

WSTĘPNE BADANIA KLINICZNE NAD LECZENIEM HIPERBARIĄ TLENOWĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Kazimierz Ulewicz, Janusz Masłowski, Przemysław Michniewski, Brunon Kierznikowicz, Romuald Olszański

Z Zakładu Epid. i Ekologii Człowieka Instytutu Medycyny Klin. Krakowskiej AM w Rzeszowie, Instytutu Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdyni, Katedry Medycyny Morskiej WAM w Gdyni.

STRESZCZENIE

Autorzy przeprowadzili wstępne badania kliniczne na 16 pacjentach ze zdiagnozowanym stwardnieniem rozsiałym (Sclerosis multiplex) o średnim okresie trwania choroby wynoszącym 9,33 lat i objawami ocenionymi na podstawie skali Kurtzkego. Pacjenci przebyli od 25 do 30 ekspozycji hiperbarycznych w ciśnieniu wynoszącym 2 ata realizowanych w odstępach kilkudniowych. Chorzy zostali zakwalifikowani do badań oraz sklasyfikowani na podstawie prezentowanych objawów w zgodzie z ustaleniami Fishera, zaś wyniki oceniono na podstawie znormalizowanej Skali Niewydolności Ruchowej opracowanej przez Kurtzkego. W toku prowadzonych badań autorzy wykonali dodatkowe oznaczenia immunoglobulin, aktywności dopełniacza, limfocytów T i B oraz standardowe badania kliniczne i laboratoryjne.

Wyraźną poprawę stanu zdrowia zaobserwowano u 14 pacjentów, w przypadku jednego pacjenta po przebyciu 15 ekspozycji odnotowano pogorszenie stanu (przerwano leczenie hiperbaryą tlenową), zaś w przypadku jednego pacjenta nie zauważono żadnego wpływu leczniczego wdrożonej terapii. W zakresie badanych parametrów immunologicznych, autorzy zaobserwowali wzrost frakcji dopełniacza i jego aktywności przy użyciu metody 50% hemolizy, zaś badanie jakościowe białych limfocytów T i B nie wykazało charakterystycznych zmian. Autorzy kontynuują dyskusję nad uzyskanymi wynikami.

Słowa kluczowe: tlen hiperbaryczny, sclerosis multiplex, terapia.

ARTICLE INFO

PolHypRes 2015 Vol. 51 Issue 2 pp. 47-54

ISSN: 1734-7009 eISSN: 2084-0535

DOI: 10.1515/phr-2015-0010

Strony: 8, rysunki: 5, tabele: 0

page **www** of the periodical: www.phr.net.pl

Publisher

Polish Hyperbaric Medicine and Technology Society

Typ artykułu: oryginalny

Zatwierdzono do druku w PolHyp Res.: 02.06.2014 r.

Praca pochodzi z materiałów Konferencji "Leczenie Hiperbaryą tlenową" 1988



WSTĘP

Zapadalność na stwardnienie rozsiane (SM) wynosi w populacji europejskiej naszej strefy klimatycznej 60 na 100.000 osób +), przy czym wedle Pugliese i Missio (1977) choroba ta atakuje głównie młodych ludzi płci męskiej. Tym niemniej na podstawie badań epidemiologicznych Troilles i wsp. (1971) można by przyjąć, że częściej obserwuje się te przypadki w krajach środkowo-zachodnio-europejski wzdłuż Wybrzeża Atlantyckiego.

Etiologia tej choroby nie jest znana, ale ostatnio przyjmuje się raczej etiologię wirusową (możliwe wirusy odry czy inny paramyxovirus, t.zw. czynnik Carpa czy też inne czynniki wirusowe, a wśród nich i pewne wirusy RNA, które implikują wpływ na prowirus uzupełniający do wirusa DNA). Ten z kolei może długo przebywać w organizmie w stanie ukrytym pod kontrolą zwrotnej transkrypcji (Pugliese i Missio – 1977). Oczywiście i inne czynniki odgrywają tutaj rolę etiologiczną, jak m.in. i czynniki genetyczne, zakaźne czy toksyczne oraz inne jeszcze bliżej nie znane (Gozzano - 1970).

SM charakteryzuje się przewlekłym przebiegiem z remisjami występującymi samoistnie lub pod wpływem stosowania różnych metod leczniczych, ale w rzeczywistości aktualnie istnieje tylko leczenie objawowe tej choroby (Bauer – 1978, Rose i wsp. - 1968). Choroba ta prowadzi ostatecznie do kalectwa po kilkunastu czy kilkudziesięciu latach. Aktualnie brak leczenia przyczynowego i skutecznych metod leczniczych. W ostatnich latach pojawiły się liczne prace na temat leczenia SM tlenem hiperbarycznym.

Doniesiono o pozytywnych efektach leczniczych (Kurtzke – 1965, Neubauer – 1978, 1985, James – 1982, 1983, Fisher i wsp. – 1983, Davis – 1984, Formai i wsp. – 1980,) ale zarazem podkreśla się, że opisywane pozytywne wyniki leczenia nie są w pełni przekonujące, a biorąc pod uwagę trudności stosowania tej metody nie jest ona przez ogół badaczy akceptowana (Brown – 1980, Perrins – 1984, Barnes i wsp. – 1985). W pracach krytycznie oceniających te badania (Bauer – 1978, Rose i wsp. – 1968) zarzuca się m.in. brak dostatecznej liczby przypadków w grupach kontrolnych leczonych placebo (Fisher i wsp. – 1983, Perrins – 1984), a także często brak grupy kontrolnej.

Pomimo tych zastrzeżeń, wychodząc z założenia, że w przebiegu SM dochodzi m.in. do demielinizacji, przy czym układ immunologiczny odgrywa zapewne dużą rolę, a także opierając się na wcześniejszych badaniach eksperymentalnych i klinicznych wskazujących na immunosupresyjne działania hiperbarii tlenowej (Zannini i Ulewicz – 1986) przebadano na naszym materiale wpływ ekspozycji hiperbarii tlenowej na przebieg SM. Dodatkowym czynnikiem skłaniającym do przeprowadzenia tych badań, rozpoczętych jeszcze w 1986 roku w Instytucie Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdyni, było uzyskanie naukowego uzasadnienia leczniczego stosowania hiperbarii tlenowej w tych przypadkach, określenia tegoż wpływu w okresach zaostrzeń choroby oraz wartości leczniczej tej choroby.

W latach 1986-1988 ogółem leczono w Klinice Chorób Zawodowych i Tropikalnych Instytutu Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdyni 69 chorych z rozpoznaniem SM w różnym stadium choroby. Z tej grupy wybrano do wstępnej oceny klinicznej w tej pracy 16 chorych.

MATERIAŁ I METODA

Przedmiotem badań i obserwacji było 16 chorych na SM w wieku 18-60 lat (średnia 34,86). Chorych do leczenia hiperbarią tlenową z rozpoznaniem SM kwalifikował rejonowy specjalista neurolog, zaś ocenę rozpoznania, dokumentację naukową i okresowe badania specjalistyczne prowadził specjalista neurolog z Zakładu Medycyny Hiperbarycznej IMMiT.

U tych chorych przeprowadzono badania ogólnolekarskie, laryngologiczne i laboratoryjne celem wykluczenia przeciwwskazań do stosowania tej metody leczniczej. Należy dodać, że nie kwalifikowano w naszej pracy chorych z SM do leczenia tą metodą ze znacznego stopnia uszkodzeniami aparatu ruchowego (przykurcze, duże zaniki mięśniowe, choroby leżące od dłuższego czasu z tych powodów itp.). Dokumentację kliniczną prowadzono wedle wzoru Kliniki Mayo (USA), zaś ocenę wyników leczenia wedle Kurtzke'go na podstawie Disability Status Scale (Kurtzke – 1965, 1980). Chorzy leczeni hiperbarią tlenową nie otrzymywali żadnych leków o działaniu immunologicznym czy też działaniu na układ nerwowy i mięśniowy.

W przebiegu realizacji tejże pracy u chorych, obok stale prowadzonej obserwacji klinicznej i zwykle stosowanych badań dodatkowych laboratoryjnych, wykonywano dodatkowe oznaczenia immunoglobulin IgG, IgM, IgA, IgD, oznaczenia aktywności dopełniacza metodą 50% hemolizy, jego frakcji C3 i C4, oznaczenia limfocytów T oraz B (testy ARFC, TRFC, EAC), oznaczenia leukocytozy, a także odsetka populacji limfocytów. Oznaczenia immunoglobulin wykonywano metodą immunodyszki radialnej (PARTIGEN Behring-Werke), oznaczenia dopełniacza, jego frakcji metodą immunodyszki radialnej (Firma MEGA), oznaczenia aktywności dopełniacza metodą 50% hemolizy zmodyfikowaną Tagliaferro, zaś testy ARFC, TRFC, EAC wedle Pawelskiego (1983). Wszystkie wymienione powyżej oznaczenia wykonano przed rozpoczęciem leczenia oraz po jego zakończeniu.

Spośród 16 chorych zakwalifikowanych do leczenia hiperbarią tlenową, 13 stanowili chorzy z przewlekłe postępującą postacią choroby z okresami remisji i zaostrzeń, często tylko o charakterze postępującym. U 3 chorych choroba miała charakter stacjonarny, gdzie po ostrym okresie wstępnym objawy się utrwały. Wszyscy chorzy poruszali się samodzielnie, przy czym w dwóch przypadkach przy użyciu laski lub szcudeł.

Wstępną charakterystykę chorych zamieszczono w tabeli nr 1.

Wstępna charakterystyka chorych z SM leczonych hiperbarią tlenową.	
Liczba chorych	16
Mężczyźni	8
Kobiety	8
Średnia wieku x SD±	34,86 5,84
Średnia czasu trwania choroby x SD±	9,33 6,64
Średnia Disability Status Scale przed x i po leczeniu SD±	3,4 na 2,1 1,1 na 1,3
Postać przewlekłe postępująca choroby	13
Postać stacjonarna choroby	3

Leczenie 16 chorych z SM, zakwalifikowanych do leczenia hiperbarią tlenową, prowadzono w komorze wysokich ciśnień, gdzie chory w pozycji leżącej oddychał czystym tlenem pod ciśnieniem 2 ata O₂ przez maskę, gdzie wdech był poza komorę, zaś chory był sprężony w komorze powietrzem w tej samej wysokości ciśnienia. Ekspozycja hiperbarii tlenowej trwała 60 minut.

W przebiegu leczenia w komorze hiperbarycznej znajdował się lekarz specjalista z zakresu medycyny podwodnej, zaś komorę z zewnątrz obsługiwało 2 techników. Ogólnie w przebiegu leczenia stosowano 15-30 ekspozycji codziennie (5tygodniowo).

WYNIKI

Spośród 16 chorych na SM leczonych hiperbarią tlenową u 13 uzyskano poprawę, u jednego nie stwierdzono zmian w zakresie układu nerwowego po leczeniu, zaś u jednego nastąpiło pogorszenie, w związku z czym przerwano leczenie po 15 ekspozycjach hiperbarycznych. W tabeli nr. 2, podano wyniki leczenia hiperbarią tlenową po zastosowaniu 25-30 ekspozycji.

Tab. 2

Wyniki leczenia chorych z SM tlenem hiperbarycznym po 25-30 ekspozycjach leczniczych. Zespoły-objawy wg. Fishera i wsp. (1983). Poprawa na wszystkie przypadki z podanymi objawami-zespołami.

Sprawność ruchowa	15/17
Zaburzenia równowagi	9/10
Męczliwość	10/13
Ustąpienie drżenia zamiarowego	4/9
Ustąpienie objawu Romberga	3/5
Ustąpienie oczopląsu	2/3
Kontrola zwieraczy pęcherza moczowego	4/7
Objawy piramidowe	4/17
Objawy ze strony układu czucia	3/8
Objawy ze strony narządu wzrokowego	0/2

Z powyższej tabeli wynika, że najlepsze wyniki leczenia uzyskano w zakresie sprawności ruchowej, zaburzenia równowagi oraz ustępowania męczliwości. Nie uzyskano poprawy w zakresie upośledzenia wzroku po przebyciu zapalenia nerwu wzrokowego.

Oporne na leczenie okazały się objawy ze strony czucia, a także układu piramidowego. Choć uległa poprawie sprawność ruchowa, to jednak ogólnie objawy uszkodzenia układu piramidowego ustępowały opornie. Nie obserwowano u większości chorych ustępowania objawów patologicznych jak Babińskiego i Rossolimo, zmniejszenia spastyczności, rzepkowstrząsu i stopotrząsu pod wpływem leczenia. Podobnie u stosunkowo małej ilości chorych notowano poprawę kontroli zwieraczy pęcherza moczowego, ustępowania drżenia zamiarowego, podczas gdy korzystniej na leczenie reagowały inne objawy mózdkowe jak ataksja, dysdiadochia i zaburzenia równowagi w próbie Romberga.

Analizując powyższy materiał należy dodać, że nasi chorzy leczeni hiperbarią tlenową reprezentowali lekki lub średni typ ciężkości choroby, zaś w badanym materiale przeważali chorzy umiarkowanie lub lekko niesprawni (w skali DSS 3 lub 2 stopień). Po leczeniu hiperbarią tlenową w naszym materiale, jak wyżej zaznaczono, u 13 chorych stwierdzono poprawę, czego wyrazem był lekki lub minimalny stopień niesprawności. Przedstawiono to w tabeli nr. 3.

Wyniki leczenia 16 przypadków SM hiperbarią tlenową, ocenianie w skali Disability Status Scale wg Kurtzke'go.			
Nr przypadku	Wyniki	Nr przypadku	Wyniki
1	2-1	9	3-2
2	4-2	10	3-1
3	3-2	11	6-6
4	2-1	12	3-2
5	3-2	13	3-2
6	3-2	14	2-1
7	6-6	15	4-2
8	4-3	16	2-1

Uwaga:

cyfra po lewej stronie oznacza stan chorego przed leczeniem.
cyfra po prawej stronie oznacza stan chorego po leczeniu.

Aktualnie nasi chorzy, po ich wypisaniu z Kliniki Instytutu Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdyni, znajdują się pod stałą obserwacją specjalistyczną i kontrolą stanu układu neurologicznego.

Jak wspomniano powyżej, przeprowadzono badania immunologiczne trzykrotnie we wszystkich wypadkach. Należy dodać, że interpretując wyniki badań immunologicznych, przy ich ocenie przyjęto za nasze normy wartości immunoglobuliny IgG 639-1349 mg/dl, IgM 50-250 mg/dl, IgA 70-312 mg/dl, zaś IgD do 8 mg/dl, dla aktywności dopełniacza oznaczonej metodą 50% hemolizy 20-50 j/ml.

Natomiast za normy limfocytów T oraz B przyjęto w testach ARFC 16-33%, TRFC 45-75%, zaś EAC 23-40%.

W naszym materiale uwzględniając powyższe wartości stwierdzono u chorych z SM leczonych hiperbarią tlenową pewne przesunięcia w zakresie badanych wskaźników immunologicznych, co przedstawiono w tabeli nr 4. dla oznaczonych immunoglobulin oraz dopełniacza, zaś w tabeli nr 5. dla limfocytów T oraz B.

Tab. 4

Zachowanie się wartości immunoglobulin u chorych z SM, leczonych hiperbarią tlenową.																						
Materiał	Liczba przypadków	Immunoglobuliny				Dopełniacz			akt.dop. 50% hem.													
		IgG	IgM	IgA	IgD	C3	C4															
		w	s	bz	w	s	bz	w	s	bz												
Surowice przypad - z SM	16	-	12	-	1	11	-	5	7	-	2	4	6	8	3	1	4	6	2	5	-	7

Uwaga: Spośród 16 badanych i obserwowanych przypadków w 4 zebrano nie pełne wyniki badań immunologicznych. Z tych względów w tabeli uwzględniono tylko 12 przypadków.

Tab. 5

Zachowanie się wartości limfocytów T oraz B u chorych z SM leczonych hiperbarią tlenową.										
Materiał	Liczba przypadków	Limfocyty T			Limfocyty B					
		ARFC	TRFC		w	EAC	bz			
		w	s	bz	w	s	bz	s		
Limfocyty krwi obwodowej	16	6	5	1	6	6	-	6	4	2

Uwaga: Spośród 16 badanych i obserwowanych przypadków w 4 zebrano nie pełne wyniki w badanych testach limfocytów. Z tych względów w Tabeli uwzględniono tylko 12 przypadków.

Z przytoczonych tabeli wynika, że u chorych z SM leczonych hiperbarią tlenową z pozytywnym wynikiem, w większości przypadków obserwuje się spadek immunoglobulin IgG oraz IgM, podczas gdy immunoglobuliny IgA oraz IgD nie wykazywały znamiennych przesunięć. W zakresie dopełniacza notowano w zasadzie wzrost frakcji C3.

Natomiast wartości limfocytów T („aktywne” w teście ARFC oraz „całkowite” w teście TRFC) oraz limfocyty B (w teście EAC) nie dawały charakterystycznych przesunięć.

W 2 przypadkach chorych z SM (przypadek DS. oraz ChA) z negatywnym wynikiem leczenia w wykonanych testach immunologicznych nie obserwowano charakterystycznych dla hiperbarii tlenowej zmian w zakresie immunoglobulin oraz limfocytów T i B.

Zbyt szczupły materiał badany nie pozwala na pełne wypowiedzenie się co do zachowania się wartości badanych testów immunologicznych w przypadkach SM leczonych hiperbarią tlenową, chociaż jednoznacznie notuje się pewne immunosupresyjne działanie tegoż czynnika w tych przypadkach (immunoglobuliny IgG oraz IgM). Wydaje się koniecznym kontynuowanie tych badań z uwzględnieniem rozszerzonego asortymentu badań immunologicznych.

W zakończeniu należy dodać, że powyższą pracę traktuje się jako doniesienie wstępne oraz planuje się kontynuowanie tych badań z uwzględnieniem dłuższego okresu obserwacji oraz 2 grup kontrolnych (w tym jedna leczona hiperbarią powietrzną) i liczniejszych grup badanych.

BIBLIOGRAFIA

1. Barnes M., Bates D., Carlidge N., Frenoh J., Shaw D. – Hyperbaric oxygen and multiple sclerosis: Short-term results of a placebo-controlled double blind trial. *Lancet*. 1985. Saturday 9 February 297-300.
2. Bauer H. – Problems of symptomatic therapy in Multiple Sclerosis. *Neurol*. 1978.28:2:8-20.
3. Bauer H. – Umstrittene MS-Therapie. *Rühm Pharma. A* 19.1983:400-405.
4. Borstein M., Miller A. – A Pilot Trial of Cop I in: Exacerbating-Remitting Multiple Sclerosis. *New.Engl.J.Med.*1987.317.7:408-4414.
5. Brown J. – Problems in evaluating new treatment for Multiple Sclerosis. *Neurol*. 1980.30:2:8-11.
6. Caplan L., Nadelson T. – Multiple Sclerosis and Hysteria. *AMA*.1980.243:2418-2421.
7. Davis J. – Hyperbaric-Oxygen for patients with Multiple Sclerosis. *New.Engl.J.Med.*1984.1831:288-
8. Fisher B., Marks M., Reich T. – Hyperbaric-Oxygen treatment of Multiple Sclerosis. A randomized, placebo-controlled, doubleblind study.
9. Fronai C., Sereni G., Zannini D. – L'ossigenoterapia iperbarica nel trattamento della sclerosi multipla. IV. Congr. Naz. SIMS. Napoli 1980.
10. Golowkin W.N., Zajcew W.S., Łotewin A.P. – Hiperbariczeskaja oxygenija kak immunostimulator pri Rassejanom Skleroze. *Sow.Med.*1985.2:22-26.
11. Gozzano M. – Sclerosi e placche. *Trattato delle malattie nervosa. IV. Ed. Valdi.* 1970. pp.642-659.
12. James P. – Evidence for subacute fat emnolism as the cause of Multiple Sclerosis. *Lancet*. 1982.6:380-386.
13. James P. – Oxygen for Multiple Sclerosis. *Lancet*. 1983.13:396-397.
14. Editorial Committee – Therapeutic claims in multiple sclerosis. *Warsaw 1987.* – trans. from the 2nd ed. of Therapeutic Claims in Multiple Sclerosis 1983.
15. Kurtzke J. – Further notes on disability evaluation in Multiple Sclerosis with scale modification. *Neurol*. 1965.15:654-661.
16. Kurtzke J. – A proposal for a uniform minimal disability in Multiple Sclerosis. *Symp. On Multiple Sclerosis Service Functional Disability Ratings: Medical, Social and Economic Implications.* Stockholm 1980.
17. Mertin J., McDonald W. – Hyperbaric-Oxygen for patients with Multiple Sclerosis with scale modification. *Neurol*, 1965.15:654-661.
18. Neubauer R. – Hyperbaric oxygen for multiple sclerosis. *Lancet*. 1985. April 6.: 810-
19. Neubauer R. – Treatment of Multiple Sclerosis with monoplace hyperbaric oxygenation. *J.Fla.Med.Ass.*1978.65:101-
20. Pawelski S. – Diagnostyka laboratoryjna w hematologii. PZWL. Warszawa. 1983. II. Wyd. str. 354-357 – Barbara Żupańska „Metody wykrywające znaczniki limfocytów krwi obwodowej”.
21. Perrins D. – Hyperbaric, Oxygen for patients with Multiple Sclerosis. *Brit. Med. J.* 1984.288:1229-1230.
22. Pugliese A., Missio C. – Ipotesi sull'eziologia della sclerosi multipla. *Giorn. Batt. Virol. Immun.* LXX. Luglio-Dicembre 1987:249-255.
23. Rose A., Kuzma J., Kurtzke J. et al. – Cooperative study in evaluation of therapy in Multiple Sclerosis.: ACTH with Placebo in acute exacerbations. Preliminary report. *Neurol*. 1968. 18/ suppl./ :1-10.
24. Wiles C., Clarke C., Irvin H., Edgar E., Swan A. – Hyperbaric oxygen in multiple sclerosis: A double blind trial. *Brit. Med. J.* 1986. 292. 8 Febr.:367 – 371.
25. Zannini D., Formai C., Bogetti B., Sereni G. – Osservazioni su 40 casi di sclerosi multipla trattati con ossigenoterapia iperbarica. *Med. Subq. Ed Iperb.* 1982.2.1:1-7.
26. Zannini D., Ulewicz K. – Ossigenoterapia iperbarica ed immunopatologia. VII. Congr. Di Med. Subaq. Ed Iperb. Palermo 7-9 nov. 1986.

+) W Polsce leczy się na tę chorobę około 48.000 ludzi.

Stopień upośledzenia chorobowego z powodu SM
Wedle Disability Status Scale Kurtzke'go

0 - stan neurologiczny normalny.

- 1 - objawy minimalne np. dodatni objaw Babińskiego
- 2 - upośledzenie minimalne np. niewielki niedowład.
- 3 - upośledzenie umiarkowane, chory chodzący np. monopareza, umiarkowana ataksja.
- 4 - względnie ciężkie upośledzenia, chory jeszcze chodzący.

5 - upośledzenia ciężkie, chory nie chodzi, najwyżej kilka kroków.

- 6 - chory chodzi tylko przy pomocy szczudeł.
- 7 - chory może poruszać się na wózku inwalidzkim samodzielnie.
- 8 - chory na stałe przywiązany do łóżka, ale może używać rąk.
- 9 - chory całkowicie unieruchomiony w łóżku.
- 10 - zgon z powodu stwardnienia rozsianego.