

magazyn OTORYNO- LARYNGOLOGICZNY

KWARTALNIK ● PAŹDZIERNIK – GRUDZIEŃ 2007 ● TOM VI ● ZESZYT 4

syllabus ryнологiczny – dodatek

No **24**

- O PRZYWRACANIU WYGLĄDU TWARZY
– ASPEKTY ETYCZNE, TECHNICZNE I WYNIKI PIERWSZEGO
PRZESZCZEPU ALLOGENICZNEGO TWARZY
prof. Benoît Lengelé
- AKTUALNY POGLĄD
NA POWIĄZANIA POMIĘDZY NIEŻYTEM NOSA
I ASTMĄ OSKRZELOWĄ
dr med. Monika Świerczyńska
prof. dr hab. med. Ewa Nizankowska-Mogilnicka
- TO NAPRAWDĘ MIAŁO MIEJSCE
prof. dr hab. med. Antoni Krzeski



dr hab. med. Janina Biskupska-Więcko

W NUMERZE

TWORZYLI POLSKĄ LARYNGOLOGIE
dr hab. med. Janiana Biskupska-Więcko92
dr Stanisław Zabłocki

O PRZYWRACANIU WYGLĄDU TWARZY
– ASPEKTY ETYCZNE, TECHNICZNE I WYNIKI
PIERWSZEGO PRZESZCZEPU ALLOGENICZNEGO
TWARZY93
prof. Benoît Lengelé

AKTUALNY POGLĄD NA POWIĄZANIA
POMIĘDZY NIEŻYTEM NOSA I ASTMĄ
OSKRZELOWĄ102
dr med. Monika Świerczyńska
prof. dr hab. med. Ewa Niżankowska-Mogilnicka

TO NAPRAWDĘ MIAŁO MIEJSCE108
prof. dr hab. med. Antoni Krzeski

syllabus rymologiczny – dodatek

Komitet redakcyjny:

redaktor naczelny – prof. dr hab. med. Antoni Krzeski
sekretarz redakcji – dr med. Agnieszka Strzembosz
redaktor – mgr Dorota Polewicz

Patronat naukowy:

Katedra i Klinika Otolaryngologii Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik – prof. dr hab. med. Kazimierz Niemczyk

Rada naukowa:

przewodniczący:

– prof. zw. dr hab. med. Grzegorz Janczewski

członkowie:

- prof. zw. dr hab. med. Teresa Goździk-Żołnierkiewicz
- prof. dr hab. med. Stanisław Bień
- prof. dr hab. med. Wojciech Golusiński
- prof. dr hab. med. Elżbieta Hassmann-Poznańska
- prof. dr hab. med. Dariusz Jurkiewicz
- prof. dr hab. med. Barbara Maniecka-Aleksandrowicz
- prof. dr hab. med. Kazimierz Niemczyk
- prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz
- prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska
- doc. dr hab. med. Ewa Osuch-Wójcikiewicz

Opracowanie graficzne: M-art, Jolanta Merc, tel. 739 88 24

© Wydawca: Wydawnictwo EGERIA B. Krzeska

Adres korespondencyjny: Magazyn Otolaryngologiczny
02-218 Warszawa 124, skr. poczt. 60

Wszelkie prawa zastrzeżone. Kopiowanie w części lub w całości
bez uzyskania zezwolenia wydawcy jest zabronione.

Fotografia na okładce – patrz strona 92.

Drodzy Czytelnicy,

*Niech radość i pokój goszczą w Waszych
domach i w Waszych sercach przy świątecznym
stole, a Nowy Rok 2008 przyniesie wszystko to,
czego pragniecie i czego oczekujecie:
zdrowie, pomyślność i szczęście.
Z całego serca życzę pogodnych,
pełnych uroku Świąt Bożego Narodzenia
i wspaniałego Nowego Roku*

Antoni Krzeski

Mędrzy świata, monarchowie

*Mędrzy świata, monarchowie
gdzie śpiesznie dążycie?
Powiedzcie nam, trzej królowie,
chcecie widzieć dziecię?
Ono w żłobie, nie ma tronu
i berła nie dźwierz,
a proroctwo Jego zgonu
już się w świecie szerzy.*

*Mędrzy świata, złość okrutna
Dziecię prześladowe.
Wieść okropna, wieść to smutna,
Herod spiszek knuje.
Nic monarchów nie odstrasza,
do Betlejem śpieszą
Gwiazda Zbawcę im ogłasza,
nadzieją się cieszą.*

*Przed Maryją stają społem,
niosą Panu dary.
Przed Jezusem biją czołem,
składają ofiary.
Trzykroć szczęśliwi Królowie,
któż wam nie zazdrości?
Cóż my damy, kto nam powie,
pałając z miłości?*

*Tak jak każą nam kapłani,
damy dar troisty:
modły, pracę niosąc w dani
i żar serca czysty.
To kadzidło, mirrę, złoto
niesiem Jezu szczerze.
Co dajemy Ci z ochotą,
od nas przyjm w ofierze.*

Warszawa, grudzień 2007 r.

TWORZYLI POLSKĄ LARYNGOLOGIE

**JANINA
BISKUPSKA-WIĘCKO
(1925–2007)**

Urodzona w Warszawie 19.01.1925 r., z d. Michalak, córka Stanisława i Michaliny z domu Dąbrowskiej. W 1944 r. zdała maturę na tajnych kompletach Państwowego Gimnazjum i Liceum im. Narczyży Żmichowskiej w Warszawie i została przyjęta na Wydział Lekarski tajnego Uniwersytetu Ziemi Zachodnich, który w czasie wojny działał w Warszawie. Od 1943 r. uczęszczała na szkolenia sanitarne w Szpitalu Dzieciątka Jezus w Warszawie, zorganizowane przez służbę sanitarną AK (poświadczenie prof. dr. med. Jana Szymańskiego). Brała udział w powstaniu w zgrupowaniu „Chrobry II” jako sanitariuszka przydzielona do punktu sanitarnego zorganizowanego przy ulicy Sosnowej 8 (boczna od ul. Złotej).

W 1945 r. dzięki pomocy materialnej udzielonej przez rodzinę uratowaną z powstania rozpoczęła studia lekarskie na Uniwersytecie w Łodzi. Po powrocie z Niemiec rodziców wywiezionych po upadku powstania oraz po powrocie brata z obozu w Mauthausen w 1947 r. wróciła do Warszawy i kontynuowała studia na AM.

W 1950 r. otrzymała absolutorium i podjęła pracę na stanowisku młodszego asystenta w Instytucie Radowym im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie. 30.11.1951 r. otrzymała dyplom lekarza. Za namową prof. dr. med. A. Dobrzańskiego, który był konsultantem w Instytucie Radowym, przeniosła się do Kliniki Otolaryngologii AM w Warszawie. W 1962 r. otrzymała etat nauczyciela akademickiego. Głównymi kierunkami jej zainteresowań i badań naukowych były chirurgia plastyczna i rekonstrukcyjna głowy i szyi. W 1974 r. habilitowała się na Wydziale Lekarskim AM w Warszawie na podstawie pracy pt. „Allogenne, konserwowane przeszczepy chrząstki żebera w operacjach plastycznych twarzy i w rekonstrukcjach małżowiny usznej”. Była członkiem Komisji Transplantologii PAN. Przez wiele lat była konsultantem Ośrodka



Naukowo-Badawczego Kliniki Otolaryngologicznej w Ciechocinku, a także przewodniczącą Kierowniczego Zespołu Naukowego Uzdrawiska Ciechocinek. Członek Polskiego Towarzystwa Otorinolaryngologów oraz Polskiego Towarzystwa Chirurgii Plastycznej i Rehabilitacyjnej. W latach 1984-1988 była przewodniczącą Zarządu Warszawskiego Oddziału PTORL-CHGiS. Uchwałą Rady Państwa została odznaczona Złotym Krzyżem Zasługi. Ponadto otrzymała Odznakę „Za Wzorową Pracę w Służbie Zdrowia”, Złotą Odznakę „Zasłużony dla Uzdrawisk Polskich” oraz medal „Godnemu Chwała – Dignum Laude”. Przez całe życie zawodowe związana z Kliniką Otolaryngologii AM w Warszawie, w 1987 r. przeszła na emeryturę. Zmarła 9 lipca 2007 roku. Pochowana w grobie rodzinnym na Starych Powązkach.

**dr Stanisław Zabłocki
ul. Wojska Polskiego 12/3
02-300 Elbląg**

O PRZYWRACANIU WYGLĄDU TWARZY

– aspekty etyczne, techniczne i wyniki pierwszego przeszczepu allogenicznego twarzy

prof. Benoît Lengelé

FACIAL TRANSPLANTATION – ethics, techniques and results of the first facial allograft

The first facial transplantation was performed in Amiens (France) on the 27th of november 2005. Overbearing the technical limits, this definitely novel procedure, seemingly transgressing certain cultural bans concerning transplantation of the visible organs, opens aside from numerous perspectives in reconstructive surgery, a large field for scientific investigations on the dynamics and significance of the facial functioning. It also leaves us with numerous questions of ethical and medical origin. We briefly describe here substantial techniques of the operation aiming, above all, in restoration of the oral function and the expressivity of the face, the principal immunosuppressive treatment hampering the rejection of the graft and the anatomical, neurological and functional results observed one year after the operation. Idem shows perfect morphological, dynamical and cortical integration of the transplant within the recomposed face, confirming the soundness of surgical indications and enabling us to present truly objective arguments to ethical remarks, arising in the terms of facial and psychological identity of the patient receiving the graft.

„Ne pas oser, c'est ne rien faire au bon moment”.

*Napoléon Bonaparte,
Mémorial de Sainte Hélene, 1822*

Pierwszego przeszczepu twarzy dokonano 27 listopada 2005 r. w Amiens (Francja). Ten nowatorski zabieg, na pozór naruszający pewne normy kulturowe dotyczące przeszczepiania widocznych organów, był uważany dotychczas za niemożliwy do wykonania. Jego przeprowadzenie, po pokonaniu licznych ograniczeń technicznych, stworzyło wiele możliwości w zakresie badań naukowych związanych z dynamiką i znaczeniem funkcji twarzy. W chirurgii rekonstrukcyjnej ubytków tkanek pojawiły się nowe perspektywy. Zrodził się również ogrom pytań natury zarówno etycznej, jak i medycznej. Poniższa praca stanowi opis podstawowych technik operacyjnych, służących do odtworzenia funkcji ust oraz ekspresji twarzy, a ponadto obejmuje podstawy leczenia immunosupresyjnego, którego celem jest kontrola (procesów) odrzucania przeszczepu. Przedstawia również wyniki anatomiczne, neurologiczne i czynnościowe uzyskane po upływie roku od przeszczepienia. Prezentowany przypadek ukazuje doskonałą integrację morfologiczną, dynamiczną i korową przeszczepu w obrębie rekonstruowanej twarzy, czym potwierdza słuszność wskazań operacyjnych. Co więcej, pozwala odnaleźć obiektywne argumenty wobec pojawiających się zastrzeżeń etycznych dotyczących tożsamości wizualnej i psychologicznej biorcy.

„Niepodjęcie ryzyka oznacza zaniechanie działania we właściwym momencie”.

*Napoleon Bonaparte,
„Pamiętnik ze Świętej Heleny”, 1822*

(Mag. ORL, 2007, VI, 4, 93–101)

Chirurgia rekonstrukcyjna dużych ubytków twarzy powstawała w zamęcie I wojny światowej. Na linii frontu, biegnącej przez Flandrię, Pikardię i Atrois, chirurdzy wywodzący się ze wszystkich krajów będących w stanie wojny, stanęli po raz pierwszy w historii przed ogromem okaleczeń ludzkiego ciała. To właśnie w polowych szpitalach zlokalizowanych w pobliżu okopów rodziły się podstawy rekonstrukcji twarzy, w tym czoła, powiek, nosa, policzków, ust i podbródka. Ówczesne techniki rekonstrukcyjne obejmowały przeróżne plastyki autologiczne, dla których inspiracją były techniki przenoszenia płatów skórnych, opisane przez Nelatona, jak również rysunki obrazujące rezultaty tych działań. Prace te przetrwały dla potomności w postaci pożółkłych fotografii bohaterów, a historia zachowała je w pamięci, zaszczytnie tytułując: „Ranni w twarz”. Prawie cały wiek później, u progu nowego tysiąclecia, uzupełnianie dużych ubytków ciała w obrębie twarzy wciąż opierało się na wykonywaniu autoprzeszczepów tkankowych. Lepsze wykorzystywanie możliwości anatomicznych i doskonalsze sposoby zaopatrywania przesunięć prowadziły do coraz większej precyzjności technik chirurgicznych. Płaty, początkowo uszypułowane, później przenoszone z zastosowaniem technik mikrochirurgicznych, były coraz bardziej urozmaicone w swoim bogactwie kształtów, a techniki chirurgiczne stawały się bardziej dokładne w zakresie wskazań i skuteczności oraz mniej okaleczały miejsce pobrania przeszczepu. Ci, którzy dziś potrafią z dystansem i pokorą przeanalizować wyniki przyjętego postępowania, wiedzą, że te wyrafinowane techniki operacyjne nie zawsze przynoszą takie efekty kosmetyczne i funkcjonalne, jakich oczekiwano. Ponadto istnieją podstawy do stwierdzenia, że wstępne opracowanie chirurgiczne płata przemieszczanego nie wystarcza, aby znacząco poprawić wyniki. Twarz rannego po wielokrotnych i złożonych zabiegach rekonstrukcyjnych jest niczym pole bitwy, na którym chirurg musi być przewidującym strategiem. W powstałej mozaice geograficznej leżą obok siebie, poprzedzielane bliznami i często pozbawione dynamiki czynnościowej, przeróżne struktury anatomiczne. Stojąc w obliczu powyższych faktów, czy można pogodzić się z nieuchronnością tych wymuszonych i niepokonanych do tej pory technik, i zaakceptować fakt, że chirurgia dotknęła w tym miejscu granicy swoich możliwości? Co więcej, w równoległej dziedzinie medycyny – immunologii transplantacyjnej – nastąpił znaczący postęp, który umożliwił przez podawanie podstawowego

leczenia immunosupresyjnego zastosowanie złożonych alloprzeszczepów tkankowych.

Czy nie należało więc odważyć się na realizację marzeń i podjąć się opracowania projektu przeszczepu posiadającego zarys obcej twarzy, pobranego od dawcy w stanie śmierci mózgowej? Po długich i intensywnych rozmyślaniach dochodzimy do przekonania, że podjęcie się takiego przedsięwzięcia jest obowiązkiem lekarza, który stoi w obliczu choroby poważnie zniekształcającej i czyniącej człowieka całkowicie niezdolnym do funkcjonowania; że jest to zwykły obowiązek humanitarny.

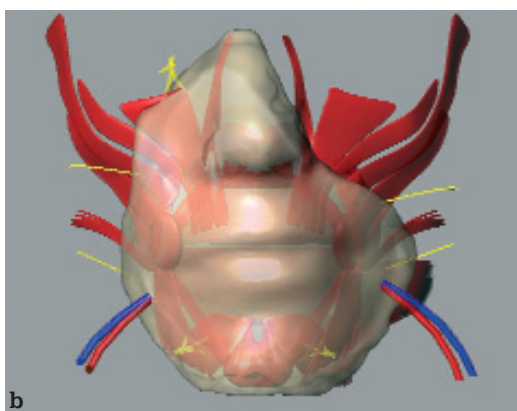
Pacjentka i przygotowania operacyjne

Pierwszego przeszczepu twarzy dokonano u 38-letniej pacjentki, która została przyjęta do Centrum Szpitalno-Uniwersyteckiego w Amiens (Francja) 31 maja 2005 r. U kobiety stwierdzono bardzo rozległy ubytek tkanek w obrębie wszystkich części miękkich środkowego regionu twarzy, który powstał w wyniku pogryzienia przez psa. Ubytek odsłaniał znaczną część szkieletu szczękowo-twarzowego, dziąsła, łuki zębowe. Kolejno obejmował amputację dystalnej części piramidy nosa na całej jej grubości, wargę górną i dolną oraz podbródek. Bocznie ubytek tkanek rozciągał się w kierunku policzków, bardziej w prawą okolicę jarzmową niż lewą (**ryc. 1a**). Pacjentka była pozbawiona całej dynamiki ust i co za tym idzie, nie mogła pić, jeść ani mówić. Pomimo że mimika twarzy ostatecznie ograniczała się do regionu czołowo-oczodołowego, wstępne badanie kliniczne ujawniło, że pacjentka oszczędzała nienaruszone proksymalne kikuty mięśni dźwigaczy warg i mięśni jarzmowych.

Obserwowany w badaniu przedmiotowym ubytek tkanek twarzy dawał podstawy do wykorzystania technik przeszczepu allogennego twarzy. Pacjentka została poddana trzem niezależnym ekspertyzom psychologicznym, które jednogłośnie potwierdziły stabilność jej stanu umysłowego i zdolność do wyrażenia zgody na proponowane postępowanie wraz z ograniczeniami tego nowatorskiego leczenia. Pacjentka zapoznała się z metodą częściowego alloprzeszczepu twarzy, zaakceptowała proponowane rozwiązanie, a dokumentacja została przedstawiona kompetentnym władzom francuskim do spraw zdrowia. Kolejno Francuskie Biuro ds. Bezpieczeństwa i Zgodności Protokołów Zdrowotnych (*Agence Francaise pour la Sécurité et l'Agrément des Protocoles de Santé – AFSAPS*), Biuro ds. Biomedycznych (*l'Agence*



a



b



c

Ryc. 1. Twarz pacjentki po urazie (a), model przeszczepu twarzowego (b) twarz pacjentki po przeprowadzonym przeszczepie (c).

de Biomédecine – ABM) oraz Komitet Konsultacyjny Ochrony Człowieka w ramach Badań Biomedycznych (*Comité Consultatif de Protection des Personnes dans le cadre de Recherches Biomédicales* – CCPPRB) wyraziły zgodę i uznały zaproponowany protokół postępowania za zgodny z prawem.

Przygotowując pacjentkę do zabiegu operacyjnego, starannie pielęgnowano jej twarz, oczyszczając brzegi rany z tkanek martwiczych w trakcie procesu bliznowacenia. Zastosowano intensywną fizjoterapię w okolicy szczękowo-twarzowej, aby maksymalnie zapobiec bliznowatemu wciąganiu powierzchni twarzy oraz spontanicznemu przykurczowi mięśni żwaczy, który w efekcie stopniowo ograniczał otwieranie ust. Ponadto pacjentka została poinformowana o konieczności trenowania mięśni mimicznych twarzy, żeby nie utracić resztkowej czynności unerwionych kikutów mięśni, aktywnych w części dystalnej. Oprócz tego codziennie udzielano pacjentce wsparcia psychologicznego. Raz na miesiąc miała wykonywany czynnościowy rezonans magnetyczny głowy w celu monitorowania, w sposób prospektywny, ewolucji reprezentacji korowej twarzy przed i po planowanej transplantacji.

W tym czasie komputerowo odwzorowano wymagany kształt przeszczepu (ryc. 1b), a wszystkie etapy pobrania zostały prześledzone na modelach anatomicznych. Układ naczyniowy głowy, uwidoczniiony na tych modelach, został najpierw nastrzyknięty kolorowym, cieniującym lateksem, tak aby optymalnie określić linie cięcia, a następnie dokonać pełnego zespolenia sieci naczyniowej wszystkich tkanek zawartych w przeszczepie. Te badania morfologiczne wykazały, że unaczynienie twarzy po stronie prawej i lewej jest wystarczające do zapewnienia zrów-

noważonego unaczynienia tkanek przygotowywanych do przeszczepienia, włączając w to skórę i tkankę podskórną przeszczepu, dwadzieścia mięśni okalających usta wraz z unerwieniem segmentarnym, wywodzącym się z nerwu twarzowego, szkielet chrzęstny nosa, cztery nerwy czuciowe – podoczołowe (V2) i żuchwowe (V3), jak również błonę śluzową warg, policzków oraz skórę przedślonka nosa.

Ostatecznie została powołana wielodyscyplinarna grupa naukowców, składająca się z pięćdziesięciu lekarzy. Do tego zespołu medyczno-chirurgicznego włączono oprócz chirurgów plastycznych i szczękowo-twarzowych odpowiedzialnych za postępowanie operacyjne, ekipę reanimacyjną, transplantologów, immunologów, radiologów, patologów, psychiatrów, biologów medycznych oraz specjalistów zajmujących się układem nerwowym. Członkowie grupy zobowiązani byli do zapewnienia ciągłości medycznej pracy oraz do zebrania materiałów dotyczących wszystkich danych uzyskanych w czasie prowadzenia badań.

Postępowanie chirurgiczne i okres pooperacyjny

W ciągu 6 miesięcy oczekiwania została wyselekcjonowana 48-letnia potencjalna dawczyni w stanie śmierci mózgowej. Koordynatorzy transplantacji przedstawili członkom jej bliskiej rodziny dokumentację z podstawowymi założeniami całego procesu, ukazali zarysy tkanek potrzebnych do pobrania i uzyskali zgodę na pobranie przeszczepu wielonarządowego oraz tkanek do przeszczepu twarzy. Podobieństwa pomiędzy dawcą a biorcą oprócz koloru i struktury skóry dotyczyły takiej samej grupy krwi (0+) i wspólnych 5 spośród 6 antygenów HLA (biorca:

HLA A2-3, B8-44, DR 3-7; dawca: HLA A2-3, B8-44, DR 15-3). Przed zabiegiem pobrano od dawcy szpik kostny z grzebieni biodrowych i zamrożono.

Po wykonaniu tracheotomii u dawcy, tkanki twarzy niezbędne do przeszczepienia zostały pobrane zgodnie z protokołem opracowanym w fazie eksperymentalnej. Za pomocą sterylnego metalowego modelu ubytku naniesiono na twarz dawcy dokładny zarys przeszczepu, niezbędny do uzupełnienia ubytku twarzy biorcy. Następnie wyłoniono układ naczyniowy znajdujący się na dolnej krawędzi żuchwy wraz z dystalnym końcem nerwu twarzowego. Po uniesieniu mięśni dźwigaczy ust aż do ich przyczepu proksymalnego, do boku rozpreparowywano kolejne tkanki, uwidoczniając wszystkie gałązki nerwu twarzowego po stronie lewej i prawej, ciągnące się do powierzchni powięzi żwaczowej, a dzielące się na poszczególne gałązki w miejscu pojawienia się w łożu ślinianki przyusznej. Po wypreparowaniu mięśnia policzkowego przeszczep twarzy odpreparowano podokostnowo od szkieletu, co pozwoliło lepiej uwidocznić dystalne włókna czuciowe nerwów szczękowych i żuchwowych, wychodzące z otworów podoczodołowych i podbródkowych. Włókna te wydłużono przez zniesienie ścian kostnych kanałów, tak aby uzyskać wystarczającą długość do zespolenia mikrochirurgicznego. W ostatnim etapie wypreparowano błonę śluzową z jam nosa oraz przedsionka jamy ustnej, aby umożliwić uwolnienie przeszczepu. Jednocześnie został pobrany przeszczep „pomocniczy” z lewego przedramienia. Zgodnie z wymaganiami wydanymi przez Biuro ds. Biomedycyny, dotyczącymi przeszczepów wielonarządowych, oba widoczne miejsca pobrania u dawcy zostały odpowiednio zaopatrzone. Przedramię zrekonstruowano przez jego proste zszycie; powierzchnię twarzy odtworzono *ad integrum* za pomocą wybarwionej i umalowanej maski silikonowej, którą ukształtowano na podstawie odlewu gipsowego twarzy dawcy przed rozpoczęciem operacji. Odwołując się do antycznego rytuału gallo-romańskiego dotyczącego *imago*, jak również z szacunku dla dawcy i jej rodziny, po odtworzeniu twarzy ciało zmarłej mogło być w spokoju oddane rodzinie.

W obrębie twarzy biorcy uwidoczniono po kolei wszystkie struktury anatomiczne obecne w przeszczepie. Ranę stale opracowywano, uwalniając mięśnie żwacze oraz przetrwałe kikuty mięśni mimicznych twarzy z bliznowatej tkanki łącznej. Mięśnie wypreparowano łącznie z nienaruszonymi gałęziami unerwienia ruchowego oraz gałęziami końcowymi pni czuciowych

nerwu trójdzielnego, unerwiających środkowe i dolne piętro twarzy. Tętnice i żyły twarzowe po stronie prawej i lewej zostały, w oczekiwaniu na przeszczep, w ten sam sposób wyeksponowane w obu łożach podżuchwowych. Przeszczep twarzy był płukany za pomocą urządzenia zwanego ILG-1, a następnie przechowywany w temperaturze 4°C. Po komplementarnym opracowaniu został przekazany do mikroimplantacji. Po 4 godzinach niedokrwienia doprowadzono do rewaskularyzacji przeszczepu, uwalniając zaciski z mikroanastomoz wykonanych na tętnicy i żyły twarzowej po stronie prawej. Od razu, jak tylko odtworzono przepływ naczyniowy, przeszczep twarzy odzyskał swoją barwę i rozmiar na całej powierzchni. Było to możliwe dzięki doskonałemu funkcjonowaniu zespołów krzyżujących linię pośrodkową, głównie w sieci okołoustnej, oraz dzięki ciągłości pomiędzy angiosomami twarzy po stronie prawej i lewej.

Przywracanie wyglądu twarzy dotyczyło kolejno warstw od głębokich do powierzchniowych. Najpierw zamknięto przedsionek jamy ustnej na dole, a następnie na górze. Kolejno zespolono nerwy czuciowych prawych, a potem lewych. Następnie, z zachowaniem należytej ostrożności, odtworzono ciągłość naczyń twarzowych po stronie lewej. Zespalano je w taki sposób, aby móc skompensować ewentualną zakrzepicę naczyń po stronie prawej. W ostatnim etapie zszyto koniec do końca mięśnie okrężne ust, które zidentyfikowano zarówno na szkieletcie biorcy, jak i na obrzeżach przeszczepu. Osobne zespolenie ruchowe zostało wykonane na gałęzi brzeżnej żuchwy lewego nerwu twarzowego. W ten sposób uzyskano odpowiednie odżywienie i dynamikę mięśni obniżających wargę dolną, których unerwienia nie znaleziono na twarzy biorcy. W przeszczepie po stronie prawej brakowało homologicznej brzeżnej gałęzi żuchwowej nerwu twarzowego. Rekonstrukcję zakończono starannym zszyciem powłok w dwóch płaszczyznach. W rezultacie od razu uzyskano zarys twarzy układający się w kształt doskonałego owalu. Na etapie rewaskularyzacji przeszczepu twarzowego dokonano jednocześnie przeniesienia przeszczepu pomocniczego przedramiennego, którego naczynia odpromieniowe zostały zespolone z tętnicą i żyłą piersiowo-grzbietową lewą, uwolnionymi z dołu pachowego. Od momentu przywrócenia krążenia, płat ten osadzony u biorcy na wysepce w bruździe podsutkowej, stał się utajonym źródłem informacji o stanie immunologicznym chorej. Równocześnie był rezerwuarem tkankowym, dzięki któremu możliwe stało się stopniowanie

ewentualnych epizodów odrzucania na podstawie biopsji skórnej, bez uszkodzania przeszczepu twarzowego.

Po 16-godzinnej operacji pacjentka została przekazana na oddział reanimacyjny, gdzie następnego dnia po wybudzeniu, ze wzruszeniem i bez strachu odkryła swoją nową twarz. Aby zapobiec odrzucaniu przeszczepu, włączono indukcyjne leczenie immunosupresyjne, obejmujące tymoglobuliny (1,25 mg/kg/dobę przez 10 dni), takrolimus (dawki leku były dopasowywane tak, by utrzymać poziom w krążeniu pomiędzy 10 a 15 mg/ml w ciągu pierwszego miesiąca), mykofenolan mofetilu (2,0 g/dobę) oraz prednizon podawany w dawkach zmniejszających się, począwszy od 250 mg. Dodatkowo włączono profilaktykę przeciwko zakażeniu wirusem cytomegalii w postaci valgancykloviru (300 mg/dobę), Bactrim (480 mg/dobę), aby zapobiec rozwojowi zapalenia płuc o etiologii *Pneumocystis jirovecii*, oraz Augmentin (3,0 g/dobę) w profilaktyce zakażenia pola operacyjnego. Wzięto również pod uwagę wcześniejsze obserwacje zespołu lionńskiego, poczynione w zakresie przeszczepiania narządów oraz rąk, że komórki hematopoetyczne wywodzące się z przeszczepu trafiają do układu krążenia biorcy i mogą indukować pewien mikrochimeryzm szpikowy (fr. *microchimérisme médullaire*), a stąd stan tolerancji. W związku z tym w dniu 4 i 11 wykonano dwa przetoczenia komórek jądrzastych przygotowanych wstępnie ze szpiku dawcy (kolejno $1,6 \times 10^8$ komórek/kg oraz $1,8 \times 10^8$ komórek/kg), nie obserwując jakiegokolwiek reakcji przeciwko gospodarzowi.

Przy takim postępowaniu okres pooperacyjny przebiegał bez powikłań. Po krótkotrwałym, przejściowym obrzęku przeszczep na twarzy szybko uległ wgojeniu, nie powodując bólu czy martwicy. W okresie krytycznych dwunastu dni nie stwierdzono żadnych objawów ostrego odrzucania przeszczepu. Biopsje skórne pobierane z regionu podbródkowego przeszczepu oraz z centralnej części przeszczepu pomocniczego promieniowego potwierdziły, że oba płaty są tolerowane i znajdują się w takim samym stadium, co przeszczepiona błona śluzowa jamy ustnej twarzy. Jednakże w 18. dobie po operacji niespodziewanie pojawił się rumień zarówno w obrębie przeszczepu twarzy, jak i na przeszczepie pomocniczym. Podejrzenie odrzucania zostało potwierdzone w biopsjach skórnych i śluzówkowych, ukazujących w 24. dobie nacieki podskórny i podśluzówkowy, składający się z mononuklearów, a na powierzchni nielicznych keratocytów w stanie apoptozy lub zwakuolizowanych.

Ten epizod odrzucania, o stopniu natężenia II-III, był łatwo kontrolowany przez zwiększenie dawki prednizonu do 1 mg/kg/dobę, zastosowanie miejscowo kremów zawierających leki o działaniu immunosupresyjnym (tacrolimus i clobetasol) oraz podanie 3 bolusów prednizonu w dawce 1,0 g w 34, 36 i 38 dobie. Drugi epizod odrzucania III stopnia wystąpił w 8. miesiącu po operacji i był poprzedzony zakażeniem wirusem opryszczki w obrębie warg, a następnie pojawieniem się kilku mięczaków zakaźnych w bliźnie łączącej z przeszczepem, bez współistniejących objawów klinicznych w przeszczepie pomocniczym. Stan ten wyrównano przez podanie kolejnej serii glikokortykosteroidów w trzech bolusach w równych dawkach, po czym nastąpił okres ciszy immunologicznej, który trwa do dziś (ryc. 1c).

Efekty funkcjonalne i problemy etyczne

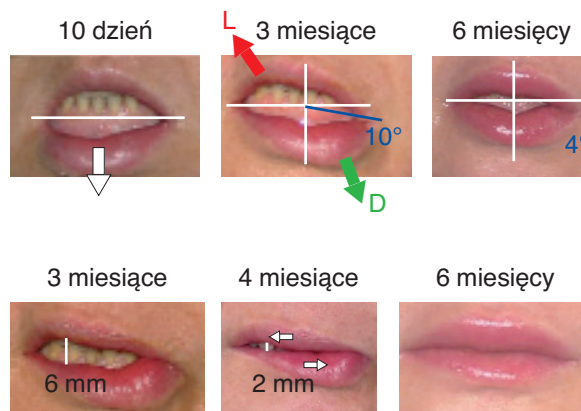
Od pierwszego dnia po operacji pacjentka była zachęcana do odtwarzania relacji proprioceptywnych pomiędzy własnym organizmem a przeszczepem. Wykorzystując język, który miał zachowane czucie, uczyła się dostrzegać położenie nowych warg i policzków. Została odłączona od rurki tracheotomijnej w trzeciej dobie, a w czwartej zaczęła przyjmować pokarmy. Pozwoliło to na szybkie przejście na odżywianie *per os* i usunięcie sondy nosowo-żołądkowej pod koniec pierwszego tygodnia po operacji. Jednakże w obrębie odnerwionej wargi dolnej szybko pojawiły się objawy opadania porażonego, które utrzymywały się aż do trzeciego miesiąca po operacji, pomimo codziennych zabiegów fizjoterapeutycznych i ćwiczeń twarzy. Oznaki aktywności w mięśniach przeszczepu, wynikające prawdopodobnie z neurotyzacji wewnątrzmięśniowej, pojawiły się na początku czwartego miesiąca po operacji, w wyniku czego opadanie wolnego brzegu wargi dolnej powoli ustąpiło. Reinerwacja ruchowa mięśni dźwigaczy i mięśni obniżających kąt ust postępowo spontanicznie i w różny sposób na obu połowach twarzy. W efekcie pomiędzy czwartym a szóstym miesiącem po operacji istniała przejściowa hipertonia statyczna i dynamiczna dźwigaczy po stronie prawej. Po stronie lewej występowała natomiast nadreaktywność mięśni obniżających w miejscu, gdzie wykonano anastomozę przywracającą unerwienie brzeżnej gałęzi żuchwowej nerwu twarzowego. Przełożyło się to na wyraźne zbaczanie z linii środkowej po stronie lewej, początkowo w poziomie, a później z zapadaniem się pod kątem 10 stopni. Zabiegi

fizjoterapeutyczne oraz dwa wstrzyknięcia toksyny botulinowej, wykonane w kwadrancie górnym prawym i kwadrancie dolnym lewym obręczy okołoustnej, pozwoliły stopniowo odzyskać równowagę w szóstym miesiącu po operacji. Jeszcze w trzecim miesiącu po operacji utrzymywało się 6-milimetrowe rozwarście pomiędzy wargami, które zmniejszyło się do 2 mm już w czwartym miesiącu po operacji. W szóstym miesiącu zwarście ust u pacjentki było pełne, zarówno czynne, jak i bierne. Równolegle, wraz możliwością zwierania warg, znacznie poprawiła się wymowa, a w ósmym miesiącu wrócił spontaniczny i symetryczny uśmiech (ryc. 2).

Reinerwacja czuciowa skóry i błon śluzowych przeszczepu postępowała szybciej niż odbudowa funkcji ruchowych. Sprawdzano odczuwanie bodźców czuciowych w obrębie twarzy przez powtarzanie raz na tydzień kartografii stref czuciowych, determinowanych w testach ciepłe–zimne oraz badaniami dyskryminacji czuciowej według metody Semmesa-Weinsteina. W ciągu pierwszych dwóch miesięcy pacjentka najpierw spostrzegła powracanie czucia w okolicy podoczołowej i podbródkowej. Obszar czucia skórniego stale się powiększał, tak że w trzecim miesiącu objął okolice boczne warg i skrzydełek nosa. W czwartym miesiącu pacjentka potwierdziła odzyskanie czucia w całym przeszczepie, a na koniec, co zrozumiałe – w obrębie koniuszka nosa i w rynience podnosowej. Wyniki potwierdzał fakt, że biopsje błony

śluzowej wykonywane wewnątrz jamy ustnej, mające za zadanie przewidzieć odrzucanie, początkowo były wykonywane „na żywo”, a z końcem czwartego miesiąca po operacji wymagały miejscowego znieczulenia. Obiektywne testy ciepło–zimno potwierdziły wstępnie braki w odczuwaniu ciepła i bólu, następnie początki reinerwacji strefowej w szesnastym tygodniu po operacji oraz powrót czynności *ad integrum* w szóstym miesiącu po operacji (ryc. 3a). Dyskryminacja dotyku wolniej powracała do normy, ale stale postępowała, do szóstego miesiąca obejmując prawie całą powierzchnię przeszczepu, z uzyskaniem wartości zbliżonych do normalnych po roku od operacji (ryc. 3b).

Jakość opisywanych wyników neurologicznych była częściowo przypisywana prawdopodobnemu działaniu neurotroficznemu tacrolimusu i w dużej mierze wyjątkowemu wsparciu psychologicznemu pacjentki podczas całego leczenia. Z taką pomocą pacjentka szybko oswoiła się z przeszczepioną twarzą. W odniesieniu do siebie stale powtarzała: „Moja twarz, moje wargi, mój nos”. Potem spontanicznie dotykając przeszczepu, ostatecznie nauczyła się dostrzegać siebie w odbiciu w lustrze i zaakceptowała przywróconą twarz. Obiektywnie, z naukowego punktu widzenia, dowiedziono reintegracji przeszczepu twarzy z ciałem pacjentki na podstawie czynnościowego rezonansu magnetycznego. W badaniu zwrócono uwagę na reprezentację korową, zarówno ruchową, jak i czuciową ampu-

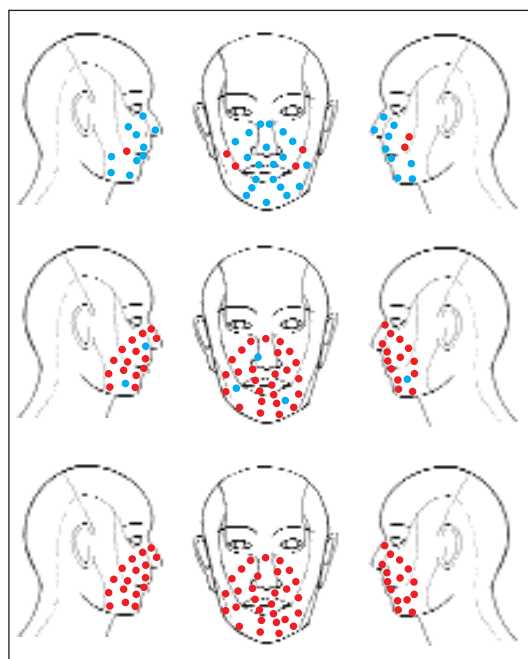


Ryc. 2. Wyniki funkcjonalne: ewolucja chronologiczna statycznego (na górze) i dynamicznego zamknięcia warg (na dole), z etapem powrotu uśmiechu po roku. Obserwowane porażenne opadanie wargi dolnej w 10. dniu po operacji ustępuje miejsca w obu kątach ust asymetrycznej reinerwacji mięśni dźwigaczy (L) i mięśni obniżających (D), która powoduje przejściową dysproporcję (3, 4 miesiąc) szpary ust aż do 6. miesiąca po operacji, kiedy to sytuacja całkowicie się normalizuje.

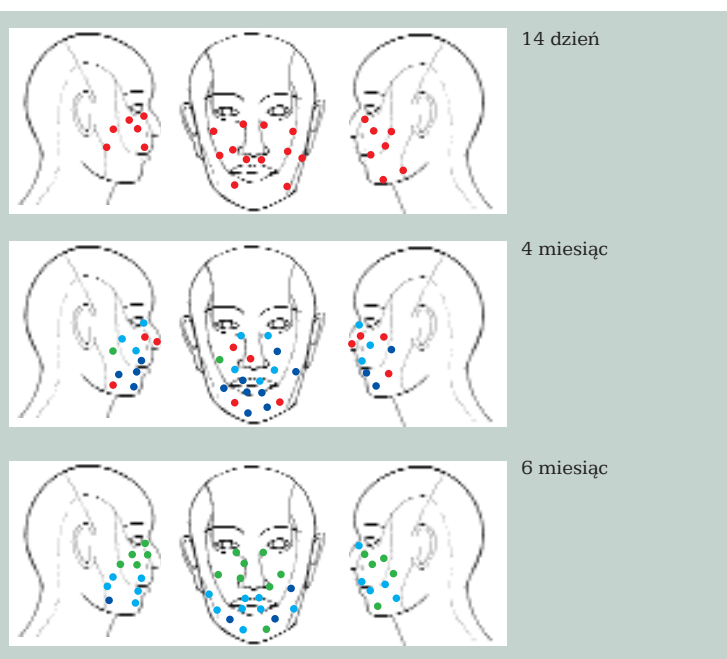
towanej części twarzy, następnie zrekonstruowanej przeszczepem. Doświadczenia oparte na doskonałych wynikach pierwszych przeszczepów rąk wskazują, że w następstwie urazu ruchowa i czuciowa reprezentacja korowa twarzy amputowanej przesuwa się z okolicy odpowiadającej polom Brodmana 1–3 na korzyść ręki, z pojawieniem się bardzo ważnej strefy przejściowej zachodzenia na siebie pomiędzy strefami funkcjonalnymi twarzy i odpowiadającymi za kończynę górną. Taka reorganizacja adaptacyjna kory ruchowej i czuciowej utrzymywała się aż do trzeciego miesiąca po przeszczepieniu. W czwartym miesiącu strefa przejściowa zachodzenia na siebie stopniowo przesuwała się na bok i zupełnie zanikła w piątym miesiącu, a pole twarzowe krok po kroku powróciło na swoje miejsce około szóstego miesiąca po transplantacji. W obserwowanej ewolucji na obwodowych zakończeniach nerwów czuciowych i ruchowych, i z niewielkim przesunięciem w czasie powracała do funkcjonowania zrekonstruowana twarz. Proces ten wskazuje bez wątpienia, że odkąd operowana twarz weszła w kontakt ze światem zewnętrznym, pacjentka mogła odnaleźć się w społeczeństwie.

Poczynione obserwacje pozwoliły choć w części odpowiedzieć na zastrzeżenia natury etycznej, dotyczące słuszności zasad przeszczepiania twarzy. Nasze pierwsze doświadczenie ukazuje, że odtworzona twarz w bardzo krótkim czasie jest akceptowana przez biorcę i integruje

się prawie w całości z nowym ciałem. Jesteśmy o tym przekonani, że odtworzenie mikrochirurgiczne ciągłości nerwów czuciowych daje dobre rezultaty, a za jakość wyników odpowiadają warunki techniczne i anatomiczne. Z psychologicznego punktu widzenia, aby oszpecony pacjent mógł zaakceptować swój nowy wygląd, musi po operacji przeszczepienia twarzy nauczyć się odczuwać przeszczep jako fragment samego siebie. Szybki czas powrotu do funkcjonowania układu nerwowego w obrębie twarzy tłumaczy, dlaczego transplantacja przyniosła rezultat czynnościowy bardziej spektakularny niż w przypadku ręki, gdzie odpowiedź nerwowa, z oczywistych przyczyn anatomicznych i biometrycznych, wymaga od 5 do 6 razy więcej czasu. Po przywróceniu ciągłości mięśni mimicznych twarzy ich czynność ruchowa mogła powrócić przez reinerwację i powrót przekaźnictwa nerwowo-mięśniowego nerwu V i VII, podobnie jak to ma miejsce w porażeniach nerwu VII leczonych zachowawczo lub operacyjnie. Niezależnie od mechanizmów wewnętrznych regeneracji, stymulowanej intensywną fizjoterapią, ostateczny wynik procesu pokazuje, że przeszczep twarzy odzyskuje w całości każdą z funkcji przypadających jamie ustnej. Nowo powstała twarz, obdarzona ponownie uśmiechem, oprócz wyglądu odtworzonych struktur odzyskała swoją zasadniczą funkcję ekspresji. Tym samym pacjentka mogła wrócić do funkcjonowania w społeczeństwie.



Ryc. 3a. Chronologiczna ewolucja odczuwania temperatury i bólu w obrębie przeszczepu.



Ryc. 3b. Chronologiczna ewolucja dyskryminacji czuciowej w testach Semmesa-Weinsteina.

Problemu tożsamości odbudowanej twarzy nie należy rozpatrywać w kategoriach nadużyć i pomyłek, popełnianych przez niektórych w sytuacji wzburzenia, a wznieconych przez operację przekraczającą pewne normy kulturowe. Problem ten a priori wystawia odbiorcę za życia na często brutalne i nierozważne określenia opisujące ich jako osoby z twarzą umarłego. Antropolog w tej wymianie poglądów odpowiedziałby, że zmarły nie ma twarzy, ponieważ życiu właściwa jest twarz ożywiona uczuciami. Sławny rzeźbiarz Franz-Xaver Messerschmidt zauważa z punktu widzenia estetyki plastycznej pewną oczywistą rzecz: twarz nie stanowi postaci, albowiem sama postać unieruchomiona w kamieniu, w bezruchu, jest tylko impresją, a tam, gdzie twarz jest nieustannie naznaczona emocjami, pojawia się ekspresja. Odzyskując wrażliwość i zdolność ruchu swojej twarzy, przywrócony wizerunek przeszczepu nie jest już ani trupio bladym, skamieniałym całunem, ani zimną i sztywną maską. Stając się strefą graniczną ze środowiskiem zewnętrznym, wyraża się uczuciami człowieka, który ją otrzymał, a nie tymi, definitywnie minionymi, należącymi do dawcy.

Ponadto z anatomicznego punktu widzenia wszyscy artyści plastycy, lekarze sądowi, specjaliści chirurgii rekonstrukcyjnej wiedzą, że kontury twarzy, jej rysy o sobie właściwej swoistości bardziej zależą od architektury szkieletu szczękowo-twarzowego niż od właściwości tkanek miękkich, które mają oparcie na jego powierzchni. Rynoplastyka, plastyka bródki czy policzka, osteotomia kości szczęki w rzeczywistości bardziej zmieniają tożsamość morfologiczną twarzy niż odpowiednio dobrany przeszczep. Przeszczepione tkanki, które z łatwością odwzorowują się na zachowanym szkielecie kostnym biorcy, odgrywają tym samym znaczącą rolę w wyglądzie statycznym twarzy opartej na pierwotnym kształcie biorcy. Dzięki rewaskularyzacji twarz na nowo powraca do życia. Będąc początkowo unieruchomiona, z czasem staje się dynamiczna – pozwala na wyrażanie różnych uczuć. Jest to mozaika i chimera, która ożywiona wydarzeniami dnia codziennego staje się bardziej własnością tego, kto ją posiada, niż tego, kto ją oddał.

Podsumowanie

Gdy przygotowaliśmy powyższy tekst, minął ponad rok od zabiegu. Ogłoszony, obiegł świat i wywołał trwogę, jak „Krzyk” Edvarda Muncha, i natychmiastowe emocje. Od chwili doniesienia o pierwszym złożonym alloprzeszczepie tkankowym emocje i kontrowersje zawsze

towarzyszyły każdemu wykonanemu z odwagą zabiegowi, spotykając się najpierw z potępieniem, a potem z uznaniem. Trzydzieści miesięcy obserwacji nie upoważnia nas do wyciągania ostatecznych wniosków dotyczących korzyści i kosztów leczenia pacjentki. Ponieważ nie możemy być obiektywnym sędzią ani stroną, nie do nas należy ocena wyników przedsięwzięcia, którego jedynym celem było przyjść z pomocą w nieszczęściu chorej i, być może, otworzyć innym drogę dalszego rozwoju. W rzeczywistości nasza praca ma znaczenie dla historii i dla tych, którzy będą szli naszą drogą, próbując udowodnić na podstawie kolejnych przypadków, że zaprezentowana technika sprawdza się u innych pacjentów. Kontynuując myśl Claude’a Bernarda², mamy absolutny obowiązek naukowy opublikować nasze doświadczenie, prezentując wyniki przeprowadzonego postępowania w sposób systematyczny i prospektywny. Ten zbiór danych pozytywnych czy negatywnych wpisuje się tym samym w obszar postępu wiedzy medycznej. Z niepewnością powierzamy obecne i przyszłe wyniki, bez możliwości obrony, ocenie środowiska medycznego i sprawiedliwości czasu. „Leczenie to eksperymentowanie dla jutra”, pisał André Vésale³ we wstępie do swego słynnego dzieła „Fabrica”⁴, które stanowi podwaliny nowoczesnej medycyny.

Na tym etapie naszych obserwacji możemy potwierdzić, że częściowy alloprzeszczep twarzy jest dostępną i niezawodną techniką chirurgiczną oraz że odrzucaniu złożonego przeszczepu można zapobiegać za pomocą podstawowego leczenia immunosupresyjnego, w znacznej mierze przypominającego leczenie tysięcy pacjentów na świecie, którym przeszczepiono narządy wewnętrzne. Sprzeciwiamy się twierdzeniu, że przeszczep twarzy jest procedurą bardzo obciążającą, wymagającą skomplikowanego leczenia immunosupresyjnego i wystawiającą biorcę w przypadku powikłań (zakażenia patogenami oportunistycznymi, zwiększone ryzyko raków skóry i chłoniaków) na ewentualne śmiertelne ryzyko. Wszystko po to, aby znaleźć rozwiązanie, być może przejściowe, w sytuacji niezagrażającej życiu.

Nasza pacjentka na zgłaszane zastrzeżenia odpowiada z pogodą, że postępowanie, które świadomie wybrała i któremu się poddała, uratowało jej życie, gdyż, jak mówią wszyscy, którzy doznali znacznych okaleczeń twarzy, życie bez twarzy nie jest życiem. W ten sposób chirurgia transplantacyjna nie stanowi jak dawniej dyscypliny jedynie heroicznej, której osiągnięcia są akceptowane pod warunkiem, że ratują życie.

Jest ona również, jak to dobrze podkreśla Joseph Murray⁵, rozwijającą się interdyscyplinarną procedurą medyczną, znacząco poprawiającą jakość życia chorych. Przekazując w zrekonstruowanej twarzy receptory czuciowe i ich wektory mięśniowe, złożony przeszczep tkankowy odpowiada na ten przymusowy wymóg, gdyż to on odnawia integrację dynamiczną wszystkich determinant anatomicznych odpowiedzialnych za funkcjonowanie ustno-twarzowe. Przez wejście w kontakt z otoczeniem, w którym twarz na nowo staje się zwierciadłem duszy i uczuć, otwierają się przed biorcą możliwości życia w społeczeństwie. I tak przywrócona twarz, która była obrazem chimery, przez dzieło ludzkiej ręki odnalazła sens. Na zakończenie przytoczmy myśl Blaise'a Pascala⁶: „Ostatecznie, czy wszyscy nie jesteśmy chimerami?” w odniesieniu do naszej tożsamości w ujęciu filozoficznym i biologicznym.

To był wielki przywilej bycia świadkami i zarazem autorami pierwszego w historii ludzkości aktu ofiarowania twarzy pozbawionej pierwotnych zarysów, tak aby odnalazła życie w innym człowieku. Mamy szczerą nadzieję, że idąc śladami naszych znakomitych poprzedników, którzy tak wiele dokonali przed nami w okopach nad Yserą⁷ i Sommą⁸, daliśmy odrobinę nadziei chorym, którzy doznali dużych okaleczeń twarzy. Nasze dzieło z pokorą dedykujemy pamięci tych, którzy pozbawieni środków, mieli odwagę marzyć o przywracaniu wyglądu twarzy, co stało się

rzeczywistością dzięki rozwojowi nauki. W ten sposób być może będziemy mogli wymazać z twarzy i z serc naszych chorych dewizę „uśmiechaj się mimo wszystko”, która niegdyś dotyczyła ludzi z okaleczoną twarzą, i zastąpić ją inną: „uśmiechaj się na przyszłość”.

Pierwszy częściowy przeszczep allogeniczny twarzy był dziełem zespołu interdyscyplinarnego, a my jesteśmy jedynie „pokornymi posłańcami” przed Trybunałem Królewskiej Akademii Medycznej w Belgii. Przeszczep został przemyślany i opracowany w Laboratorium Anatomii Eksperymentalnej Uniwersytetu Katolickiego w Louvain, wykonany w Centrum Szpitalno-Uniwersyteckim w Amiens pod kierunkiem profesora Bernarda Devauchelle'a, Sylvie Testelin i nas. Leczenie immunosupresyjne i opieka pooperacyjna została powierzona doktorom Emmanuelowi Morellon i Lionelowi Badetowi z Centrum Szpitalno-Uniwersyteckiego w Lyonie pod kierownictwem profesorów Jeana Michela Dubernarda i Xaviera Martina. Prace naukowe dotyczące odpowiedzi korowej z przeszczepu prowadzono pod kierunkiem doktor Angeli Sirigu z Instytutu Neurologii Poznawczej Narodowego Centrum Badań Naukowych (CNRS) w Lyonie. Poza tym w realizację tego projektu zaangażowało się z pasją ponad sto osób wywodzących się ze środowiska medycznego i blisko związanego z medycyną, z których każda wniosła swój istotny wkład w realizację tego pionierskiego dzieła. ●

Tłumaczenie – lek. Eliza Brożek-Mądry

Przypisy tłumacza

¹ *Pneumocystis jiroveci* wcześniej sklasyfikowany jako *Pneumocystis carini* (Protozoa), obecnie jest zaliczany do grzybów.

² Claude Bernard (1813-1881) – francuski naukowiec, który zasłynął z prac nad mięśniami gładkimi, opisał rolę trzustki w procesie trawienia oraz drogę tlenu w organizmie. Zbadał i opisał zasady reakcji odruchowych oraz zasady homeostazy organizmu.

³ Andreas Vesalius (1514-1564) – inaczej Wesaliusz, flamandzki uczonec, twórca nowożytnej anatomii

⁴ „Fabrica” – skrót od „De humani corporis fabrica”. Dzieło powstało w 1542 r., opisuje dokładnie budowę ludzkiego ciała.

⁵ Joseph Murray – amerykański chirurg, który w 1954 r. przeprowadził pierwszą udaną operację przeszczepienia nerki, a w 1990 r. otrzymał Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny za prace z zakresu transplantologii.

⁶ Blaise Pascal (1623-1662) – francuski filozof, matematyk, pisarz i fizyk.

⁷ Yser – rzeka rozpoczynająca swój bieg na północy Francji, w Broxeele, dalej przekraczająca granicę z Belgią w Houtkerque i wpływająca do Morza Północnego w Nieuport. W czasie I wojny światowej w bitwie nad Yserą (16–31 października 1914) Niemcom nie udało się pokonać armii belgijskiej, co między innymi pozwoliło zatrzymać tzw. marsz do morza. Dzięki powodzi na rzece Yser ostateczny etap marszu do morza zakończył się bitwą pod Ipres (19 października – 22 listopada 1914).

⁸ Somma – rzeka w północnej Francji uchodząca do Kanału La Manche w Zatoce Sommijskiej. Nad Sommą rozegrała się największa bitwa I wojny światowej (1 lipca – 18 listopada 1916), która pochłonęła ponad milion ofiar. W czasie tej bitwy po raz pierwszy w wojnie wykorzystano czołgi.

AKTUALNY POGLĄD NA POWIĄZANIA POMIĘDZY NIEŻYTEM NOSA I ASTMĄ OSKRZELOWĄ

dr med. Monika Świerczyńska, prof. dr hab. med. Ewa Niżankowska-Mogilnicka

AN UPDATE ON THE ASTHMA-RHINITIS LINK

During the past two decades a concept of united airway disease has emerged. A link between allergic rhinitis and asthma is evident from epidemiologic, pathophysiologic, and clinical studies. About 60–80% of patients with bronchial asthma suffer from rhinitis, and on the other hand 30–50% of patients with rhinitis have coexisting asthma. Rhinitis is a risk factor for developing asthma. Inflammation in upper respiratory tract often results in exacerbations of asthma. The mechanisms of airway continuum are under investigation. They include a loss of nasal function, the role of viral infections or nasal-bronchial reflex. Data from studies on nasal and bronchial challenges have highlighted the pivotal role of inflammatory cells and mediators in the biology of these two airway disorders. An improved control of rhinitis frequently leads to improved asthma symptoms. An optimal therapeutic approach dealing with both diseases is now recommended.

(Mag. ORL, 2007, VI, 4, 102–107)

KEY WORDS:

asthma-rhinitis link, united airway disease

PRACA RECENZOWANA

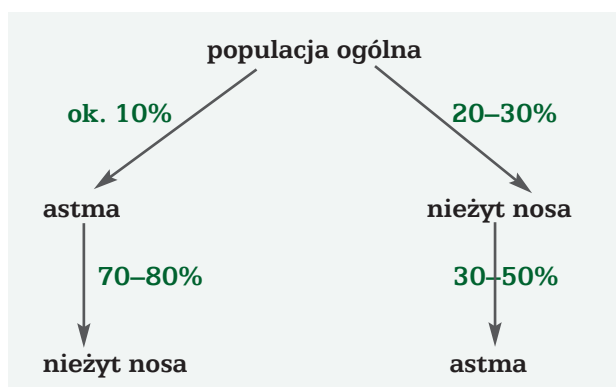
Klinika Pulmonologii II Katedry
Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum UJ
Kierownik Kliniki Pulmonologii:
prof. dr hab. Ewa Niżankowska-Mogilnicka
Kierownik Katedry: prof. dr hab. Andrzej Szczeklik
ul. Skawińska 8, 31-066 Kraków

Znaczenie nosa dla prawidłowego funkcjonowania dolnych dróg oddechowych jest często niedoceniane (Bousquet i in. 2001, Togias 2003). Tymczasem górne drogi oddechowe nie tylko przewodzą powietrze docierające do płuc, ale zanim trafi ono do pęcherzyków płucnych, filtrują je, nagrzewają i nawilżają. Błona śluzowa nosa stanowi pierwszą barierę ochronną, unieszkodliwiając patogeny i zatrzymując część zanieczyszczeń atmosferycznych. Ma również nieustanny kontakt z potencjalnymi alergenami.

Jedność dróg oddechowych

W ciągu ostatnich dwóch dekad zwrócono baczniejszą uwagę na rolę powiązań pomiędzy górnymi i dolnymi drogami oddechowymi, zwłaszcza w odniesieniu do nieżyty błony śluzowej nosa i zatok oraz astmy oskrzelowej. Koncepcję jedności dróg oddechowych (ang. *one airway, one disease*) odzwierciedlają takie nazwy, jak alergiczne zapalenie nosa i oskrzeli (ang. *allergic rhinobronchitis*) (Simons 1994), wspólna choroba układu oddechowego (ang. *united airways disease*) (Passalacqua i in. 2001), czy też złożony zespół nieżyty alergicznego i astmy (ang. *combined allergic rhinitis and asthma syndrome*) (badania Światowej Organizacji Zdrowia).

Terminy te znajdują uzasadnienie w danych epidemiologicznych oraz wynikach badań nad mechanizmami rozwoju i podtrzymywania zapalenia błony śluzowej nosa i oskrzeli (Bousquet i in. 2003, Annaesi-Maesano 1999, Cirillo i in. 2003, Leynaert i in. 1999, Guerra i in. 2002, Bachert 2006, Braunstahl 2006, Corren i Kachru 2007). Na alergiczny nieżyt nosa choruje 20–30% populacji, a na astmę oskrzelową – ok. 10% (ryc. 1). Uważa się, że nieżyt nosa towarzyszy astmie w 70–80% przypadków, a u 30–50% chorych na nieżyt nosa diagnozuje się astmę (ryc. 1). Wydaje się, że astma częściej współistnieje z przewlekłym niż okresowym nieżytem nosa (Bousquet i in. 2001). Im cięższa



Ryc. 1. Współistnienie nieżyty nosa i astmy oskrzelowej.

astma, tym większe prawdopodobieństwo bardziej nasilonych zmian w jamie nosowej i zatokach. W jednym z badań chorzy na astmę steroidozależną cechowali się istotnie większym zajęciem zatok w ocenie tomografii komputerowej w porównaniu z chorymi na astmę lekką lub umiarkowaną (Bresciani i in. 2001).

Nieżyt nosa zwykle poprzedza rozwój astmy oskrzelowej. Ponad 20-letnia obserwacja 903 studentów z dodatkimi testami skórnymi wykazała, że u 43% rozwinął się alergiczny nieżyt nosa, a u 10% – astma (Settipane i in. 1994). Wykazano, iż obecność nieżyty nosa powoduje trzykrotny wzrost ryzyka rozwoju astmy (Guerra i in. 2002).

Za niezależny czynnik rozwoju astmy oskrzelowej uważa się także nieżyt niealergiczy (Leynaert i in. 1999). Nieswoistą nadreaktywność oskrzeli stwierdza się u prawie połowy chorych na niealergiczy nieżyt nosa z eozynofilią (ang. *non-allergic rhinitis syndrome*, NARES) (Leone i in. 1997). Sugeruje się, że nieżyt nosa poprzedza astmę zawodową w 92% przypadków (Bousquet i in. 2001). Nieżyt nosa i zatok przynosowych w astmie nieatopowej cechuje się bardziej nasilonym przebiegiem i częściej wymaga polipektomii (Nieves i in. 2005).

Typowym przykładem uogólnienia się zapalenia górnych dróg oddechowych na dolne drogi oddechowe jest nadwrażliwość na aspirynę, która często dotyczy chorych nieatopowych (Szczeklik i in. 2000). Początkowym jej objawem jest uporczywy, wodnisto-śluzowy nieżyt błony śluzowej nosa, przebiegający zazwyczaj z charakterystycznymi, obfitymi naciekami eozynofilowymi w błonie śluzowej nosa (Stevenson i Szczeklik 2006). Po około 2–3 latach dochodzi do stopniowej ewolucji choroby w kierunku zapalenia zatok, tworzenia się polipów nosa, astmy oskrzelowej oraz wystąpienia pierwszych objawów nadwrażliwości na aspirynę. W porównaniu z częstością polipów w populacji ogólnej,

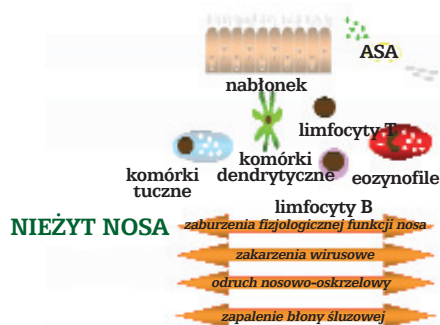
wynoszącej ok. 4%, częstość polipów nosa w nadwrażliwości na aspirynę jest znacznie większa i dotyczy 36–96% chorych (Larsen 1996). Zmiany w zatokach przynosowych stwierdza się u 80–99% (Szczeklik i in. 2000, Berges-Gimeno i in. 2002). Liczba epizodów zapalenia zatok w populacji amerykańskich chorych z nadwrażliwością na aspirynę wynosi średnio 5,5 rocznie (Berges-Gimeno i in. 2002).

Przyczyny współzależności

Powiązania pomiędzy nieżytem nosa i zatok a astmą oskrzelową są uwarunkowane wieloma czynnikami. Budowa błony śluzowej nosa i oskrzeli jest podobna (Bousquet i in. 2001). Nieżyt nosa i astma mogą być powodowane przez te same czynniki, np. alergeny. Wspólne mechanizmy odpowiadają za powstawanie odczynu zapalnego błony śluzowej nosa i oskrzeli. Naciek zapalny składa się z tych samych komórek (zwłaszcza eozynofiliów i mastocytów), a kluczowymi mediatorami zarówno w górnych, jak i w dolnych drogach oddechowych są: histamina, leukotrieny cysteinylowe, tryptaza i kininy. Modele prowokacji donosowej czy oskrzelowej wywołują podobnie przebiegającą odpowiedź, składającą się z fazy wczesnej i późnej (Togias 2003).

Pomiędzy błoną śluzową górnych i dolnych dróg oddechowych istnieją jednak także istotne różnice (Godfrey 1994). Ważną funkcję w odpowiedzi ze strony nosa pełnią naczynia krwionośne, czego wynikiem są typowe objawy nieżyty nosa: wysięk wydzieliny i blokada nosa. Głównym czynnikiem odpowiedzi oskrzeli są natomiast mięśnie gładkie, a ich skurcz pod wpływem różnych czynników objawia się jako duszność i świszczący oddech, charakteryzujące chorego na astmę. Swoiste dla astmy oskrzelowej ma być też zjawisko remodelingu.

Wysuwano różnorakie hipotezy mające na celu wytłumaczenie przyczyn wzajemnego wpływu górnych i dolnych dróg oddechowych



Ryc. 2. Powiązania między nieżytem nosa a astmą oskrzelową.

(ryc. 2) (Grossman 1997, Bousquet i in. 2001, Toghias 2003, Braunstahl i Hellings 2003, Passalacqua i in. 2004, Bachert i in. 2006).

Niewątpliwie zaburzenie fizjologicznej funkcji nosa odgrywa ważną rolę w patogenezie nadmiernej odpowiedzi oskrzeli (Bousquet i in. 2001). Chorzy z blokadą nosa oddychają ustami, wskutek czego do oskrzeli dociera nieogrzone i nienawilżone powietrze. Prowokacja zimnym powietrzem może wyzwać skurcz oskrzeli u chorych na astmę. Zanieczyszczenia przemysłowe, alergeny i patogeny trafiają bezpośrednio do oskrzeli z pominięciem fizjologicznej „pierwszej linii obrony”, jaką stanowi nos. Warto wspomnieć, że górne drogi oddechowe odpowiadają za ok. 50% oporów w drzewie oskrzelowym.

Zakażenia wirusowe górnych dróg oddechowych są głównym czynnikiem etiologicznym zaostrzeń astmy: zwiększają nadreaktywność oskrzeli oraz pogłębiają zapalenie błony śluzowej oskrzeli. U chorych z atopią zakażenie wirusem może być przyczyną nasilonego wytwarzania IL-4 i IL-5, które powodują nacieki komórek kwasochłonnych (zamiast typowego wzrostu IL-2 i IFN- α), prowadzący do nacieku neutrofilowego (Adamko i in. 1999). Doświadczalna infekcja RV-39 spowodowała wzrost stężenia IgE w surowicy, uwolnienie histaminy oraz agregację płytek jedynie u atopowych chorych na nieżyt nosa (Skoner i in. 1995). U chorych na przewlekły nieżyt alergiczny wykazano zwiększenie ekspresji głównego receptora rynowirusa: ICAM-1 (Greve i in. 1989). Udział wirusów postulowano również w rozwoju nadwrażliwości na aspirynę (Szczeklik 1988).

Licząca wiele lat koncepcja odruchu nosowo-oskrzelowego zakłada istnienie powiązań w zakresie autonomicznego układu oddechowego (McFadden 1988, Bucca i in. 1995).

Najwięcej danych przemawia za sprawcą rolę zapalenia błony śluzowej górnych i dolnych dróg oddechowych (Bousquet i in. 2001). Badacze wskazują na wspólne tło genetyczne obydwu chorób. Niektóre geny mogą mieć znaczenie wyłącznie w rozwoju objawów ze strony nosa, np. u chorych uczulonych na pyłek ambrozji niektóre haplotypy układu HLA-DR pozwalają odróżnić chorych na astmę lub nieżyt nosa (Bousquet i in. 2001).

Objawy alergii mogą dotyczyć nie tylko nosa czy oskrzeli, lecz także oczu, skóry oraz przewodu pokarmowego. Lokalny odczyn zapalny powoduje odpowiedź szpiku kostnego, który zwiększa wytwarzanie komórek prekursorowych dla np. eozynofików czy bazofików (Braunstahl i in. 2000, 2001).

Ważnym zjawiskiem odpowiadającym za uogólnianie i przewleknięcie się procesu zapalnego w układzie oddechowym jest nadreaktywność błony śluzowej. Jest ona kluczową cechą zarówno astmy oskrzelowej, jak i nieżyty nosa (Gerth van Wijk i in. 1999). Wyzwalające ją bodźce można podzielić na swoiste, takie jak aspiryna czy alergeny, oraz nieswoiste, takie jak histamina, metacholina, adenozylna, kapsaicyna, zimne powietrze, zmiany temperatury czy wysiłek fizyczny. Stopień nasilenia nadreaktywności błony śluzowej nosa u chorych na alergiczny nieżyt nosa jest 2–8 razy większy niż u osób zdrowych (Gerth van Wijk i in. 1999). Chorych na alergiczny nieżyt nosa bez rozpoznanej astmy oskrzelowej cechują nieme klinicznie zmiany zapalne oskrzeli (Djukanovic i in. 1992). U takich chorych stwierdza się nadreaktywność oskrzeli na metacholinę (Ramsdale i in. 1985). Istnieje korelacja pomiędzy stopniem nadreaktywności błony śluzowej oskrzeli i nosa (Koh i Choi 2002). Nadreaktywność oskrzeli jest częstsza i bardziej nasilona w przewlekłym alergicznym nieżycie nosa (Bousquet i in. 2001). W trakcie sezonu pylenia u chorych uczulonych na pyłki odnotowuje się jej znaczne nasilenie (Bousquet i in. 2001).

Wzajemny wpływ zapalenia błony śluzowej w górnych i dolnych drogach oddechowych potwierdzają lokalne testy prowokacyjne donosowe bądź dooskrzelowe. U 20–30% chorych na alergiczny nieżyt nosa i łagodną astmę następuje wzrost nieswoistej nadreaktywności oskrzeli po donosowej prowokacji alergenem (Corren i in. 1992). Podobne zjawisko ma miejsce u chorych na izolowany alergiczny nieżyt nosa (Braunstahl i in. 2001). Dooskrzelowa prowokacja alergenem pyłków traw u chorych na izolowany alergiczny nieżyt nosa spowodowała nacieki eozynofików w oskrzelach i w nosie (Braunstahl i in. 2000). Bonavia i in. stwierdzili, że dooskrzelowa prowokacja alergenem u 39 chorych na nieżyt nosa bez astmy i u 41 z astmą wyzwoiliła wczesną fazę reakcji alergicznej w obu grupach, choć w grupie chorych na astmę spadek FEV1 był większy i częściej występowała faza późna (Bonavia i in. 1996).

Jednoczesna terapia nieżyty nosa i astmy

Przedstawione dane mają znaczenie nie tylko teoretyczne. Ocenia się, że koszty leczenia astmy u chorych na alergiczny nieżyt nosa są istotnie wyższe niż u chorych na izolowaną astmę oskrzelową (średnio o 34%) (Yawn i in. 1999). Aktualne wytyczne zalecają zatem nie tylko równoległą diagnostykę nieżyty nosa i astmy oskrzelowej, ale i jednoczesne leczenie nieżyty nosa i astmy oskrzelowej (Bousquet i in. 2001).

Pierwsze doniesienia, dotyczące niewielkich grup chorych, podawały, że stosowanie glikokortykosteroidów donosowych może złagodzić objawy astmy oskrzelowej i zmniejszyć nasilenie nadreaktywności oskrzeli. Obserwacje te dotyczyły m. in. beklometazonu (Aubier i in. 1992, Watson i in. 1993), triamcynolonu (Wood i Eggleston 1995) czy flutikazonu (Foresi i in. 1996).

Korzystny wpływ na przebieg astmy zaobserwowano także w przypadku leków przeciwhistaminowych. Skojarzona terapia loratadyną i pseudoefedryną przyczyniała się do poprawy klinicznej chorych na astmę oraz umiarkowanego wzrostu PEF i FEV1 (Corren i in. 1997). Zastosowanie azelastyny pozwoliło na zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów wziewnych (Busse i in. 1996). Lepszą kontrolę astmy zapewniła terapia desloratadyną (Berger i in. 2002) oraz cetyryzyną (Ciprandi i in. 2001). Stwierdzono, że desloratadyna i montelukast równie skutecznie łagodziły objawy astmy i obniżały zużycie leku rozszerzającego oskrzela u chorych na okresowy alergiczny nieżyt nosa i astmę (Baena-Cagnani i in. 2003).

Opublikowane w 2002 r. szeroko zakrojone badania wykazały, że konsekwentna terapia glikokortykosteroidami donosowymi lub lekami przeciwhistaminowymi towarzyszącego astmie nieżytu nosa może znacząco wpływać na poprawę stanu chorego (Adams i in. 2002, Crystal i in. 2002). Adams i in. wykazali istotne zmniejszenie liczby wizyt z powodu zaostrzenia astmy u ok. 14 tys. chorych na astmę powyżej 5. r.ż. dzięki terapii glikokortykosteroidami donosowymi (Adams i in. 2002). U ok. 5 tys. chorych na astmę w wieku 12–60 lat ryzyko zaostrzenia astmy było niższe o połowę dzięki zastosowaniu glikokortykosteroidów donosowych i leków przeciwhistaminowych (Crystal i in. 2002). Oznaczało to wymierne zmniejszenie kosztów interwencji medycznych.

Rola leków przeciwleukotrienowych w terapii nieżytu nosa jest coraz bardziej istotna (Bousquet i in. 2006). Przeprowadzone w 2004 i 2006 r. metaanalizy badań wykazały, że efekt terapeutyczny tych preparatów jest zbliżony do wyników leków przeciwhistaminowych i słabszy w porównaniu z glikokortykosteroidami donosowymi (Wilson i in. 2004). Połączenie leku przeciwhistaminowego i antyleukotrienowego jest szczególnie korzystne u chorych na nieżyt nosa i astmę (Wilson 2004, Rodrigo i Yanez 2006). Ważną zaletą leków przeciwleukotrienowych, oprócz hamującego wpływu na ważne mediatory zapalne (leukotrieny cysteinylowe), jest doustna forma terapii. Wykazano, że 65% chorych przedkłada doustne leki nad aplikatory

donosowe, co tłumaczy niezadowolające stosowanie się do zaleceń lekarza (One Airway Survey 2003). Zastosowanie leków przeciwleukotrienowych pozwala na redukcję dawek glikokortykosteroidów wziewnych. Badanie Price'a i in. (2003) wykazało przewagę skojarzonej terapii montelukastem i wziewnego budezonidu w porównaniu z podwójną dawką budezonidu zastosowanego u chorych na alergiczną astmę i nieżyt nosa.

Inne podejście terapeutyczne zakłada uderzenie w podstawowy mechanizm atopii: reakcję IgE-zależną. Przeciwciała monoklonalne anty-IgE, omalizumab, istotnie obniża poziom IgE w surowicy i zakłóca jej wiązanie m. in. z komórkami tucznyymi. Wykazano, że omalizumab redukuje częstość zaostrzeń astmatycznych i zapotrzebowanie na glikokortykosteroidy wziewne (Corren i in. 2003), a u chorych na sezonowy nieżyt alergiczny łagodzi objawy ze strony nosa i oczu oraz poprawia jakość życia (Chervinsky i in. 2003).

Długofalową skuteczność immunoterapii wykazano zarówno dla nieżyty nosa, jak i astmy oskrzelowej (Bousquet i in. 2001). Trzyletnia immunoterapia u dzieci chorych na sezonowy alergiczny nieżyt nosa istotnie zmniejszyła ryzyko rozwoju astmy oskrzelowej (Moller i in. 2002).

W przypadku towarzyszących astmie nasilonych zmian w zatokach przynosowych konieczny jest zabieg operacyjny, w konsekwencji prowadzący zwykle do poprawy kontroli astmy i redukcji dawek glikokortykosteroidów (Palmer i in. 2001). U chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu zatok nierzadko stwierdza się wzrost szczytowych przepływów wydechowych (Ikeda i in. 1999) i spadek nadreaktywności oskrzeli (Okayama i in. 1998). W jednym z badań odnotowano zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu astmy o 75% (Nishioka i in. 1994). Dane z 2006 r. dotyczące chorych na astmę aspirynową wykazały zmniejszenie liczby hospitalizacji u 91% chorych oraz zwiększenie wartości PEF ze średnio 60% wartości należącej przed zabiegiem do 86% wartości należącej w okresie obserwacji po zabiegu (Loehrl i in. 2006). Nie jest wykluczone, że korzystny wpływ operacji zatok przynosowych jest w pewnym stopniu wspomagany doustną antybiotykoterapią i steroidoterapią stosowaną zazwyczaj w okresie okołoperacyjnym (Scadding 2002).

Nowoczesne badania nad epidemiologią, patogenezą i terapią nieżytu nosa i astmy wskazują, że niedocenianie wzajemnych relacji pomiędzy tymi schorzeniami jest błędem w sztuce, a właściwe postępowanie powinno opierać się na ścisłej współpracy pomiędzy laryngologami, pulmonologami i alergologami. ●

- Adamko D.J., Yost B.L., Gleich G.J., Fryer A.D., Jacoby D.B. (1999) Ovoalbumin sensitisation changes the inflammatory response to subsequent parainfluenza infection: eosinophils mediate airway hyperresponsiveness, M2 muscarinic receptor dysfunction and antiviral effects. *J. Exp. Med.* 190, 1465-1478.
- Adams R., Fuhlbrigge A., Ja F., Weiss S. (2002) Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 109, 36-42.
- Annaesi-Maesano I. (1999) Epidemiological evidence of the occurrence of rhinitis and sinusitis in asthma. *Allergy* 54, suppl. 57, 7-13.
- Aubier M., Levy J., Clerici C., Neukirch F., Herman D. (1992) Different effects of nasal and bronchial glucocorticosteroid administration on bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic rhinitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 146, 1, 122-126.
- Bachert C., Patou J., Van Cauwenberge P. (2006) The role of sinus disease in asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 6, 1, 29-36.
- Baena-Cagnani C.E., Berger W.E., DuBuske L.M., Gurne S.E., Stryszak P., Lorber R., Danzig M. (2003) Comparative effects of desloratadine versus montelukast on asthma symptoms and use of beta 2-agonists in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 130, 4, 307-313.
- Berger W.E., Schenkel E.J., Mansfield L.E. (2002) Desloratadine Study Group. Safety and efficacy of desloratadine 5 mg in asthma patients with seasonal allergic rhinitis and nasal congestion. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 89, 5, 485-491.
- Berges-Gimeno M.P., Simon R.A., Stevenson D.D. (2002) The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 89, 5, 474-478.
- Bonavia M., Crimi E., Quaglia A., Brusasco V. (1996) Comparison of early and late asthmatic responses between patients with allergic rhinitis and mild asthma. *Eur. Respir. J.* 9, 5, 905-909.
- Bousquet J., Demoly P., Michel F.B. (2001) Specific immunotherapy in rhinitis and asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 87, 38-42.
- Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N. (2001) Aria Workshop Group. World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 108, suppl., 147-334.
- Bousquet J., Vignola A.M., Demoly P. (2003) Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 58, 691-706.
- Bousquet J., Van Cauwenberge P., Ait Khaled N., Bachert C. i in. (2006) Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). *Allergy* 61 (9), 1086-1096.
- Braunstahl G.J., Hellings P.W. (2003) Allergic rhinitis and asthma: the link further unraveled. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 9, 1, 46-51.
- Braunstahl G.J., Kleinjan A., Overbeek S.E., Prins J.B., Hoogsteden H.C., Fokkens W.J. (2000) Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161, 2051-2057.
- Braunstahl G.J., Overbeek S.E., Kleinjan A., Prins J.B., Hoogsteden H.C., Fokkens W.J. (2001) Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J. Allergy Clin. Immunol.* 107, 469-476.
- Braunstahl G.J., Hellings P.W. (2006) Allergic rhinitis and impact on otorhinolaryngology. *Allergy* 61 (6), 656-664.
- Bresciani M., Paradis L., Des Roches A., Vernhet H., Vachier I., Godard P., Bousquet J., Chanez P. (2001) Rhinosinusitis in severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 107, 73-80.
- Bucca C., Rolla G., Scappaticci E., Chiampo F., Bugiani M., Magnano M., D'Alberto M. (1995) Extrathoracic and intrathoracic airway responsiveness in sinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 95, 1(1), 52-59.
- Busse W.W., Middleton E., Storms W., Dockhorn R.J., Chu T.J., Grossman J., Weiler J.M., Bronsky E.A., Mansfield L.E., Bell T.D., Hemsworth G.R., Perhach J.L., D'Eletto T.A., Dam A. (1996) Corticosteroid-sparing effect of azelastine in the management of bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153, 1, 122-127.
- Chervinsky P., Casale T., Townley R., Tripathy I., Hedgecock S., Fowler-Taylor A., Shen H., Fox H. (2003) Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 91, 160-167.
- Ciprandi G., Tosca M., Passalacqua G., Canonica G.W. (2001) Long-term cetirizine treatment reduces allergic symptoms and drug prescriptions in children with mite allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 87, 3, 222-226.
- Cirillo I., Vizzaccaro A., Tosca M.A., Milanese M., Ciprandi G. (2003) Prevalence and treatment of allergic rhinitis in Italian conscripts. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 35, 204-207.
- Corren J., Adinoff A.D., Irvin C.G. (1992) Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 89, 2, 611-618.
- Corren J., Casale T., Deniz Y., Ashby M. (2003) Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 111, 87-90.
- Corren J., Harris A.G., Aaronson D., Beaucher W., Berkowitz R., Bronsky E., Chen R., Chervinsky P., Cohen R., Fourre J., Grossman J., Meltzer E., Pedinoff A., Stricker W., Wanderer A. (1997) Efficacy and safety of loratadine plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and mild asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 100, 6(1), 781-788.
- Corren J., Kachru R. (2007) Relationship between nonallergic upper airway disease and asthma. *Clin. Allergy Immunol.* 19, 101-114.
- Crystal P.J., Neslusan C., Crown W., Amelito Torres M. (2002) Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J. Allergy Clin. Immunol.* 109, 57-62.
- Djukanovic R., Lai C.K., Wilson J.W., Britten K.M., Wilson S.J., Roche W.R., Howarth P.H., Holgate S.T. (1992) Bronchial mucosal manifestations of atopy: a comparison of markers of inflammation between atopic asthmatics, atopic nonasthmatics and healthy controls. *Eur. Respir. J.* 5, 5, 538-544.
- Foresi A., Pelucchi A., Gherson G., Mastropasqua B., Chiapparino A., Testi R. (1996) Once daily intranasal fluticasone propionate (200 micrograms) reduces nasal symptoms and inflammation but also attenuates the increase in bronchial responsiveness during the pollen season in allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 98, 2, 274-282.
- Gerth van Wijk R.G., de Graaf-in 't Veld C., (1999) Garrelds I.M. Nasal hyperreactivity. *Rhinology* 37, 2, 50-55.
- Godfrey R. (1994) The nose and the lower airways. *Lancet* 23, 343, 991-992.
- Greve J.M., Davis G., Meyer A.M., Forte C.P., Yost S.C., Marlor C.W., Kamarck M.E., McClelland A. (1989) The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell* 56, 839.
- Grossman J. (1997) One airway, one disease. *Chest* 111, 2, 11-16.
- Guerra S., Sherrill D., Martinez F., Barbee R. (2002) Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 109, 419-425.

- Ikeda K., Tanno N., Tamura G., Suzuki H., Oshima T., Shimomura A., Nakabayashi S., Takasaka T. (1999) Endoscopic sinus surgery improves pulmonary function in patients with asthma associated with chronic sinusitis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 108, 355-359.
- Koh Y.I., Choi I.S. (2002) Relationship between nasal and bronchial responsiveness in perennial allergic rhinitic patients with asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 129, 4, 341-347.
- Larsen K. (1996) The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc.* 17, 243-249.
- Leone C., Teodoro C., Pelucci A., Mastropasqua B., Caviglioli G., Marazzini L., Foresi A. (1997) Bronchial responsiveness and airway inflammation in patients with non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 100, 775.
- Leynaert B., Bousquet J., Neukirch C., Liard R., Neukirch F. (1999) Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 104, 2(1), 301-304.
- Loehrl T.A., Ferre R.M., Toohill R.J., Smith T.L. (2006) Long-term asthma outcomes after endoscopic sinus surgery in aspirin triad patients. *Am. J. Otolaryngol.* 27, 3, 154-160.
- McFadden ER Jr. (1986) Nasal-sinus-pulmonary reflexes and bronchial asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 78, 1, 1-3.
- Moller C., Dreborg S., Ferdousi H.A., Halken S., Host A., Jacobsen L., Koivikko A., Koller D.Y., Niggemann B., Norberg L.A., Urbanek R., Valovirta E., Wahn U. (2002) Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J. Allergy Clin. Immunol.* 109, 251-256.
- Nieves A., Magnan A., Boniface S., Proudhon H., Lanteaume A., Romanet S., Vervloet D., Godard P. (2005) Phenotypes of asthma revisited upon the presence of atopy. *Respir. Med.* 99, 3, 347-354.
- Nishioka G.J., Cook P.R., Davis W.E., McKinsey J.P. (1994) Functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and asthma. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 110, 494-500.
- Okayama M., Iijima H., Shimura S., Shimomura A., Ikeda K., Okayama H., Shirato K. (1998) Methacholine bronchial hyperresponsiveness in chronic sinusitis. *Respiration* 65, 450-457.
- One Airway Survey by Wirthlin Worldwide Survey done in four Asian countries: Taiwan, Korea, Hong Kong and Singapore, with sponsorship from an unrestricted educational grant from Merck Sharp and Dohme (2003).
- Palmer J.N., Conley D.B., Dong R.G., Ditto A.M., Yarnold P.R., Kern R.C. (2001) Efficacy of endoscopic sinus surgery in the management of patients with asthma and chronic sinusitis. *Am. J. Rhinol.* 15, 49-53.
- Passalacqua G., Ciprandi G., Canonica G.W. (2001) The nose-lung interaction: united airways disease. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 1, 7-14.
- Passalacqua G., Ciprandi G., Pasquali M., Guerra L., Canonica G.W. (2004) An update on the asthma-rhinitis link. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 4, 3, 177-183.
- Price D.B., Hernandez D., Magyar P., Fiterman J., Beeh K.M., James I.G., Konstantopoulos S., Rojas R., van Noord J.A., Pons M., Gilles L., Leff J.A. (2003) Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy (COMPACT) International Study Group. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 58, 211-216.
- Ramsdale E.H., Morris M.M., Roberts R.S., Hargreave F.E. (1985) Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 75, 5, 573-577.
- Rodrigo G.J., Yanez A (2006) The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 96 (6), 779-7786.
- Scadding G.K. (2002) Comparison of medical and surgical treatment of nasal polyposis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2, 494-499.
- Settipane R., Hagy G., Settipane G. (1994) Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc.* 15, 21-25.
- Simons F.E.R. (1994). Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J. Allergy Clin. Immunol.* 104, 534-540.
- Skoner D.P., Doyle W.J., Tanner E.P., Kiss J., Fireman P. (1995) Effect of rhinovirus 39 (RV-39) infection on immune and inflammatory parameters in allergic and non-allergic subjects. *Clin. Exp. Allergy* 25, 561-567.
- Stevenson D.D., Szczeklik A. (2006) Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 118, 773-786.
- Szczeklik A. (1988) Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin. Allergy* 18, 1, 15-20.
- Szczeklik A., Nizankowska E., Duplaga M. (2000) On behalf of the AIANE investigators: natural history of aspirin-induced asthma. *Eur. Respir. J.* 16, 432-436.
- Togias A. (2003). Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J. Allergy Clin. Immunol.* 111, 1171-1183.
- Watson W.T., Becker A.B., Simons F.E. (1993) Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J. Allergy Clin. Immunol.* 91, 1(1), 97-101.
- Wilson A.M., O'Byrne P.M., Parameswaran K. (2004) Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Med.* 116, 5, 338-344.
- Wilson A.M., Orr L.C., Sims E.J., Dempsey O.J., Lipworth B.J. (2000) Antiasthmatic effects of mediator blockade versus topical corticosteroids in allergic rhinitis and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162, 4(1), 1297-1301.
- Wood R.A., Eggleston P.A. (1995) The effects of intranasal steroids on nasal and pulmonary responses to cat exposure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151, 2(1), 315-320.
- Yawn B.P., Yunginger J.W., Wollan P.C., Reed C.E., Silverstein M.D., Harris A.G. (1999) Allergic rhinitis in Rochester, Minnesota residents with asthma: frequency and impact on health care charges. *J. Allergy Clin. Immunol.* 103, 1(1), 54-59.

TO NAPRAWDĘ MIAŁO MIEJSCE

prof. dr hab. med. Antoni Krzeski

Mayo Clinic

jest modelowym przykładem praktyki lekarskiej działającej w zintegrowanym systemie medycznym, na który składają się zespół szpitali i uniwersytet medyczny. Umiejscowiona w Rochester, w stanie Minnesota, w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej, posiada również kampusy w Jacksonville na Florydzie i Scottsdale w stanie Arizona, prowadzi też wiele mniejszych klinik w stanach Minnesota, Iowa i Wisconsin, opisywanych jako „Mayo Health System”.

Założycielami Mayo Clinic byli lekarze William James Mayo oraz jego brat Charles Horace. Szpital powstał w roku 1889, w sześć lat po uderzeniu tornado w Rochester, z inicjatywy matki Alfredy Moes, zakonnicy należącej do Sióstr św. Franciszka. Ten początkowo 27-łóżkowy ośrodek został przekształcony w Mayo Clinic w roku 1903. W roku 1917 bracia stworzyli Mayo Foundation for Medical Education and Research, dając tym samym podwaliny rozwoju nauki w tym ośrodku.

Rozpoczynając swoją działalność jako mała praktyka rodzinna, Mayo Clinic zdążyła się rozwinąć w najnowocześniejszy system opieki zdrowotnej zarówno w zakresie potrzeb pierwszego kontaktu, jak i szpitalnych. W badaniach naukowych i szkoleniach przed- i podyplomowych wśród lekarzy i zawodów pokrewnych jako pierwsza wprowadziła rezydenturki system szkolenia, wpisując się w karty historii jako pionier współczesnego modelu szkolenia podyplomowego.

Osiągnięcia naukowe w zakresie medycyny sięgają roku 1914, kiedy to jeden z braci Mayo wyizolował tyroksynę. Następnie w roku 1920 opracował system stopniowania nowotworów (ang. *grading*) na bazie numerycznej, stosowany do dnia dzisiejszego. W roku 1934 w Mayo Clinic dr Kendall wyizolował kortyzon, hormon kory



Mayo Clinic w Rochester

nadnerczy wykorzystany później w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, za co otrzymał Nagrodę Nobla w roku 1950. W roku 1944 w Mayo po raz pierwszy w świecie zastosowano z powodzeniem streptomycynę w leczeniu gruźlicy u 21-letniej chorej w końcowych stadiach postaci płucnej choroby. Do tamtej pory środowisko naukowe było przekonane, że nic nie jest w stanie uleczyć człowieka chorego na gruźlicę. W latach 50. przeprowadzono tu jedną z pierwszych operacji na otwartym sercu z powodu wro-

dzonej wady. W roku 1973 Mayo Clinic jako pierwsza w Stanach Zjednoczonych wprowadziła do użytku tomograf komputerowy.

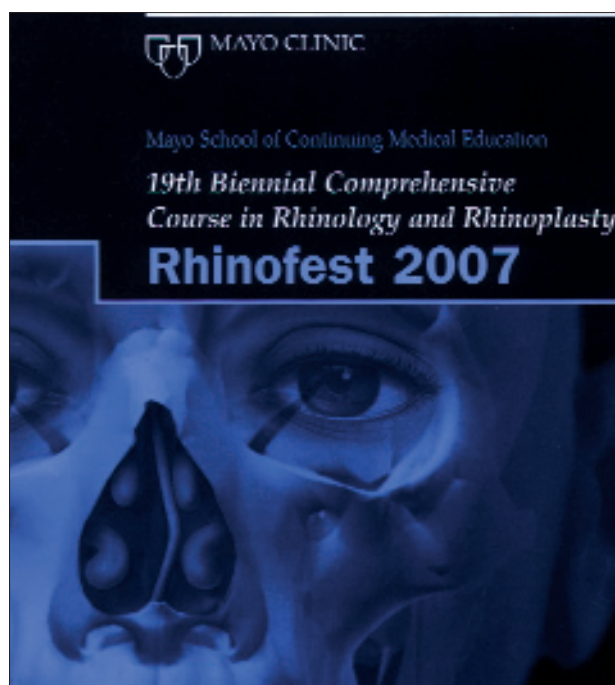
Z punktu widzenia finansów Mayo Clinic jest organizacją typu *non-profit*, drugą co do wielkości w Stanach Zjednoczonych. Jest również beneficjentem większości darowizn w stanie Minnesota. Badania naukowe i szkolenia są utrzymywane z wpływów płynących z prowadzenia szpitali i przychodni. System wynagradzania lekarzy w Mayo Clinic jest odmienny od stosowanego w innych placówkach w Stanach Zjednoczonych i opiera się na rynkowej wycenie pensji, zależnej od populacji pacjentów, a nie, jak w większości organizacji medycznych, od ilości obsługiwanych pacjentów. Taki system płac zmniejsza ryzyko wynikające z presji, by przyjmować jak najwięcej pacjentów i wykonywać jak najwięcej zabiegów, oraz umożliwia poświęcenie więcej czasu pacjentowi, bez obawy o limity czasowe.

Statystyki wykazują, że rocznie z pomocy Mayo Clinic korzysta ponad pół miliona ludzi, a większość z nich jest leczona w systemie ambulatoryjnym. Filozofia Mayo Clinic opiera się na założeniu, że „potrzeby pacjenta są sprawą nadrzędną”, oraz że „Mayo zapewnia najlepszą opiekę na co dzień każdemu pacjentowi przez zintegrowanie praktyki lekarskiej, edukacji i badań naukowych”.

W latach 2006 i 2007 Mayo Clinic uznano za drugi, najlepszy szpital w Stanach Zjednoczonych.

Zatrudnienie w Mayo Clinic w Rochester:

lekarze, naukowcy	– 1 823 osób,
lekarze szkolący się	– 1 800 osób,
personel pomocniczy	– 25 750 osób,
Razem	– 29 373 osób.



Dumą i radością każdego rodzica jest, gdy jego dziecko rozwija się i osiąga sukcesy, również zawodowe. Wspominam o tym, albowiem chcę się podzielić radością i satysfakcją, jakiej doznałem w związku z sukcesami osiągniętymi przez moich wychowanków. W październiku br. odbył się w Klinice Mayo (Rochester) 19. Kurs Chirurgii Nosa i Zatok Przynosowych – RHINOFEST 2007. Kursy te są organizowane co dwa lata, w założeniu były skierowane do rezydentów Kliniki Mayo, obecnie mogą w nich uczestniczyć lekarze z całego świata, pod warunkiem wniesienia dość wysokiej opłaty. Przed 8 laty do uczestnictwa w kursie w charakterze słuchaczy zostało zaproszonych na koszt organizatorów 5 asystentów Kliniki Otolaryngologii z Warszawy. Był to wspaniały gest prof. E. B. Kerna – inicjatora tych kursów, a zarazem Członka Honorowego PTORL – ChGiS oraz Stowarzyszenia „Rynologia Polska”.

W ostatniej edycji RHINOFEST 2007 do grona wykładowców zaproszono trzech moich doktorantów: dr med. Iwonę Gromek, dr Annę Tuszyńską oraz dr med. Norberta Górskiego. Poproszono ich o przedstawienie tez swoich doktoratów, które były już wcześniej prezentowane fragmentarycznie na międzynarodowych konferencjach rynologicznych. Po raz pierwszy w historii tej prestiżowej konferencji, wśród grona największych światowych autorytetów

rynologicznych (m.in. prof. D. W. Kennedy, prof. E. B. Kern, dr N. Pastorek) troje młodych kolegów z Polski, jako eksperci w poszczególnych działach rynologii, miało możliwość przedstawienia wyników swoich badań i opracowań, jak również podzielenia się swoim doświadczeniem. W sumie przedstawiliśmy 6 wykładów oraz uczestniczyliśmy w 5 dyskusjach panelowych w charakterze ekspertów.

Dobrze wiem, że zarówno przeprowadzenie badań na potrzeby tych prac, jak i samo ich opracowanie nie było dla moich wychowanków zadaniem łatwym. Przez lata, kiedy prace te powstawały, odbyliśmy niezliczoną ilość dyskusji i sporów. Były czasem i złość, i łzy, obrażanie się na siebie i sprzeciw wobec moich wymagań. Nigdy nie było zgody, aby wcześniej obronić pracę kosztem jakości merytorycznej.

Ale dziś ja i moi doktoranci mamy świadomość, że warto było, że praca przez nas wykonana nie była tylko dziełem na „półkę”, że poświęcony czas nie był zmarnowany. Los każdego z nich układa się odmiennie i nie wszystkich jest związany z Kliniką, ale mam nadzieję, że każdy oprócz satysfakcji zrozumiał, że warto jest ulec czarowi pracy nad sobą, nad słabościami czy nad swoim rozwojem zawodowym. I nawet jeżeli nie będą oni kontynuować pracy naukowej, zapamiętają, że wiedza medyczna nie jest wartością stałą.

W tym miejscu wracam pamięcią do moich początków; było to w czasach, kiedy otrzymanie paszportu zależało od łaskawości władzy, a miesięczna pensja nie osiągała wartości 30 dolarów. Moim szczęściem i przychylnością losu był mój szef – prof. Grzegorz Janczewski, który nie miał dużych możliwości pomocy w „rynologicznych” kontaktach zagranicznych, ale który miał wspaonia dewizę, NIE PRZESZKADZAĆ. Wspominam o tym, albowiem wydarzenie, które opisałem powyżej, jest właściwie sukcesem mojego mistrza i nauczyciela, za co i ja, i moi doktoranci bardzo Panu Profesorowi dziękujemy. Czuję się spadkobiercą zasady, która mówi, że: *Miarą znaczenia szefa zespołu akademickiego jest i był zawsze szybki wzrost kadry młodzieży lekarskiej. Tylko ludzie wybitni nie boją się konkurencji młodzieży. Dla nich awans młodzieży zawsze oznacza ich własny sukces.*

prof. Antoni Krzeski



dr med. Iwona Gromek



dr Anna Tuszyńska



dr med. Norbert Górski



Od lewej: dr med. Iwona Gromek, prof. dr med. Antoni Krzeski, dr John Pallanch (gospodarz RHINOFEST 2007), dr Anna Tuszyńska, dr med. Norbert Górski.

NASZA AKTYWNOŚĆ PODCZAS RHINOFEST 2007

Wykłady

prof. dr med. Antoni Krzeski

- Repair of CSF Leaks*
- Fractures of the Nose*

dr med. Iwona Gromek

- Rhinologic Manifestations of Aspirin Exacerbated Respiratory Disease*

dr med. Norbert Górski

- Biofilms*
- Maximal Medical Therapy for CRS*

dr Anna Tuszyńska

- Osteitis in Chronic Rhinosinusitis*

Udział w sesjach panelowych

prof. dr med. Antoni Krzeski

- Expert Panel Discussion on Postoperative Care*
- Expert Panel Discussion on Treatment of Sinonasal Malignancies with Open end Endoscopic Approaches*
- Expert Panel Discussion – Nasal Analysis*
- Expert Panel Discussion on Surgical Approaches to the Nose and Why they Were Chosen*

dr med. Norbert Górski

- Expert Panel Discussion on Treatment of Sinus disease Including Frontal Sinusitis / Medical Therapy or Conventional ESS vs. MIST vs. Balloon Dilation*

Klinika Otolaryngologii AM
Warszawa, październik 2007