, jak i fizycznych. Pobudzenia w zakresie analizatora słuchowego wywołują w następstwie rezonans emocjonalny, uczuciowy, motoryczny i wegetatywny, który kształtuje poczucie tempa życia, napęd działania, aktywność psychomotoryczną, stymuluje emocje, wywołuje nastroje, nadaje dynamikę procesom psychicznym” (2).

Dłużej trwająca cisza może wywołać stany wzmożonego napięcia psychicznego, stany lękowe, wpływać obniżająco na nastrój, wywoływać zaburzenia uwagi i spostrzegania. W przebiegu ciszy mogą występować doznania kompensujące ją. Przykładem może być powiedzenie: „cisza – aż w uszach dzwoni”. Wpływ ciszy na nastrój przejawia się w powiedzeniu; „ciicho jak w grobie”. Cisza czyni środowisko nienaturalnym, obcym, pozbawionym cech życia organicznego, a więc niepokojącym.

Dźwięki i muzyka towarzyszą człowiekowi nieustannie, przez całe życie. Pierwszemu oddechowi noworodka towarzyszy krzyk, który symbolizuje niejako początek życia osobniczego. Człowiek odczuwa potrzebę wydawania i wywoływania dźwięków, tych nieokreślonych – o charakterze westchnień, chrząknięć, sapnięć, mrużenia, gwizdów, okrzyków. Samo przysłuchiwanie się wydawanym dźwiękom przynosi zadowolenie. To właśnie skłania niemowlę do wydobywania dźwięków z grzechotek, piszczących lalek, a następnie przyczynia się między innymi do rozwoju mowy.

Już od dawna muzyka była wykorzystywana jako środek przynoszący pomoc i ulgę w cierpieniach i smutku, a także umożliwiającą wyrażanie radości. W tych celach posługiwali się nią czarownicy i szamani plemion pierwotnych.

W starożytnej Grecji muzyce przypisywano właściwości katharsis, pobudzania dla dobra, urozmaicenia spoczynku, zabawy.

Arystydes Kwintylian pisał: „Trzy są rodzaje muzyki – nomiczna, dytyrambiczna i tragiczna... Pierwsza kurczy dusze, przez nią budzimy uczucia smutne, druga rozszerza, przez nią podnosimy na duchu, trzecia jest pośrednia, przez nią wprowadzamy dusze w stan spokoju” (5).

W Średniowieczu muzyka została podporządkowana religii chrześcijańskiej, a nabierając cech ascezyzmu i wzniosłości, przynosiła głównie ukojenie i spokój. Jej zasadniczym zadaniem było „doskonalenie dusz” i kierowanie ich do Boga. W okresie Oświecenia szybko postępujący rozwój nauk spowodował zainteresowanie leczniczym oddziaływaniem muzyki, kształtując teorie jej wpływu na organizm człowieka stosownie do stanu ówczesnej wiedzy.

Potrzeba kompleksowego leczenia spowodowała wzrost zainteresowania muzykoterapią, zaliczaną do metod psychoterapeutycznych. Działający w XIX wieku we Lwowie lekarz praktyk Julian Stupnicki zalecał stosowanie muzyki u chorych psychicznie w formie śpiewania narodowych pieśni i czynnego muzykowania personelu razem z chorymi.

W latach pięćdziesiątych XX w. w USA powołano Narodowe Towarzystwo Popierania Leczenia Muzyką. W roku 1959 podjęto kształcenie muzykoterapeutów w Europie, a pierwszą uczelnią, która zorganizowała to stałe szkolenie, była Wiedeńska Akademia Muzyczna.

Pierwszym, który w Polsce wprowadził muzykoterapię do kompleksowego leczenia, był prof. Julian Aleksandrowicz. Wraz z prof. Stanisławem Cwynarem opracował płytowe wydawnictwo „Relaks”, umożliwiające opanowanie techniki autogennego treningu, którego ćwiczenia zostały połączone z muzyką.

Poddawanie chorych działaniu muzyki powoduje – zdaniem leczących – osłabienie lęku i niepokoju przed zabiegiem oraz zmniejszenie odczucia bólu bezpośrednio po zabiegu i z powodzeniem było stosowane w III Klinice Chorób Wewnętrznych w Krakowie i w sanatorium w Żegiestowie.

„W obronnym geście sięga się po muzykę, jako środek na to, co smuci, lęka, niepokoi, daje poczucie zagrożenia, a jednocześnie umożliwia przeżycie stanu zadowolenia, radości, poczucia wzniosłości, wyzwolenia i nieograniczonej swobody oraz oderwanie się od rzeczywistości” (6).

„Muzyka jest sztuką mniej uspołecznioną od innych – działa bardziej bezpośrednio, silniej emocjonalnie, dynamiczniej, spełniając funkcje podłoża, na które jej wykonawca lub słuchacz nakłada swoje własne emocje i uczucia” (5).

Te właściwości muzyki wykorzystuje się m.in. w leczeniu niektórych zaburzeń nerwicowych, doprowadzając do „emocjonalnej aktywizacji przeżyć o charakterze patogennym i ich ekspresyjnego ujawnienia” (6), dążąc następnie do ich odreagowania. Wykorzystuje się je także w terapii dla zwiększenia aktywności, pobudzenia do działania, przezwyciężenia stanów bierności, zahamowań, korygowania postaw rezygnacji i izolacji.

Muzyka sprzyja nawiązaniu kontaktów międzypersonalnych. Przykładem jest taniec. Jego wpływ na funkcjonowanie człowieka można ująć w następujące kategorie:

- społeczno-psychiczną
- koordynacyjno-sprawnościową
- fizjologiczno-higieniczną
- estetyczno-poznawczą

W ramach pierwszej kategorii ujawniają się resocjalizujące wartości tańca. Udział w tańcu zbiorowym pomaga uczestnikowi wyzbyć się poczucia izolacji – grupa współćwiczących stanowi małą społeczność. Taniec jako społeczny wyraz towarzyskości i radości życia służy zmianie postaw, korekcie nerwicowych sposobów przeżywania i zachowania. Ruch taneczny, z racji swego zsynchronizowania z muzyką, jest formą angażującą zarówno ciało, jak i psychikę. Zaangażowanie wielu analizatorów: ruchowego, słuchowego, wzrokowego i dotykowego, aktywizuje organizm niemal totalnie. Jeśli taniec jest zastosowany jako forma znana, opanowana przez ćwiczących, stanowi aktywny relaks psychofizyczny. Jeśli występuje jako forma nowa, stanowi trening osłabionej koncentracji uwagi u osób znerwicowanych. Pozytywnie wpływa na wyobraźnię czasowoprzestrzenną, a także na pamięć i wyobraźnię ruchową. Druga płaszczyzna oddziaływania tańca dotyczy jego wpływu na aparat ruchu. Obserwuje się tutaj poprawę postawy ciała, czucia kinestetycznego, koordynacji rucho-

wej i sprawności, co jednocześnie wpływa na zwiększenie pewności siebie i poczucia własnej wartości. W ramach trzeciej płaszczyzny zachodzą zmiany wewnątrzustrojowe. Taniec, jak każdy ruch stanowi rodzaj zabiegu higienicznego dla wszystkich układów wewnętrznych, których wydolność czynnościowa pod wpływem systematycznego udziału w terapii tańcem podnosi się. Dodatkowym, zdecydowanie pozytywnym „efektem ubocznym” tańca jest estetyka ruchu. Nabyte w czasie tańca elegancja i kultura ruchu ujawniają się w różnych sytuacjach życiowych, co daje ćwiczącemu szereg przyjemnych doznań.

Można przypuszczać, że ruch zsynchronizowany z muzyką działa silniej na organizm niż sam ruch, czy sama muzyka. Możliwość dobierania muzyki i regulowania przez to tempa, umożliwia dotarcie tak do pacjenta z zahamowaniami, jak i do nad wyraz pobudzonego.

Muzyka może być łączona z treningiem autogennym, hipnozą, psychodramą. Elementy muzyki wpływają na charakter ruchów wykonywanych przez ćwiczących. Ważniejsze z nich to agogika, dynamika, artykulacja i melodia. Ćwiczenia agogiczne obejmują umiejętność utrzymania jednakowego tempa, a także zdolność reagowania na jego zmiany. Odtwarzane ruchy mogą wynikać z dynamiki muzycznej, która wiąże się ze zmianami natężenia dźwięków.

Wyrażanie ruchem dźwięków cichych (*piano*) i głośniejszych (*forte*), związane z tym napięcie lub rozluźnienie mięśni, pozwalają na dawkowanie wysiłku fizycznego, począwszy od ruchów lekkich do ruchów intensywnych i obszer-nych, którym towarzyszy zwiększone napięcie mięśni. Odzwierciedlenie dynamiki muzycznej w ruchu kształtuje siłę, wytrzymałość i gibkość.

Istotnym czynnikiem w muzyce jest artykulacja, z którą związane jest wyrażanie ruchem płynnym, przy mięśniach rozluźnionych, dźwięków wolnych, spokojnych (*legato*), bądź ruchem zdecydowanym, szybkim, krótkim dźwięków krótkich, ostrych, oderwanych od siebie (*staccato*) (6).

Ćwiczenia, w których różnicuje się tematy rytmiczne pod względem agonicznym, dynamicznym, artykulacyjnym, kształtują pojemność pamięci, rozwijają umiejętność szybkiego reagowania na bodźce i kształtują podzielność uwagi, koncentrację i koordynację. To pomaga w uzyskaniu spontaniczności, podejmowaniu twórczych rozwiązań w zaskakujących sytuacjach. Poza możliwością korzystnego oddziaływania muzyką na konflikty psychiczne, istnieje możliwość oddziaływania poprzez układ wegetatywny na stan fizyczny człowieka. „Opiera się ona na reakcjach zachodzących w poszczególnych narządach pod postacią zwolnienia lub przyspieszenia akcji serca, podwyższania lub obniżania ciśnienia

tętniczego krwi, zmian objętości wyrzutowej serca, zwiększania lub zmniejszania wydzielania soków trawiennych podwyższania ciepłoty skóry, zwiększania wydzielania gruczołów potowych, wzrostu lub obniżania napięcia mięśniowego. Możliwość wywoływania tych reakcji jest wykorzystywana w leczeniu zaburzeń somatycznych, głównie o charakterze czynnościowym” (3).

Dla zwiększenia ukierunkowanego leczniczo działania muzyki, poza stosowaniem jej wraz ze słowem, łączy się ją także z barwnym, odpowiednio zróżnicowanym światłem, rysowaniem i malowaniem, pantomimą, elementami psychodramy, tańcem, śpiewem i snem.

Utworzenie samej „farmakopei muzycznej” jest zadaniem trudnym, ponieważ odbiór muzyki jako środka wyrazu jest indywidualnie zróżnicowany i nie zawsze jednakowy. W odróżnieniu od farmakoterapii, muzykoterapia może przyjmować formy aktywne i bierne, a każda z nich może być stosowana w technice

indywidualnej i grupowej.

Duże i wielokrotne są możliwości wykorzystywania muzyki jako środka profilaktycznego, terapeutycznego i rehabilitacyjnego w leczeniu. Muzyka mająca wielorakie płaszczyzny oddziaływania, może i powinna objąć swym działaniem rzesze osób cierpiących. Realizacja tego byłaby zgodna z potrzebami i programem rozwoju współczesnej medycyny.

Piśmiennictwo

1. Burowska Z., Głowacka E.: *Psychodidaktyka muzyczna – zarys problematyki*, Akademia Muzyczna, Kraków, 1998
2. Koblewska – Wróblowa J.: *Typy przeżyć muzycznych*. Warszawa, 1958
3. Ławrowska R.: *Muzyka i ruch*. Warszawa, 1991, WSiP
4. Opieński H.: *Dzieje muzyki powszechnej w zarysie*. Warszawa, 1962, PWM
5. Tatkiewicz W.: *Historia estetyki*, Wrocław, 1956, Zakład Naukowy im. Ossolińskich
6. Schwebe H.: *Leczenie muzyką chorych z nerwicami i zaburzeniami czynnościowymi*, Tłum.: M. Murkowska, Warszawa, 1972, PZWL

Psychoedukacja a jakość życia chorych z zaburzeniami psychicznymi

dr Artur Ostrzyżek¹
prof. dr hab. Józef Kocur²

1. *Akademia Świętokrzyska w Kielcach, Filia w Piotrkowie Trybunalskim, Katedra Rehabilitacji*
2. *Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Zakład Rehabilitacji Psychospołecznej*

Problemy psychoedukacji i oceny jej wpływu na różne obszary życia człowieka są w ostatnich latach przedmiotem szczególnej uwagi badaczy. Zainteresowanie nauk medycznych tym zagadnieniem wynika z jednej strony z przyjęcia holistycznej koncepcji zdrowia, konstytuującej prawo pacjenta do wiedzy na temat choroby oraz zrozumienia swojej sytuacji życiowej, z drugiej strony jest konsekwencją wzrastającego przekonania, iż w odniesieniu do wielu chorób skuteczny powrót

do zdrowia zależny jest nie tylko od samego procesu leczenia, ale również zakresu udzielonego choremu wsparcia psychicznego oraz jakości udzielanych mu rad i informacji. Również zagadnienia dotyczące jakości życia i jego oceny, jako komplementarnego lub alternatywnego dla badania klinicznego sposobu spojrzenia na sytuację chorego są wciąż tematem wielu doniesień. Z perspektywy medycyny szczególnie istotne wydaje się to, iż w procesie leczenia mogą następować nie tylko zmiany w stanie zdrowia pacjenta, ale że może dochodzić do zmian subiektywnie odczuwanej przez niego jakości życia. Pozytywny wpływ psychoedukacji na jakość życia chorych, prognostycznie dodatnio kształtujący poziom odczuwanej przez nich satysfakcji życiowej, nawet intuicyjnie wydaje się oczywisty i zrozumiały. Warunkiem niezbędnym wszakże, *sine qua non*, podejmowania jakichkolwiek celowanych prób pomocy terapeutycznej czy psychologicznej, a w kon-

sekwencji wpływania na szeroko rozumiany dobrostan chorych, jest konieczność identyfikacji predyktorów jakości życia badanych jednostek i grup społecznych (13, 14). Szereg badań potwierdziło korzystny wpływ psychoedukacji na jakość życia pacjentów cierpiących z powodu dysfunkcji psychicznych, zaburzeń o typie depresji, chorych na anoreksję i AIDS.

Psychoedukacja jako element leczenia psychiatrycznego powinna:

- uwzględniać specyfikę sytuacji pacjentów zdysfunkcją psychiczną;
- rozpoznawać różnice w zakresie wzorców funkcjonowania chorych;
- umożliwić zdobycie wiedzy pozwalającej na wczesne rozpoznawanie symptomów chorobowych;
- wyposażyć chorych w podstawowe mechanizmy kontroli nad własnym zdrowiem.

Mimo pewnych różnic w podejściach terapeutycznych, technikach i stosowanych programach, zasadniczym celem psychoedukacji jest udzielenie chorym pomocy i wsparcia poprzez przekazywanie im odpowiedniej wiedzy i umiejętności, mających odniesienie do indywidualnych i środowiskowych problemów wynikających z ich choroby (6, 7).

Współczesne metody psychoedukacji w aspekcie chorób psychicznych koncentrują się wokół:

1. Modelu przekazu informacji na temat choroby (Stark M., 1993)
2. Modelu aktywizacji rodzin pacjentów (Falloon I. R. H., 1994)
3. Modelu treningów podstawowych umiejętności w zakresie ADL (Lieberman D., 1997).

Specyfika kontaktu psychoterapeutycznego, będącego relacją szczególnej bliskości, intymności i zaufania, stwarza potencjalną sytuację szeregu ograniczeń w prowadzeniu psychoedukacji. Wśród czynników zakłócających efektywny kontakt terapeutyczny najczęściej wymienia się:

- świadomość doświadczenia (przebycia) choroby psychicznej (stygmatyzacja chorobą psychiczną);
- długotrwałą hospitalizację;
- izolację społeczną oraz pogorszenie statusu socjalno-bytowego z powodu choroby.

Meder podkreśla, że wystąpienie zaburzenia psychicznego jest dla chorego dużym, destabilizującym doświadczeniem, a jego koszty emocjonalne mogą utrzymywać się długo po ustąpieniu objawów podstawowych (10). Deficyty tkwiące w psychice pacjenta stwarzają często większy dyskomfort dla subiektywnie odczuwanego poziomu dobrostanu, niżby wynikało to z utraty funkcji czy ograniczenia sprawności. Spiridonow i wsp. porównywali jakość życia chorych na schizofrenię z jakością życia osób zdrowych. Uzyskane wyniki dowodzą, że chorzy znacznie niżej niż zdrowi oceniali swoją jakość życia. Negatywna

ocena badanych dotyczyła szczególnie stanu zdrowia, życia uczuciowego, sytuacji finansowej, a także ogólnego poziomu życia (15). Z badań Chądzyńskiej i wsp. wynika, iż poziom ogólnej satysfakcji życiowej chorych na schizofrenię wydaje się zależeć nie od ogólnego stanu klinicznego, ale od objawów odczuwanych jako najbardziej dotkliwe, jakimi są lęk i depresja (1). Wyniki badań Mc Clary i wsp. chorych cierpiących z powodu depresji, wobec których zastosowano programy psychoedukacyjne, wskazują na zmniejszenie o 75% liczby hospitalizacji i o połowę liczby nawrotów choroby. Zaobserwowano również wzrost subiektywnej oceny poszczególnych składowych jakości życia badanych (8). Dowrick i wsp. badając chorych na depresję, poddanych oddziaływaniom psychoedukacyjnym o charakterze interwencji dla rozwiązywania problemów, będącym składową programu zapobiegania depresji, odnotowali istotne zmniejszenie nasilenia objawów depresji w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (4).

Kasperek i wsp. badali jakość życia chorych na schizofrenię w sytuacjach trudnych związanych z chorobą. W grupie pacjentów uczestniczących w behawioralnym modelu rehabilitacji odnotowali istotne obniżenie jakości życia badanych w porównaniu z chorymi, w odniesieniu do których zastosowano model psychoedukacyjny (5). W chwili obecnej oddziaływania psychoedukacyjne wobec chorego i jego rodziny przyjmuje się za najważniejszą procedurę psychoterapeutyczną, wspomagającą długotrwałą farmakoterapię chorych na schizofrenię (2, 9, 11). Podobnie uważają inni autorzy, stojąc na stanowisku, iż zastosowanie metod psychoedukacyjnych w terapii chorób psychicznych nie może pełnić roli substytutu dla farmakoterapii, może być jednak jej cennym uzupełnieniem (3, 16).

Zgodnie z klasyczną definicją D. Benneta (1978) rehabilitacja psychiatryczna jest procesem pomocy, polegającym na pełnym wykorzystaniu możliwości i umiejętności osoby niepełnosprawnej psychicznie dla jak najpełniejszego funkcjonowania w możliwie normalnych relacjach społecznych. Wsparcie udzielane chorym psychicznie i ich rodzinom powinno skutkować zwiększeniem kompetencji i zaradności życiowej edukowanych podmiotów, co w konsekwencji może przynieść złagodzenie skutków choroby dla funkcjonowania całego systemu rodzinnego, może także dać wymierne efekty w postaci wzrostu ogólnego poziomu dobrostanu chorych. Aktywna psychoedukacja uruchamia i wspiera rezerwy odpornościowe ustroju, kształtuje osobistą niezależność chorych, wzmacnia ich sferę motywacyjną i wskazuje alternatywne sposoby radzenia sobie z chorobą, może tym samym prowadzić do osiągnięcia lepszej jakości życia psychicznie chorych.

Piśmiennictwo:

1. Chądzyńska M., Kasperek B., Spiridonow K.: *Zmienne kliniczne i demograficzne a jakość życia osób przewlekle chorych na schizofrenię*. Wiadomości Psychiatryczne 2001, t. 4 (4); 275 – 281
2. Chładzińska – Kiejna S., Górna R., Bąk O.: *Psychoedukacja w zapobieganiu nawrotom schizofrenii*. Psychiatria Polska 1997, t. XXXI (5); 595 – 606
3. Colom F., Vieta E., Reinares M., Martinez–Aran A., Torrent C. et al: *Psychoeducation efficacy in bipolar disorders: beyond compliance enhancement*. Journal of Clinical Psychiatry. 2003; 64 (9); 1101 – 5
4. Dowrick Ch., Dunn G., Ayuso – Mateos J. L., Dalgard O. S. et al.: *Problem solving treatment and group psychoeducation for depression: Multicentre randomized controlled trial*. British Medical Journal 2000 (321) 7274; 1450 – 1454
5. Kasperek B., Spiridonow K., Chądzyńska M., Meder J.: *Jakość życia chorych na schizofrenię a umiejętność rozwiązywania problemów związanych z chorobą – porównanie grup pacjentów uczestniczących w treningu behawioralnym i psychoedukacji*. Psychiatria Polska 2002, t. XXXVI (5); 717 – 730
6. Kocur J., Trendak W.: *Edukacja terapeutyczna jako element wsparcia psychicznego*. Pedagogika zdrowia. Ryki 2000, 111 – 114
7. Kocur J., Szczyński D.: *Rola psychoedukacji w procesie rehabilitacji psychologiczno–psychiatrycznej*. Przegląd Wojskowy – Medyczny 2002 (58); 56 –80
8. McClary S., Lubin B., Evans C., Watt B., Lebedun M.: *Evaluation of a community treatment program for young adult schizophrenics*. Journal of Clinical Psychology 1989; 45 (5); 806 – 8
9. Meder J.: *Leczenie i rehabilitacja przewlekle chorych psychicznie*. [W:] Meder J. (red.): *Rehabilitacja przewlekle chorych psychicznie*, Kraków 2000, 15 – 20
10. Meder J.: *Rehabilitacja a psychiatria*. Rehabilitacja medyczna 1999, t. 3 (3); 11 – 12
11. Meder J.: *Psychoedukacja pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi*. Wiadomości Psychiatryczne 2001, t. 4 (4); 263 – 266
12. Miklowitz D. J., George E. L., Richrds J. A. et al.: *A randomized study of family – focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder*. Archives of General Psychiatry 2003; 60 (9); 904–12
13. Ostrzyżek A., Czernicki J.: *Wymiary jakości życia w naukach medycznych*. Sztuka Leczenia 2002, t. VIII, 2, 73–75
14. Ostrzyżek A.: *Jakość życia – perspektywa medycyny* [W:] Kulik T. B. (red.): *Rehabilitacja 2002. Jakość życia pacjentów a rehabilitacja*. WSBiP 2002, 13–18
15. Spiridonow K., Kasperek B., Meder J.: *Porównanie subiektywnej jakości życia pacjentów przewlekle chorych z rozpoznaniem schizofrenii i osób zdrowych*. Psychiatria Polska 1998, t. XXXII (3); 297– 306
16. Zygmont A., Olfson M., Boyer C. A., Mechanic D.: *Interventions to improve medication adherence in schizophrenia*. American Journal of Psychiatry 2002; 159 (10); 1653 – 64



Komunikaty

Wyróżnienia dla naukowców AM

Profesor **Andrzej Górski**, były Rektor AM w Warszawie został zaproszony do składu Grand Jury, przyznającego najwyższą nagrodę naukową Unii Europejskiej – The Descartes Prize for Research. Prace Grand Jury będą trwały od 10 do 12 lipca, kiedy to zostaną ogłoszeni laureaci konkursu.

Nagroda Kartezjusza to prestiżowe wyróżnienie przyznawane od 2000 r. przez Dyрекcję Generalną ds. Nauki Komisji Europejskiej zespołom badawczym z krajów członkowskich i stowarzyszonych za wyjątkowo doniosłe osiągnięcia naukowe w projektach realizowanych w ramach wspólnych badań europejskich. Od 2004 roku wręczana jest dodatkowa nagroda za osiągnięcia w popularyzacji nauki w Europie i na świecie, a tym samym za stymulowanie wzrostu zainteresowania społeczeństw wynikami naukowymi oraz kie-

rowania uwagi młodych ludzi na karierę naukową. Konkurs o Nagrodę Kartezjusza jest otwarty dla wszystkich dziedzin naukowych, włącznie z naukami społeczno-ekonomicznymi. Nagrodę pieniężną można wykorzystać na cele badawcze: rozpowszechnianie wyników nagrodzonych badań lub podjęcie dalszych prac naukowych. Budżet konkursu wynosi 1, 425 mln Euro. Minimalna wysokość nagrody za osiągnięcia naukowe to 200 000 Euro; za popularyzację – 50 000 Euro.

Profesor **Andrzej Borkowski**, szef Katedry i Kliniki Urologicznej I WL został uhonorowany Medalem im. Willy'ego Gregoira. Medal, przyznawany przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne co roku jednemu urologowi na naszym kontynencie, został ustanowiony w 1994 roku. Upamiętnia on postać jednego z założycieli ETU i wręczany jest w uznaniu zasług dla rozwoju urologii w Europie, a szcze-

gólnie zasług dla Towarzystwa. Prof. Borkowski, który przez 10 lat był członkiem zarządu ETU, jest pierwszym urologiem z Europy centralnej i wschodniej, który otrzymał ten medal. Kapituła przyznająca to wyróżnienie doceniła wkład prof. Borkowskiego w działania, których celem było wyrównanie różnic w urologicznej wiedzy i praktyce między dwiema niejednakowo rozwiniętymi częściami Europy.

Prof. dr hab. Andrzej Borkowski urodził się w 1942 r. w Częstochowie. W 1965 r. ukończył wydział lekarski warszawskiej AM. W latach 1966–69 pracował w szpitalu w Częstochowie (specjalizacja 1 stopnia z chirurgii) i jednocześnie (1967–68) był rezydentem w Klinice Chirurgii Akademii Medycznej w Tuluzie. Od 1970 r. pracuje w Klinice Urologii AM w Warszawie. W 1973 r. zrobił doktorat, w 1974 r. uzyskał specjalizację 2 stopnia z urologii, w 1977 r. habilitację, a w 1980 tytuł profesora nadzwyczajnego. Od 1987 r. jest profesorem „belwederskim”, a od 1992 r. – Kierownikiem Kliniki Urologii AM. Na swoim koncie prof. Borkowski ma ponad 320 opublikowanych artykułów, 87 rozdziałów w książkach urologicznych, 213 referatów przedstawionych na międzynarodowych kongresach, 572 referaty na polskich urologicznych kongresach i sympozjach, 39 recenzji przewodów doktorskich i profesorskich. Jest członkiem kilkunastu polskich, europejskich i światowych stowarzyszeń medycznych (głównie urologicznych). W 1996 r. jako pierwszy urolog – obcokrajowiec otrzymał (na 100-lecie Francuskiego Towarzystwa Urologicznego) medal im. Felixa Guyona. (eb)

Profesor **Maciej Czaplicki** z Katedry i Kliniki Urologicznej został powołany na funkcję rzecznika Komisji Dyscyplinarnej przy Radzie Głównej Szkolnictwa Wyższego.



Publikacje, granty, nagrody

W dalszym ciągu znikomy jest odzew na listopadowy apel redakcji do wszystkich jednostek naukowo-dydaktycznych AM o informacje na temat najważniejszych publikacji, nagród i grantów. Tym razem otrzymaliśmy tylko jedną, za to dość obszerną relację z **Zakładu Stomatologii Zachowawczej**, obejmującą **I kwartał br.**

Publikacje:

1. E. Jodkowska, K. Małkiewicz: *Materiały podkładowe w stomatologii zachowawczej*; *Magazyn Stomatologiczny*, 2006, 1 (168), 26–29.
2. J. Politowska, E. Jodkowska: *Płukanki do jamy ustnej. Co i kiedy zalecić pacjentowi*; *Magazyn Stomatologiczny*, 2006, 2 (169), 22–25.
3. M. Dubielecka, E. Rusyan: *Zasadystomatologicznego postępowania profilaktyczno-leczniczego u kobiet w ciąży*; *Asystentka i Higienistka Stomatologiczna*, 2006, 1, 1, 31–33.
4. E. Rusyan, M. Dubielecka:

Opieka stomatologiczna u osób chorych przewlekle i niepełnosprawnych; *Asystentka i Higienistka Stomatologiczna*, 2006, 1, 1, 29–30.

5. A. Kwiatkowska, A. Mielczarek: *Współcześnie stosowane metody wybielania zębów*; *Asystentka i Higienistka Stomatologiczna*, 2006, 1, 1.
6. A. Mielczarek, A. Kwiatkowska: *Wybrane metody diagnostowania choroby próchnicowej*; *Asystentka i Higienistka Stomatologiczna*, 2006, 1.
7. A. Mielczarek, A. Kwiatkowska, J. Mielczarek: *Uwarunkowania pomiarów oporu elektrycznego tkanek zęba wykorzystanych w diagnostyce próchnicy*; *Stomatologia Współczesna*, 2006, 1, 25–28.
8. E. Pierzynowska, M. Zawadziński, M. Ganowicz, I. Strużycka, F. Szatko, E. Iwanicka-Grzegorek, A. Włostek, M. Wierzbicka: *Dynamika zapadalności i przebiegu próchnicy w populacji 18-letniej młodzieży polskiej w minionym dziesięcioleciu*; *Stomatologia Współczesna*, 2006, 1, 8–11.
9. A. M. Hamadeeva, M. Wierzbicka, E. Pierzynowska: *Oczekiwane efekty 7-dniowego stosowania fluorkowej pasty do zębów z triclosanem i pirofosforanami*; *Magazyn Stomatologiczny*, 2006, 2, 14–17.
10. M. Aluchna: *Zachowawcze rekonstrukcje estetyczne – nowe możliwości i stare problemy*; *Magazyn Stomatologiczny*, 2006, 3, 40–45.

Granty:

1. Grant Promotorski Nr. Rej. w Dziele Nauki 011S18/WP1/2005; Tytuł: „Postępowanie profilaktyczno-lecznicze u kobiet w ciąży, a występowanie próchnicy u ich dzieci”. Promotor: dr. hab. **S. Słotwińska**. Wykonawca: lek. stom. **M. Dubielecka**

2. Grant Promotorski Nr. Rej. w Dziale Nauki 011S18/WP2/2005; Tytuł: „Wybrane parametry kliniczne i biochemiczne a występowanie erozji twardych tkanek zębów u chorych z zaburzeniami odżywiania”. Promotor: dr hab. **S. Słotwińska**. Wykonawca: lek. stom. **E. Rusyan**
3. Grant KBN, Decyzja Nr. 0746/P05/2005/29; Tytuł: „Implikacje kliniczne miejscowego stosowania związków nadtlenu wodoru i ich wpływ na tkanki zmineralizowane”. Kierownik: dr **A. Mielczarek**. Wykonawcy: dr hab. **I. Strużycka**, dr n. techn. **M. Kwaśny**, lek. stom. **A. Kwiatkowska**, lek. stom. **M. Ganowicz**, **M. Włodarski**
4. Praca własna Nr Rej. w Dziale Nauki 01 1S18/W1/2005; Tytuł: „Wpływ zastosowanej techniki preparacji szkliwa na skuteczność zabiegu uszczelniania zębów bocznych – badania laboratoryjne i obserwacje kliniczne”. Kierownik: prof. dr hab. **E. Jodkowska**. Wykonawca: dr **M. Raczyńska**
5. Praca własna: Nr Rej. w Dziale Nauki 011S18/W3/2005; Tytuł: „System wizualizacji przestrzennej odmienności morfologicznych zębów. Komputerowy atlas anatomiczny udostępniony w sieci Internet”. Kierownik: dr hab. **I. Strużycka**. Wykonawca: lek. dent. **A. Okoń**
6. Praca własna: Nr Rej. w Dziale Nauki 01S18/WB1/2005; Tytuł: „Wpływ środków wybielających o wysokim stężeniu na połączenie materiałów kompozytowych z twardymi tkankami zęba”. Kierownik: dr **M. Raczyńska**. Wykonawca: dr **J. Iracki**

Nagrody:

Nagroda zbiorowa dydaktyczna JM Rektora AM – prof. **E. Jodkowska** (grudzień 2005)

Wystawa w CB

W dniach 10–11 kwietnia br. w bibliotece Centrum Biostruktury odbyła się **wystawa najnowszych zagranicznych książek naukowych**, zorganizowana przez firmę International Publishing Service. O godzinie 12.00 pierwszego dnia ekspozycji nastąpiło uroczyste jej otwarcie przy symbolicznej lampce wina. Inaugurację uświetnili swoją obecnością Dyrektor CB prof. Jacek Malejczyk, Dyrektor Biblioteki Głównej AM mgr Mirosława Müldner-Kurpeta, oraz Dyrektor IPS mgr Teresa Kozak.

Wystawy zagranicznej literatury naukowej organizowane są w bibliotece CB od kilku lat. Architektura pomieszczenia pozwala na jednocześnie prezentację około 300 tytułów książek. Wystawy cieszą się dużym zainteresowaniem. Frekwencja dopisała również w tym roku. W ciągu dwóch dni trwania ekspozycji odwiedziło ją blisko 80 osób – pracownicy Centrum Biostruktury, Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Dzieciątka Jezus – Centrum Leczenia Obrazów, oraz przedstawiciele Biblioteki Głównej AM i firmy IPS.

Pozycje, które cieszyły się największym zainteresowaniem i uznaniem na tegorocznej wystawie to: „General Anatomy and Musculoskeletal System”, M. Schuenke (Thieme 2006); „Oxford Desk Reference Clinical Genetics”, H.V. Firth (Oxford 2005); „Human Malformations and Related Anomalies”, R. E. Stevenson (Oxford 2006); „Knobil and Neill's Physiology of Reproduction” 3 rd edition, J. D. Neill (Academic

Press 2006); „Culture of Cells for Tissue Engineering”, G. Vounjak–Novakovic (Wiley John & Sons Ltd 2006); „Immune Response. Basic and Clinical Principles”, T.W. Mak (Elsevier 2006); „Cell Biology” 3 rd edition (Elsevier 2006); „Konekman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology” 6 th edition, (LWW 2006).

Na tegorocznej ekspozycji uwagę zwracały tytuły z oznaczeniem e-edition. Jest to nowa, rewolucyjna koncepcja wydawnicza,



umożliwiająca nabywcy korzystanie z książki zarówno w wersji tradycyjnej, jak i elektronicznej na stronie www. Rozwiązanie to pozwala na uaktualnianie treści (od 50 do 100 razy w ciągu roku), pełne przeszukiwanie tekstu, korzystanie z biblioteki obrazów w formie cyfrowej oraz łączenie się ze specjalistycznymi stronami internetowymi.

Nowością, która spotkała się z dużym uznaniem gości, jest ciekawa forma zakupu większej liczby podręczników dla studentów – tzw. „adopcja podręczników”. Polega ona na tym, że firma zajmująca się importem zagranicznych wydawnictw medycznych (np. IPS) zwraca się każdorazowo do wydawnictwa o podanie ceny specjalnej, uzależnionej od ilości zamawianych egzemplarzy, oraz przekazanie egzemplarza bezpłatnego dla wykładowcy.

A. Czarnecka