

Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum

Wydział Lekarski

MAREK WOREK

**Funkcja autonomicznego układu nerwowego
w łagodnym rozroście gruczołu krokowego**

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr. hab. n. med. Piotr J. Thor

Praca została wykonana w Katedrze Patofizjologii

Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

Kierownik Katedry i Zakładu: Prof. dr. hab. n. med. Piotr J. Thor

Kraków 2009

Promotorowi
Panu Prof. dr hab. n. med. Piotrowi J. Thor
składam serdeczne podziękowanie
za cenną pomoc, życzliwość i trud
włożony w opracowanie niniejszej pracy.

Spis treści:

1.	Wprowadzenie.....	4
1.1.	Rozwój, budowa, funkcja oraz unerwienie autonomiczne stercza.....	4
1.2.	Czynniki etiologiczne rozwoju łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.....	10
1.3. P	Przebieg kliniczny łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.....	13
1.4.	Następstwa kliniczne łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.....	15
1.5.	Zmienność rytmu zatokowego serca (<i>HRV – Heart Rate Variability</i>) w ocenie funkcji układu autonomicznego.....	16
1.6.	Próby czynnościowe autonomicznego układu nerwowego.....	19
2.	Założenia pracy.....	23
3.	Cel pracy.....	24
4.	Pacjenci i metodyka badań.....	25
5.	Omówienie wyników.....	31
6.	Dyskusja.....	47
7.	Wnioski.....	44
8.	Streszczenie.....	46
9	<i>Summary</i>.....	46
10.	Piśmiennictwo.....	62
11.	Spis tabel.....	67
12.	Spis rycin	68

1. Wprowadzenie

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH - *Benign Prostatic Hyperplasia*) należy do najczęstszych schorzeń u mężczyzn powyżej 50 roku życia. Jakkolwiek zmiany histopatologiczne o charakterze hyperplazji tkanek prostaty stwierdzane są u 50% mężczyzn po 50 i 90% po 85 roku życia, to dane epidemiologiczne wykazują występowanie objawów klinicznych przerostu gruczołu krokowego u 50% z nich [1]. Niemal we wszystkich społeczeństwach wzrasta odsetek osób w wieku starszym szukających pomocy lekarskiej związanej z BPH. Zrodziło to konieczność opracowania metod diagnostycznych, profilaktycznych i terapeutycznych skutecznych we wczesnych postaciach tego schorzenia oraz zmianę podejścia terapeutycznego, polegającą na szerszym wprowadzaniu mniej agresywnych metod, jak wczesne wdrażanie farmakoterapii i mało inwazyjnych procedur (np. lasero- lub termoterapii). Możliwość opracowania i zastosowania nowych sposobów leczenia uwarunkowana jest poznaniem mechanizmów utrzymujących prawidłową budowę i funkcję od okresu zarodkowego poprzez dojrzewanie i dorosłość aż po wiek podeszły.

1.1. Rozwój, budowa, funkcja oraz unerwienie autonomiczne stercza

Rozwój gruczołu krokowego rozpoczyna się w momencie podjęcia produkcji testosteronu przez płodowe jądra w 8 tygodniu ciąży. Początkowo w okolicy podpęcherzowej dochodzi do rozplemu mezenchymy, do której w 11 tygodniu życia płodowego wrasta z zatoki moczowo-płciowej w okolicy przyszłego wzgórka nasiennego 5 parzystych litych pączków nabłonkowych. Górne pączki są pochodzenia mezodermalnego i tworzą wewnętrzną część prostaty, natomiast pozostałe, zlokalizowane poniżej, są pochodzenia endodermalnego i formują część

zewnątrzną gruczołu. Proces wzrastania stymuluje dihydrotestosteron (DHT) powstający pod wpływem 5-alfa reduktazy z testosteronu. DHT działa na komórki nabłonka pośrednio. Łącząc się z odpowiednim receptorem w obrębie jądra komórkowego komórek zrębu, wzbudza geny odpowiadające m.in. za produkcję czynników wzrostu. Dopiero te związki bezpośrednio stymulują proliferację nabłonka i samego zrębu: na drodze autokrynej, parakrynej lub neurokrynej [2,3].

W pełni ukształtowana prostata jest narządem złożonym z około 50 gruczołów cewkowo-pęcherzykowych (zbudowanych z nabłonka wielowarstwowego) oraz z dużej ilości bogatokomórkowego zrębu. Łącznotkankowy zrąb zbudowany jest z wielu typów komórek: głównie fibroblastów, miofibroblastów oraz miocytów gładkich, związanych z zewnątrzkomórkową tkanką łączną, w skład której wchodzi włókna kolagenowe i elastynowe oraz różnorodne białka. W zrębie przebiegają nerwy i naczynia krwionośne. Tego typu zrąb określany jest jako włóknisto-mięśniowy.

Prostata leży w miednicy mniejszej poniżej pęcherza na przeponie moczowo-płciowej, do tyłu od dolnej części spojenia łonowego, do przodu od bańki odbytnicy. Jest silnie umocowana w jamie miednicy (wypełnienie odbytnicy, czy pęcherza niewiele wpływa na jego ruchomość). Mocują ją pasma mięśniowe przechodzące zarówno z pęcherza, jak i przepony moczowo-płciowej, mięsień i więzadła łonowo-sterczowe. W budowie wewnętrznej miąższ gruczołowy jest przeplatany pasmami mięśniówki gładkiej i tkanki łącznej. Stosunek tkanki gruczołowej do mięśniowej może być różny w różnych typach budowy stercza. Kształtem jest zbliżony do ściętego stożka spłaszczonego od przodu ku tyłowi.

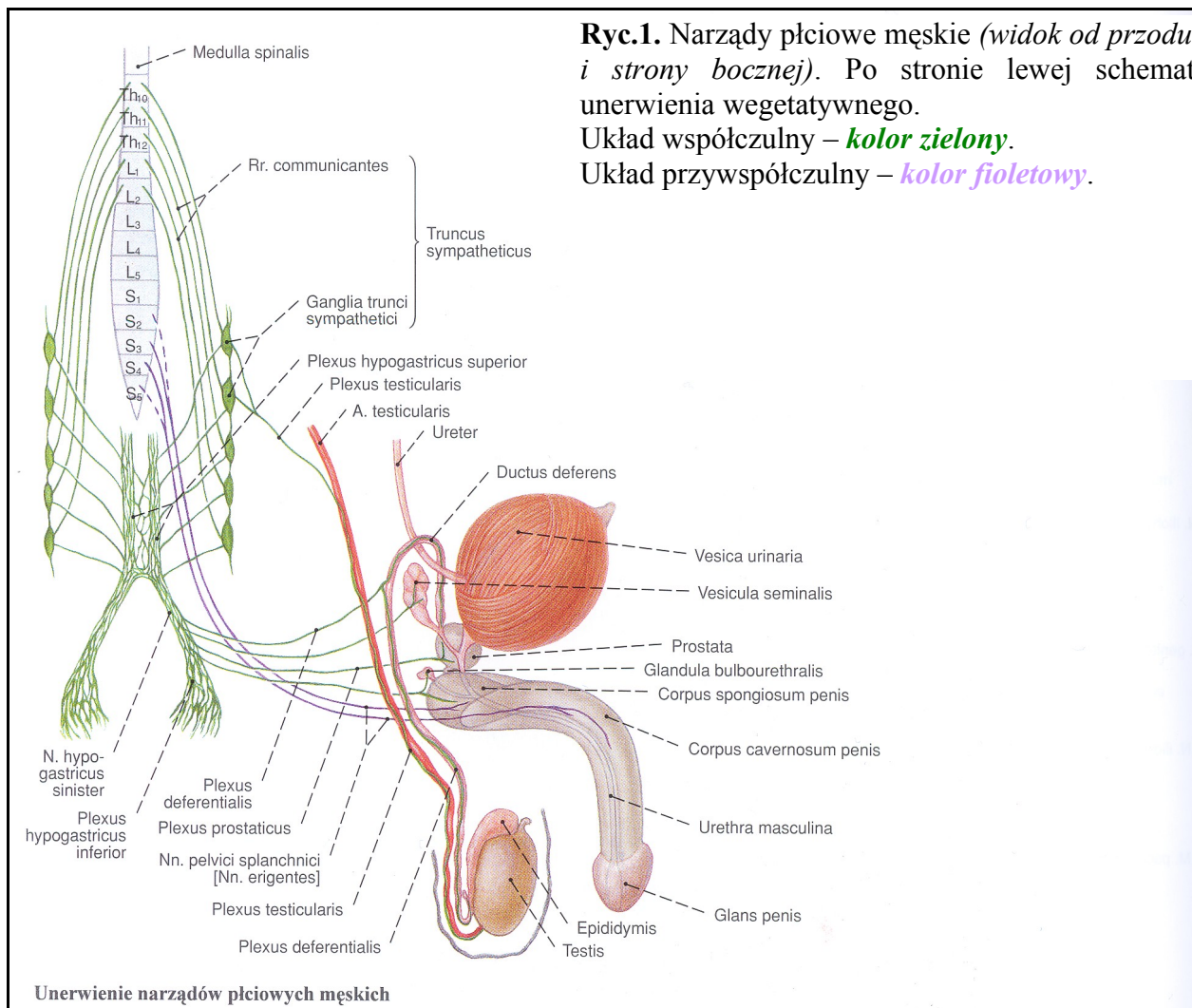
Wyróżniamy w nim: wierzchołek, podstawę, powierzchnię przednią, tylną oraz dwie powierzchnie dolno-boczne. Przestrzeń pomiędzy sterczem a spojeniem łonowym wypełniają sploty żyłne Santoriniego, tkanka tłuszczowa, wiotka tkanka łączna i więzadła łonowo-sterczowe.

W sterczu wyróżniamy płaty prawy i lewy oddzielone na powierzchni tylnej płytkim rowkiem. Z uwagi na ekscentryczny przebieg sterczowej części cewki moczowej i uchodzące do niej przewody wytryskowe wyróżniamy w sterczu tzw. węzinę lub inaczej płat środkowy. Gruczoł krokowy u niemowląt waży około 1 g, u chłopców przed okresem pokwitania ok. 4 g, zaś u mężczyzn w wieku 20 lat około 20 g. Jego wielkość między 20 i 40 rokiem życia nie zmienia się. Wymiary prawidłowego gruczołu wynoszą odpowiednio: wysokość 3 cm, szerokość 4 cm, grubość 2,5 cm.

Unaczynienie gruczołu krokowego pochodzi od tętnic pęcherzowych dolnych oraz tętnicy odbytniczej dolnej. Natomiast krew żylna uchodzi do splotu sterczowego, żył przestrzeni odbytniczo-sterczowej oraz splotów odbytnicy i pęcherzyków nasiennych.

Gruczoł krokowy jest bogato unerwiony autonomiczne przez (Ryc.1):

- splot sterczowy (S₂–S₄) pochodną splotu miedniczego,
- włókna współczulne biegnące drogą nerwów trzewnych krzyżowych i podbrzusznym (od splotu podbrzusznego górnego),
- włókna przywspółczulne biegnące drogą nerwów trzewnych miedniczych,
- włókna czuciowe, towarzyszące wszystkim włóknom autonomicznym.

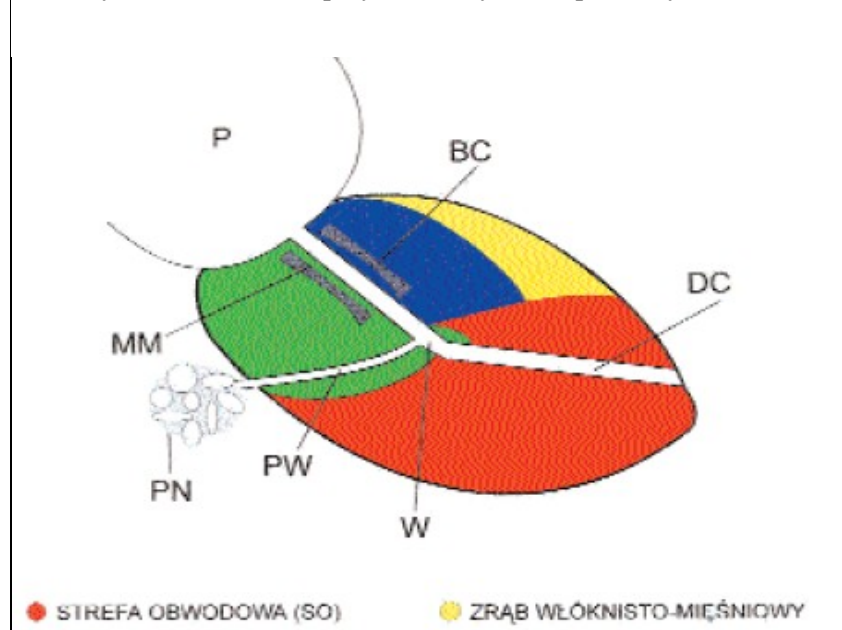


Mięsz gruczołu krokowego posiada bogate noradrenergiczne unerwienia współczulne, czego nie posiadają gronka wydzielnicze. Stymulacja tych włókien prowadzi do skurczu mięśni gładkich prostaty, który blokowany jest przez guanetydynę i antagonistów receptora α_{1L} , co dało podstawy do klinicznego zastosowania antagonistów alfa-blokerów w leczeniu zachowawczym BPH. Ponadto mięsz stercza oraz nabłonek są unerwione cholinergicznie. Receptory M_1 , M_2 i M_3 pośredniczą w wywoływaniu i ułatwianiu skurczu mięśni gładkich stercza u zwierząt doświadczalnych [4]. Wykazano także ich obecność u ludzi.

Ponadto stercz jest istotnym narządem umożliwiającym utrzymanie prawidłowej funkcji nasienia dzięki produkowanej przez niego wydzieliny stanowiącej około 15-30% objętości ejakulatu. W skład niej wchodzi: liczne enzymy (kwaśna fosfataza, fibrylizyna), fruktoza, cynk, potas, kwas cytrynowy, poliaminy (spermina, spermidyna, putrescyna), prostaglandyny A, E i F, immunoglobuliny (IgA, IgG) [5].

Badania McNeala dotyczące rozwoju embrionalnego i budowy stercza doprowadziły do wysunięcia koncepcji strefowej struktury gruczołu krokowego. McNeal wyodrębnił cztery strefy stercza różniące się od siebie cechami morfologicznymi i czynnościowymi, które podlegają różnym procesom patologicznym: strefę obwodową, strefę środkową, strefę przejściową i część przednią, zwaną przegrodą (Ryc.2). Pierwsze trzy z wymienionych stref mają budowę gruczołową. Przegroda przednia jest zbudowana wyłącznie ze zrębu włóknisto - mięśniowego. Strefa obwodowa stanowi 75% gruczołowej masy stercza, strefa centralna niespełna 25%, zaś strefa przejściowa około 2%. Strefa centralna otacza od tyłu i boku bliższy odcinek cewki sterczowej. W jej obrębie znajdują się zespoły gronek gruczołowych wysłanych nabłonkiem tworzącym struktury brodawkowate. Gronka otoczone są zbitym zrębem. Strefa obwodowa otacza strefę centralną od tyłu, boków i dołu. Gruczoły strefy obwodowej są małe, kuliste. Tworzy je gładki nabłonek i otacza luźny zrąb. Strefa obwodowa jest pierwotnym miejscem rozwoju raka stercza [5].

Ryc.2. Budowa strefowa stercza – przekrój podłużny: P – pęcherz moczowy, BC – bliższy odcinek cewki moczowej, DC – dalszy odcinek cewki moczowej, PW – przewód wytryskowy, W – wznódek nasienny, MM – zwieracz przysterczowy, PN – pęcherzyki nasienne



Częścią składową strefy przejściowej jest cylindryczny zwieracz zbudowany z włókien mięśni gładkich obejmujących bliższy odcinek cewki sterczowej. Zwieracz stanowi istotny element mechanizmu zapewniającego trzymanie moczu i zapobiega wstecznemu wytryskowi nasienia do pęcherza. W obrębie zwieracza znajdują się drobne gruczoły okołocewkowe. Grupa gruczołów leżąca w okolicy obwodowej części zwieracza jest właściwą strefą gruczołu krokowego. Tkanka gruczołowa rozprzestrzenia się od tego miejsca na zewnątrz od zwieracza i dogłównowo w kierunku dna pęcherza. Struktury gruczołowe strefy przejściowej są podobne do gruczołów strefy obwodowej, jednak występują mniej licznie. Właściwa strefa przejściowa oraz gruczoły okołocewkowe są wyłącznym obszarem rozwoju BPH. Przegroda przednia łączy brzegi stref gruczołowych stercza.

1.2. Czynniki etiologiczne rozwoju łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

Próby wyjaśnienia etiologii BPH datowane są na początek XX wieku. Już w latach 20 Reischauer stwierdził, że objawy choroby związane są z pojawieniem się w okolicy okołocewkowej guzków złożonych z dużej ilości włókien tkanki łącznej i mięśniowych [6]. W latach 70. wykazano współzależność nabłonka i zrębu. Podstawowym elementem histopatologicznym BPH jest guzek włóknisto-mięśniowy - lita masa będąca mieszaniną tkanki mięśniowej gładkiej i łącznej - zlokalizowany w strefie przejściowej najbliższej cewce moczowej [2]. Z czasem w guzki wnikają elementy nabłonka wydzielniczego. Jednak, jak wykazały badania morfometryczne, BPH związany jest głównie z rozrostem zrębu, natomiast przyrost ilości nabłonkowych elementów ma marginalny udział w powiększaniu masy narządu [7]. Badania histopatologiczne wskazujące na dominującą rolę tkanki łącznej w rozwoju schorzenia znalazły potwierdzenie w warunkach mieszanej hodowli komórkowej: testosteron nie ma wpływu na proliferację samych komórek nabłonka prostaty, ale pobudza jego wzrost w hodowli w obecności fibroblastów. Powyższe obserwacje pozwoliły na sformułowanie poglądu, że BPH jest chorobą mezenchymy strefy przejściowej, prowadzącą do zaburzenia homeostazy gruczołu krokowego [2,8-10]. Koncepcja ta stanowi podstawę teorii opisującej podłoże rozwoju BPH, nazywanej przebudzeniem embriogenezy (*Embryonic reawakening theory*). Mówi ona, że wznowienie wzrostu prostaty u dorosłych jest efektem odrodzenia embrionalnych mechanizmów indukcyjnych. Głównymi czynnikami są tkankowe czynniki wzrostu syntetyzowane w mezenchymie pod wpływem dihydrotestosteronu [11].

W "historii naturalnej gruczołu krokowego" obserwujemy trzy okresy intensywnego wzrostu. Pierwszy przebiega w życiu płodowym. Drugi następuje w okresie pokwitania, gdy dochodzi do gwałtownego zwiększenia produkcji androgenów. Potem na wiele lat wzrost gruczołu zostaje zatrzymany. Paradoksalnie trzeci etap wzrostu prostaty pojawia się po 50 r.ż., gdy w organizmie dochodzi do spadku poziomu testosteronu. Każdy okres wzrostu gruczołu rozpoczyna się etapem rozrostu zrębu włóknisto-mięśniowego. Rozrost nabłonka następuje wtórnie i jest znacznie mniej nasilony [12]. Po drugim okresie wzrostu gruczoł krokowy osiąga swą ostateczną wielkość (około 18 roku życia). Równowaga wydzielanych do środowiska gruczołu czynników regulujących wzrost - pobudzających FGF, KGF, VEGF oraz hamującego proliferację nabłonka TGFbeta - warunkuje prawidłowy stosunek ilości nabłonka do zrębu oraz utrzymanie stałej ilości tkanek. Jednak czynniki wzrostowe biorą udział w procesach naprawy uszkodzeń tkanek. W obrębie gruczołu krokowego często dochodzi do powstawania ognisk zapalnych, szczególnie w części położonej najbliższej cewki moczowej. Z tego powodu nadmierne ogniskowe rozrosty nabłonka spotykane są w gruczołach już u młodych mężczyzn (*nodular epithelial hyperplasia*). BPH związany jest jednak głównie z samoistnym nadmiernym rozrostem zrębu. Organizm mężczyzny wytwarza nie tylko testosteron, ale także estrogeny (70% puli estrogenów wytwarzanych jest na drodze aromatyzacji androgenów nadnerczowych przez komórki mięśniowe i tłuszczowe, a 30% syntetyzowane jest bezpośrednio w jądrach). W obrębie stercza receptory estrogenowe znajdują się na komórkach zrębu. Ponieważ z wiekiem spada stężenie testosteronu w surowicy, a poziom estrogenów jest stały, uważa się, że

relatywny nadmiar estrogenów i zachwianie stosunku stężeń obu hormonów jest sygnałem do hyperplazji komórek zrębu i wzrostu produkcji czynników wzrostu (głównie FGF-2). Zmiany hormonalne oraz sumujące się efekty mikrourazów tkanek powodują rozrost gruczołu krokowego, przy czym rozrost ten w głównej mierze polega na proliferacji komórek zrębu - fibroblastów, miofibroblastów i komórek mięśniowych gładkich, a w mniejszym stopniu na rozroście nabłonka gruczołowego. Większość, bo 65% guzków stwierdzanych w tkankach prostaty w warunkach łagodnego przerostu zbudowanych jest jedynie ze zrębu [13]. Obecnie uważa się, iż w patogenezie BPH istotną rolę odgrywają autonomiczny układ nerwowy, endokryny, immunologiczny, a także indukowane lokalnie liczne mechanizmy plejotropowe. Przebudowa (remodelling) tkanki gruczołowej charakteryzuje przerost mięśniówki gładkiej, obecność hipertroficzných komórek podstawnych, zaburzone wydzielanie komórek przewodowych prowadzące do powstania zwapnień, zatkania przewodów wyprowadzających, rozwoju zapalenia i powstania nacieków limfocytarnych ze zwiększoną produkcją cytokin pozapalnych [14]. Stwierdza się zwiększoną produkcję wolnych rodników tlenowych, które uszkodzają komórki zarówno mięszu, jak i nabłonka, zwiększoną produkcję beta-FGF i TGF1-beta, prowadzącą do proliferacji mięszu i wreszcie upośledzenia funkcji komórek neuroendokrynych i uwalniania peptydów regulacyjnych. Istotne dla powstania objawów jest zwiększenie aktywności współczulnej komponenty unerwienia autonomicznego, które przez zwiększony tonus adrenergiczny prowadzi do skurczu mięśniówki gładkiej gruczołu krokowego i zwiększenia oporów przepływu.

1.3. Przebieg kliniczny łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

BPH prowadzi do utrudnienia przepływu moczu w sterczowym odcinku cewki moczowej i tym samym jest pierwotną przyczyną objawów ze strony dolnych dróg moczowych (*LUTS – lower urinary tract symptoms*). U podstaw patofizjologicznych pierwszych objawów podrażnieniowych pęcherza moczowego leży rozciągnięcie trójkąta pęcherza moczowego przez powiększający się gruczoł oraz nadmierna stymulacja receptorów alfa1-adrenergicznych. Wymienione czynniki prowadzą do rozwoju objawów przeszkody podpęcherzowej, utrudnienia przepływu moczu przez powiększony gruczoł (*tzw. składowa statyczna BPH*) oraz zwiększone pobudzenie receptorów alfa1-adrenergicznych szyi pęcherza, sterczowego odcinka cewki, stercza i jego torebki (*tzw. składowa dynamiczna BPH*). W procesie starzenia dochodzi do zaburzenia naturalnej równowagi poszczególnych komponent układu autonomicznego (*ANS – autonomic nervous system*) na rzecz zwiększonej aktywności komponenty współczulnej. Gruczołak stercza i szyja pęcherza posiadają bogate unerwienie alfa - adrenergiczne. Skurcz tej mięśniówki gładkiej zależy od ilości receptorów alfa1–adrenergicznych. Ich pobudzenie stanowi komponentę dynamiczną przeszkody zwiększającą opór cewkowy przepływu. Blokada tych receptorów ułatwia oddawanie moczu zmniejszając opory przepływu nie zmieniając kurczliwości pęcherza. Selektywne blokery alfa1 znalazły szerokie zastosowanie w leczeniu BPH.

Obraz kliniczny BPH obejmuje 3 główne aspekty: objawy, powiększenie stercza – (*BPE - Benign Prostatic Enlargment*) i przeszkodę podpęcherzową (*BOO - Bladder Outlet Obstruction*).

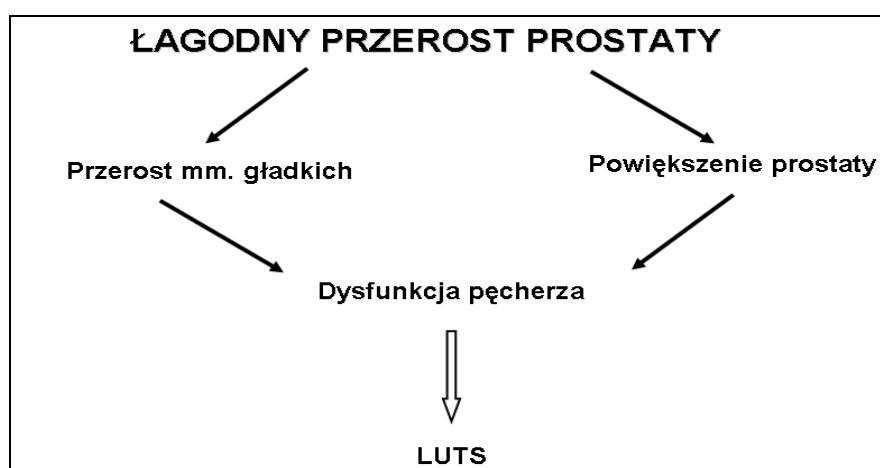
Zaproponowano ostatnio udoskonalony system wyróżniający 4 stadia kliniczne łagodnego przerostu stercza BPH:

Okres I: Stadium bezobjawowe (BPE, maksymalny przepływ cewkowy $Q_{max} > 15$ ml/s.) Chory nie wymaga leczenia.

Okres II: BPE ze zmiennymi dolegliwościami mikcyjnymi i Q_{max} rzędu 10-15 ml/s. Pojawia się objawy podrażnieniowe oraz zaleganie moczu w pęcherzu po mikcji do 50 ml, bez lub ze znikomym beczkowaniem pęcherza.

Okres III: BPE ze stałymi dolegliwościami mikcyjnymi, $Q_{max} < 10$ ml/s. Nasilenie objawów podrażnieniowych. Zaleganie po mikcji > 50 ml i wyraźnym beczkowaniem pęcherza.

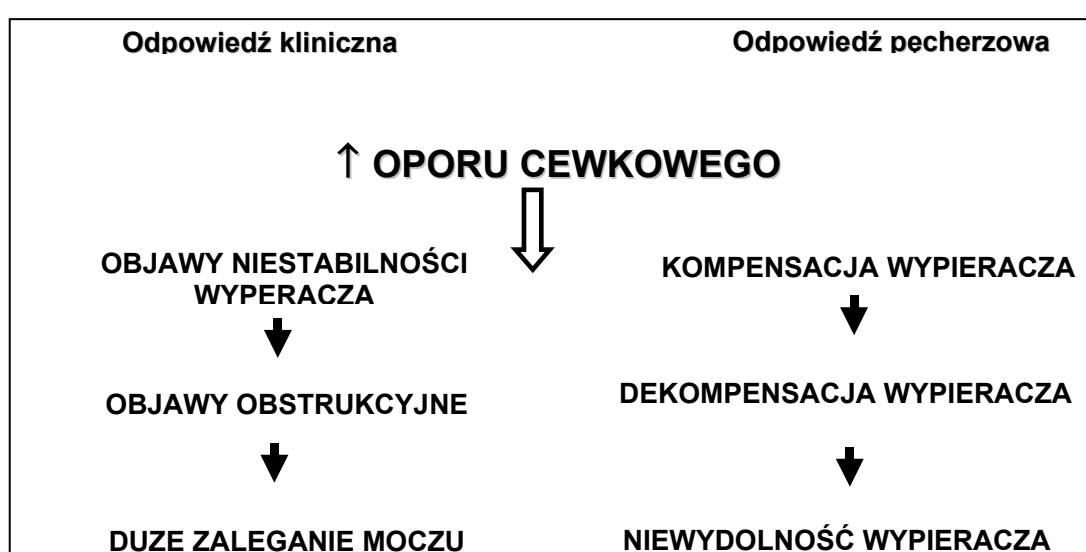
Okres IV: BPE ze stałymi dolegliwościami mikcyjnymi, $Q_{max} < 10$ ml/s i zaleganiem ponad 100 ml, wyraźnym beczkowaniem i uchyłkami rzekomymi pęcherza oraz zastojem moczu w górnych drogach moczowych.



Ryc. 3. Patogeneza LUTS.

1.4. Następstwa kliniczne łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

Gruczołek stercza może rosnać podpęcherzowo, wówczas powiększają się główne płaty boczne, bądź wewnątrzpęcherzowo, wtedy do światła pęcherza wpukła się powiększony płat środkowy. W wyniku przeszkody podpęcherzowej w odpływie moczu dochodzi do przerostu mięśnia wypieracza, beleczkowania ściany, pseudouchyłkowatości, powstawania uchyłków właściwych na skutek stałego wzrostu oporów przepływu moczu w cewce moczowej, zastoju moczu, zakażenia i tworzenia się kamieni w pęcherzu (Ryc.4).



Ryc. 4. Wpływ BPH na czynność dolnych dróg moczowych.

Kończym efektem przeszkody jest atonia pęcherza wyrażająca się kropelowym oddawaniem moczu. W odniesieniu do górnych dróg moczowych poszerzenie ujść moczowodowych prowadzi do odpływów wstecznych i do wstępującego zakażenia nerek. Jeżeli niedrożność cewki moczowej nasila się, rozwija się wodonercze z następową przewlekłą niewydolnością nerek i mocznicą.

1.5. Zmienność rytmu zatokowego serca (*HRV – Heart Rate Variability*) w ocenie funkcji układu autonomicznego (UA)

W czasie 24-godzinnej rejestracji EKG można stwierdzić wyraźną zmienność częstości akcji serca [15,16]. Przy szczegółowej analizie zapisu uwidacznia się zmienność pomiędzy uderzeniami zależna od zmiany pozycji ciała i od wysiłku. Zmiany rytmu serca są wynikiem wahań ciśnienia tętniczego spowodowanych postawą ciała, wysiłkiem fizycznym, emocją lub cyklem dobowym (sen i czuwanie). Dlatego w badaniu dobowej zmienności rytmu serca istotne jest porównanie tych samych warunków i okresów czasu w cyklu dobowym organizmu. Zmienność odstępu R-R zachodzi cyklicznie, wzrasta przez okres 5 do 10 uderzeń, a następnie powtarza się zależnie od rytmu oddechowego. Zmienność ta nie jest tak wyraźna u ludzi starszych, co wynika prawdopodobnie ze starzenia się również UA i zmniejszenia jego reaktywności. Na cykliczne zmiany oddechowe nakładają się zmiany nieregularne zależne od aktywności przywspółczulnej. Nie zawsze są widoczne wolne cykliczne aktywności rytmu serca o częstości około 0.1 Hz zależne od wahań ciśnienia tętniczego krwi i aktywacji baroreceptorów tętniczych. Stwierdzić można obecność jeszcze wolniejszych od poprzednich zmian cyklicznych poniżej 0.05 Hz, które są prawdopodobnie spowodowane zmianami hormonalnymi, aktywnością układu RAA lub termoregulacją.

Zapis zmienności rytmu serca od czasu, gdy do jego pomiaru wprowadzono analizę komputerową, stał się prostym i nieinwazyjnym badaniem czynności układu autonomicznego serca. Obecnie jest szeroko wykorzystywany w kardiologii do oceny ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu u chorych po zawale mięśnia sercowego, a tym samym nagłego zgonu i

prognozowania skuteczności leków antyarytmicznych. Badanie HRV zastosowano również do oceny dysfunkcji ANS w przebiegu neuropatii cukrzycowej [17,18].

Interpretacja HRV opiera się przede wszystkim na ocenie wskaźników analizy czasowej i częstotliwościowej [19]:

- A) Analiza czasowa HRV (Time domain) obejmuje pomiar zmienności odcinków R-R w określonym przedziale czasowym, a następnie obliczanie średniej i zmienności tego parametru. Dostarcza informacji o stopniu zmienności odstępów R-R rytmu zatokowego, a tylko niektóre jego parametry (rMSSD, pNN50) można uznać za wskaźniki napięcia nerwu błędnego [20,21].
- B) W analizie częstotliwościowej HRV stosuje się analizę spektralną zwaną widmową lub częstotliwościową (Frequency domain), w której uporządkowuje się odstępów R-R w określone widma częstotliwości, a następnie ocenia różnice w zakresie poszczególnych częstotliwości. Analiza ta przekazuje informacje o dynamicznej równowadze układu wegetatywnego umożliwiając ilościową ocenę stanu napięcia układu współczulnego i przywspółczulnego. Szybka transformacja Fourierowska umożliwia uzyskanie widma obrazującego różne formy cykliczności w pozornie chaotycznej zmienności odstępów R-R rytmu zatokowego. W obrębie widma można wyróżnić i ocenić interesujące nas składowe charakterystyczne dla poszczególnych typów cyklicznej zmienności odstępów R-R. Wyróżniamy trzy główne częstotliwości widma: widmo o wysokiej częstotliwości 0.15 - 0.4 Hz (High Frequency; HF) -

odpowiadające wpływowi rytmu oddychania na rytm serca, zależne od modulacji układu przywspółczulnego oraz widmo o niskiej częstotliwości 0.04 - 0.15 Hz (Low Frequency; LF) - zależne od zmian ciśnienia tętniczego i oscylacji odruchów z baroreceptorów, w którym pośredniczą zarówno włókna przywspółczulne jak i współczulne oraz widmo o bardzo niskiej częstotliwości 0.0033 - 0.04 Hz (Very Low Frequency; VLF) zależne od odruchów naczynioruchowych i termoregulacyjnych z udziałem układu RAA.. Wskaźnik LF/HF obrazuje wzajemną relację obu komponent nerwowego układu autonomicznego. Według niektórych autorów prezentuje przede wszystkim aktywność układu współczulnego. Powyższe składowe mogą być wyrażane w jednostkach amplitudy ms, jednostkach mocy widma ms^2 oraz jednostkach gęstości mocy widma ms^2/Hz . Oblicza się również całkowitą moc widma (TP), którą można podawać jako jedyny wskaźnik HRV. Obliczanie tej zmiennej jest często istotne do normalizacji pozostałych składowych widma. Najczęściej stosowana normalizacja krótkich zapisów polega na odniesieniu mocy poszczególnych składowych HRV do jego mocy całkowitej pomniejszonej o wartość pasma VLF. Przykładowo do obliczenia normalizowanej wartości wskaźnika LF stosuje się wzór $[LF_{nu} = LF / (TP - VLF) \times 100]$. Otrzymuje się w ten sposób wynik w jednostkach znormalizowanych. Jednostki te są szczególnie przydatne przy ocenie zmian poszczególnych składowych. Normalizacja jest odniesieniem wartości do całkowitej mocy widma, co pozwala na porównanie zachowania się HRV w różnych

zmianach patofizjologicznych. Obowiązuje zasada jednoczesnego podawania znormalizowanych i bezwzględnych wartości widma.

Powyższe metody analizy wymagają odpowiedniego czasu rejestracji, obecności rytmu zatokowego i wykluczenia skurczów dodatkowych. Należy podkreślić, że wskaźniki zmienności rytmu zatokowego nie mierzą bezpośrednio aktywności tonicznej obu układów, a wypadkową ich wpływu na receptory komórek węzłowych.

1.6. Próby czynnościowe autonomicznego układu nerwowego

Metodą z wyboru w ocenie funkcji sercowego nerwowego układu autonomicznego jest badanie odruchów sercowo - naczyniowych. Początkowo ich użycie było ograniczone do diagnostyki dysautonomii w cukrzycy, ale obecnie metoda ta używana jest we wszystkich schorzeniach, w których podejrzewamy zaburzenie lub uszkodzenie ANS. To proste, nieinwazyjne badanie odruchowych reakcji krążeniowych pozwala pośrednio ocenić funkcję ANS. Istotnym kryterium w wyborze testów jest ich nieinwazyjność, prostota wykonania, powtarzalność wyników oraz możliwość różnicowania zmian patologicznych i fizjologicznych [22,23].

Testami oceniającymi odruchy sercowo - naczyniowe spełniającymi te kryteria są:

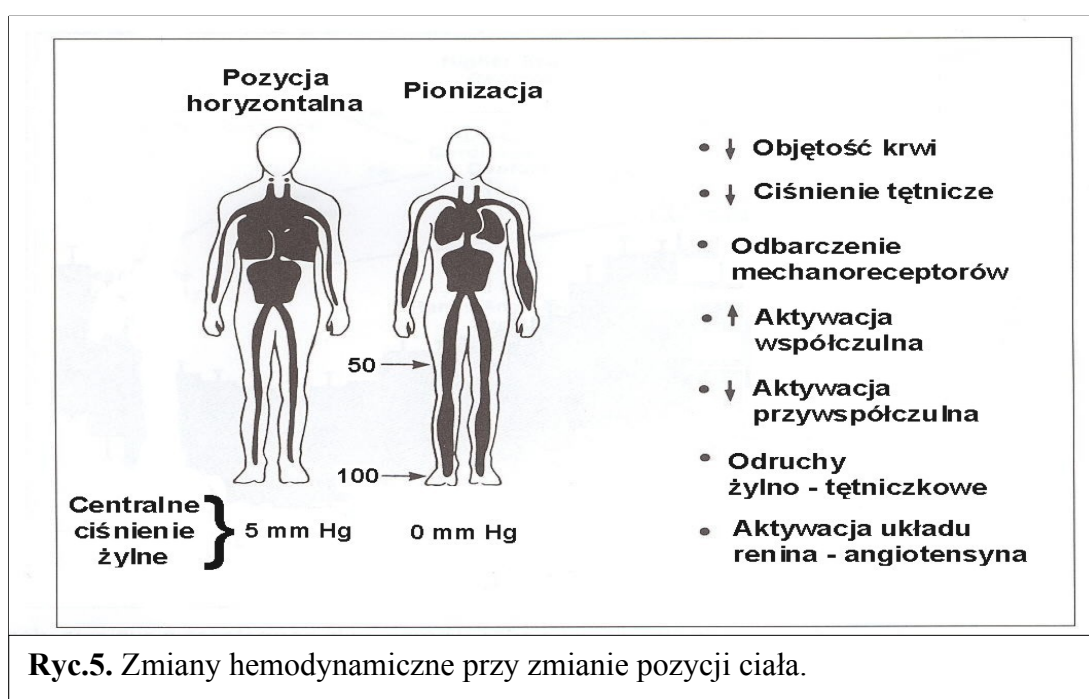
- A) Zmiana częstości rytmu serca w odpowiedzi na głębokie oddychanie (Deep Breathing Test - DB) .
- B) Ocena zmian ciśnienia tętniczego krwi w odpowiedzi na zmianę pozycji (Tilt Up Test – TUT).

Test głębokiego oddychania – Deep Breathing Test (DB):

Najprostszy i najczęściej używany test badający głównie komponentę przywspółczulną UA. W warunkach prawidłowych częstość akcji serca wykazuje zmienność o charakterze sinusoidy zależną od oddychania [24]. Wzrost częstości rytmu serca zaczyna się w czasie pierwszej sekundy wdechu, maksymalne przyśpieszenie następuje około trzeciej sekundy przed szczytem wdechu, a osiąga największy spadek w szóstej sekundzie od rozpoczęcia wydechu. W ten sposób bada się zarówno błędne hamowanie jak i pobudzenie. Największa zmienność rytmu występuje przy częstości 6 oddechów/min.. Kontrola rytmu w tym teście zależy głównie od unerwienia przywspółczulnego serca [25]. Do obserwacji wpływów błędnych na serce konieczne jest utrzymanie pewnego napięcia nerwu błędnego, dlatego wynik tego testu można interpretować wtedy, gdy częstość akcji serca nie przekracza 100 uderzeń/min. Obniżenie oddechowej niemiarowości zatokowej jest bardzo często pierwszym objawem autonomicznej neuropatii u chorych na cukrzycę, u których brak objawów charakterystycznych.

Test zmiany pozycji ciała – Tilt Up Test (TUT): Test pionizacji polega na wykorzystaniu sił grawitacji w czasie przyjmowania biernie pozycji stojącej, w wyniku czego dochodzi do centralnej hipowolemii i odbarczenia baroreceptorów. W czasie tej próby około 700 ml krwi gromadzi się w naczyniach pojemnościowych i prowadzi do aktywacji krążeniowo-sercowych mechanizmów wyrównawczych (Ryc.5). Najważniejszą rolę w tych reakcjach odgrywa aktywowany przez baroreceptory ośrodkowy układ współczulny przez wpływ na właściwości chrono- i inotropowe serca oraz obwodowe naczynia oporowe

łożyska naczyń mięśniowych i trzewnych. Odbiciem wpływów autonomicznych na serce jest gwałtowny wzrost częstości akcji serca w 3 i 12 sekundzie od momentu pionizacji z względną bradykardią w 20 sekundzie i następowym wzrostem częstości [25-27]. Zmiany te wyraża stosunek 30/15, iloraz najdłuższego odstępu R-R około 30 uderzenia serca po pionizacji do najkrótszego odstępu R-R przy 15 skurczu serca [28]. Współczynnik ten jest czułym wskaźnikiem czynności unerwienia błędnego serca.



Integracja odruchów stresu ortostatycznego odbywa się na wielu poziomach centralnego systemu nerwowego, co czyni je szczególnie wrażliwym na zmiany neurodegeneracyjne. W ocenie UA istotne są zmiany ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na stres ortostatyczny zależny od aktywacji współczulnego unerwienia naczyń oporowych i hamowania aktywności nerwu błędnego. Przy zmianie pozycji ciała z leżącej na stojącą występuje szybki wzrost częstości rytmu serca z następowym zwolnieniem, którego częstość jest większa niż w pozycji leżącej. W warunkach prawidłowych częstości rytmu serca jest

maksymalna około 15 uderzenia po zmianie pozycji ciała, a względna bradykardia trwa do 30 skurczu serca. Utrzymanie ciśnienia tętniczego przy biernej zmianie pozycji ciała z leżącej na stojącą zależy od zwiększonego powrotu żylnego z krążenia trzewnego. Droga dośrodkowa tego odruchu zależy od aktywacji baroreceptorów tętniczych, który spowodowany jest spadkiem wypełnienia oraz ciśnienia w układzie tętniczym. Drogą odśrodkową tego odruchu jak wykazał Connan i wsp. [29] jest aktywacja pozazwojowych włókien współczulnych, głównie krążenia trzewnego.

2. Założenia pracy

Na patogenezę łagodnego rozrostu gruczołu krokowego składa się wiele elementów takich jak: androgeny, czynniki wzrostowe i interakcja pomiędzy nabłonkiem i podścieliskiem. Poświęcono wiele uwagi znaczeniu wymienionych czynników w rozwoju gruczolaka, natomiast rola nerwowego układu autonomicznego u ludzi pozostaje ciągle nie do końca wyjaśniona.

Praca oparta jest na założeniu, że w miarę postępu procesu starzenia dochodzi u ludzi do zmian aktywności układu autonomicznego polegającej na stopniowej postępującej z wiekiem przewodze układu adrenergicznego, co wykazano bez wątplenia w obrębie układu krążenia. Zwiększona aktywność adrenergiczna w miarę starzenia w sterczu, podobnie jak w innych obszarach ustroju, wywołuje przebudowę struktury narządów posiadających bogate unerwienie adrenergiczne. Stercz posiada znaczną proporcję mięśni gładkich nie tylko w torebce, ale także w podścielisku, których przebudowa i rozrost zależna od układu autonomicznego ma podstawowe znaczenie w patogenezie BPH. Wykazano to i częściowo udowodniono farmakologicznie stosując leki wybiórczo blokujące receptory alfa - adrenergiczne mięśniówki gładkiej stercza, które w ostatnich latach zmieniły zasadniczo leczenie tego schorzenia.

3. Cel pracy

Celami pracy opartej na powyższych założeniach są:

- I. Ocena spoczynkowej aktywności UA u mężczyzn z BPH w grupie pacjentów
- II. Ocena spoczynkowej aktywności UA u mężczyzn z BPH w grupie kontrolnej
- III. Ocena odpowiedzi UA na standardowe testy HRV u mężczyzn z BPH w grupie pacjentów
- IV. Ocena odpowiedzi UA na standardowe testy HRV u mężczyzn z BPH w grupie kontrolnej
- V. Określenie istniejących zależności pomiędzy charakterystyką urologiczną pacjentów w obu grupach a czynnością ich UA.

4. Pacjenci i metodyka badań

Kwalifikacja pacjentów; do badań włączono 30 mężczyzn w wieku od 50 do 70 roku życia (65 ± 7 lat) zakwalifikowanych do leczenia w Poradni Oddziału Urologicznego Szpitala Wojewódzkiego im. św. Łukasza w Tarnowie z rozpoznaniem łagodnego rozrostu stercza na podstawie kwestionariusza IPSS z dolegliwościami o średnim nasileniu (8-19 pkt). Grupę kontrolną stanowiła 20 osobowa grupa mężczyzn (57 ± 4 lata) bez lub z umiarkowanymi dolegliwościami ze strony układu moczowego nieleczone z powodu tych dolegliwości, co zostało potwierdzone w badaniu urologicznym. Wybrana grupa została zakwalifikowana do badań na podstawie kwestionariusza IPSS (do 7 pkt). Odpowiednia wiekowo grupa kontrolna została dobrana z około 4000 pacjentów, u których w trakcie badań przesiewowych nowotworu stercza nie stwierdzono nowotworu, a którzy spełniali wszystkie kryteria włączenia do badań.

Kryteria włączenia.

Grupa kontrolna:

1. Dolegliwości z dolnych dróg moczowych o umiarkowanym natężeniu lub ich brak (IPSS 0-7pkt).
2. Obecność lub brak powiększonego gruczołu krokowego w badaniu urologicznym
3. Chorzy nie leczeni lub nie wyrażający zgody na leczenie farmakologiczne pozostający w kontroli ambulatoryjnej.

Grupa pacjentów:

1. Dolegliwości z dolnych dróg moczowym o średnim nasileniu (IPSS 8-19 pkt).
2. Obecność powiększonego gruczołu w badaniu urologicznym.
3. Chorzy zakwalifikowani do leczenia szpitalnego/ewentualnie operacyjnego lub wyrażający zgodę na takie leczenie.

Badania laboratoryjne i dodatkowe:

W czasie pobytu w Oddziale Urologii w Tarnowie u chorych wykonywano: badanie ogólne i bakteriologiczne moczu, oznaczenia poziomu mocznika, kreatyniny, elektrolitów, równowagi kwasowo-zasadowej, poziom PSA całkowitego. Jak również pacjentów poddano badaniu ultrasonograficznemu jamy brzusznej celem oceny stanu morfologicznego nerek i innych narządów. Ocenę pęcherza moczowego i stercza (pomiar wielkości) oceniono przy użyciu ultrasonografii przezodbytniczej (*TRUS – Transrectal ultrasound*). U pacjentów przeprowadzono badanie ankietowe IPSS, oceniające stopień nasilenia dolegliwości.

Mezcyźni zostali włączeni do badania na podstawie występowania następujących objawów i przeprowadzonych badań dodatkowych:

- I. Objawy kliniczne występujące u badanych pozostających w leczeniu Poradni Urologicznej:
 - a. częstomocz dzienny i nocny,
 - b. przerywany strumień moczu,

- c. trudności w rozpoczęciu mikcji,
- d. zwężony strumień moczu w czasie mikcji.

II. Badanie fizykalne: badanie per rectum (ocena wielkości, powierzchni, symetryczności i spistości gruczołka stercza).

III. Badania dodatkowe:

- a. PSA całkowite lub wcześniejsza biopsja wykluczająca raka stercza,
- b. jałowy mocz wykluczający zakażenie dróg moczowych,
- c. badanie ultrasonograficzne gruczołu krokowego i całego układu moczowego wykluczające inne schorzenia dróg moczowych.

Pacjenci włączeni do eksperymentu, wyrazili pisemną, świadomą zgodę na proponowane badania, po wcześniejszym udzieleniu wyczerpującej informacji na temat wykonywanych procedur badawczych. Wszystkie procedury badawcze uzyskały pozytywną opinię Komisji Bioetycznej UJ.

Kryteria wykluczające z badań:

1. incydent sercowo-naczyniowy w ciągu ostatniego pół roku, choroba niedokrwienna lub nadciśnienie tętnicze leczone w wywiadzie,
2. cukrzyca leczona insuliną,
3. pourazowe schorzenia neurologiczne (urazy miednicy mniejszej, niedowłady, pęcherz neurogeny),
4. wcześniejsza interwencja eksperymentalna z powodu schorzeń prostaty (termoterapia przezcewkowa TUMT/TURF, koagulacja laserowa i ultradźwiękowa ILCP, HIFU),
5. zażywanie alfa₁-blokerów w ciągu ostatnich 4 tygodni,

6. stosowanie fenylefryny, imipraminy lub innego leku antycholinergicznego, cholinergicznego na 4 tygodnie przed włączeniem do badania,
7. stosowanie estrogenowej terapii hormonalnej lub leku hamującego produkcję androgenów,
8. zatrzymanie moczu w wywiadzie,
9. cechy istotnej niewydolności nerek lub wątroby,
10. PSA powyżej 10ug/ml,
11. nietrzymanie moczu,
12. przebyty lub stwierdzony obecnie nowotwór prostaty lub pęcherza,
13. aktywna choroba dróg moczowych lub wykonana cystoskopia (biopsja stercza na dwa tygodnie przed badaniem),
14. pierwotne schorzenia układu nerwowego (choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane),
15. udokumentowane bakteryjne zapalenie prostaty w ciągu ostatniego roku,
16. dwie udokumentowane infekcje dróg moczowych w ciągu ostatniego roku,
17. choroba nowotworowa innego narządu w wywiadzie.

Objawy zgłaszane przez pacjentów zostały sklasyfikowane przy użyciu punktacji dolegliwości I-PSS (*International Prostate Symptom Score*) w skali od 0 do 36 punktów. Wynik do 7 punktów przyjmuje się jako objawy umiarkowane, od 8 do 19 średnio nasilone, od 20 do 35 bardzo nasilone. Również została oceniona jakość życia (QOL) w skali od 1 do 6 punktów wg Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego (AUA).

Ponadto oceniono objętość gruczołu krokowego [ml] przy użyciu transrektalnego badania ultrasonograficznego (TRUS), celem oceny stopnia rozwoju BPH.

Ocena aktywności układu autonomicznego

U wszystkich badanych osób, w ramach oceny aktywności układu autonomicznego, przeprowadzono 5-minutowy zapis zmienności rytmu serca (HRV) w spoczynku, a następnie test głębokiego oddychania (DBT) oraz test zmiany pozycji ciała (TUT) za pomocą aparatu Task Force Monitor 3040i, CNSystems, Austria oraz wykonano analizę komputerową w oparciu o oprogramowania Task Force Monitor V2.2.

Po 20 minutach spoczynku w pozycji leżącej została pobrana krew na EDTA celem oznaczenia osoczowej aktywności adrenaliny i noradrenaliny.

Oceniane parametry:

- a. Parametry analizy widmowej HRV w spoczynku i odpowiedzi na DBT i TUT:
 - TP: całkowita moc widma w zakresie częstotliwości 0,0033 – 0,15 Hz;
 - LF: składowa niskich częstotliwości 0,04 – 0,15 Hz, jest modulowana przez współczulne ramię UA;
 - HF: składowa wysokich częstotliwości 0,15 – 0,4 Hz, jest modulowana przez przywspółczulne ramię UA;
 - VLF: element odruchów naczynioruchowych modulowanych przez układ RAA. (Renina Angiotensyna Aldosteron)
 - LF/HF: określa współzależność modulacji wegetatywnej.

- b. Stosunek E/I - średni stosunek pomiędzy najdłuższym odstępem R-R podczas wydechu do najkrótszego odstepu R-R podczas wdechu wyliczony z 6 kolejnych cykli – wskaźnik aktywności parasympatycznej komponenty z DBT
- c. Stosunek 30/15 - stosunek między najdłuższym odstępem R-R około 30 uderzenia serca do najkrótszego odstepu R-R około 15 uderzenia po pionizacji ciała – wskaźnik aktywności parasympatycznej w teście TUT.
- d. Zmiana ciśnienia tętniczego i tętna w odpowiedzi na TUT.
- e. Poziom adrenaliny i noradrenaliny oznaczono w osoczu przy użyciu zestawu ELISA, CatCombi ELISA kit (IBL - Hamburg GmbH, Germany).

Analiza statystyczna wyników:

Zarządzanie bazą danych i analizy statystyczne prowadzono za pomocą oprogramowania Statistica for Windows, wersja 7.1 PL (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA), wykorzystując wymienione niżej metody statystyczne. Zgodność rozkładu analizowanych zmiennych ilościowych z rozkładem normalnym sprawdzono za pomocą testu Shapiro-Wilk'a. W przypadku niespełnienia kryteriów normalności rozkładu zmienne zostały poddane transformacji logarytmicznej i w tej formie wykorzystane w analizach statystycznych.

Dane ilościowe przedstawione zostały jako średnia i odchylenie standardowe (dla danych o rozkładzie normalnym). Porównania średnich między grupami dokonano dla zmiennych ilościowych zależnych za pomocą sparowanego testu t-Studenta, a niezależnych za pomocą

niesparowanego testu t-Studenta. Korelację pomiędzy poszczególnymi zmiennymi obliczono za pomocą wskaźnika korelacji liniowej Pearsona.

We wszystkich opisywanych analizach za istotne przyjęto efekty, dla których $p < 0,05$.

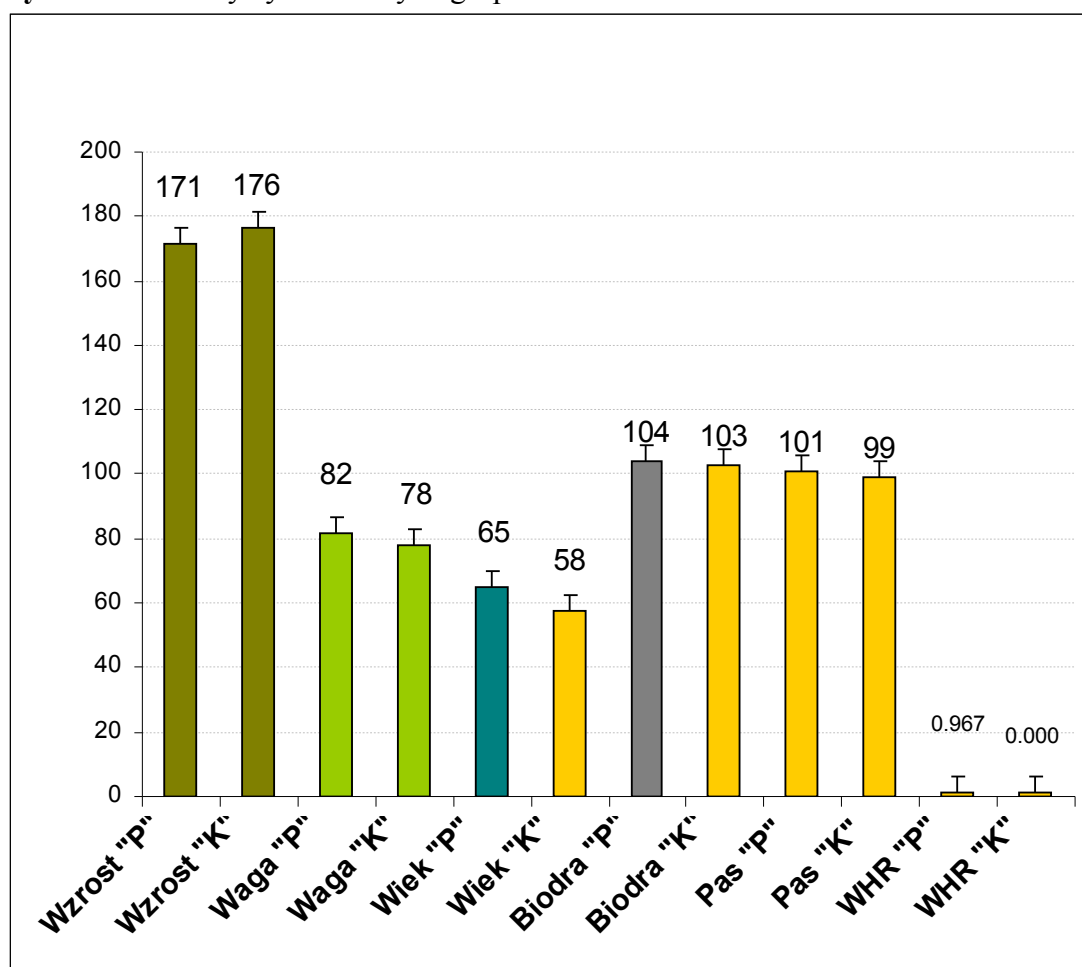
5. Omówienie wyników

Badania przeprowadzono w dwu jednorodnych biologicznie grupach, które nie różniły się znacząco w zakresie wzrostu wagi wieku oraz wskaźnika pas-biodra (Tab.1, Ryc.6).

Tabela 1. Charakterystyka antropometryczna obu badanych grup. $p < 0.05$ – istotność statystyczna. NS – nie znacząco statystycznie.

		Wzrost (cm)	Waga (kg)	Wiek (lata)	Biodra (cm)	Pas (cm)	WHR
Pacjenci	Średnia	171	81	65	104	100	0,967
	SD	7	12	7	6	8	0,049
Kontrola	Średnia	176	77	57	103	99	0,956
	SD	9	6	4	6	8	0,046
P<0,05		NS	NS	NS	NS	NS	NS

Ryc. 6. Charakterystyka badanych grup.

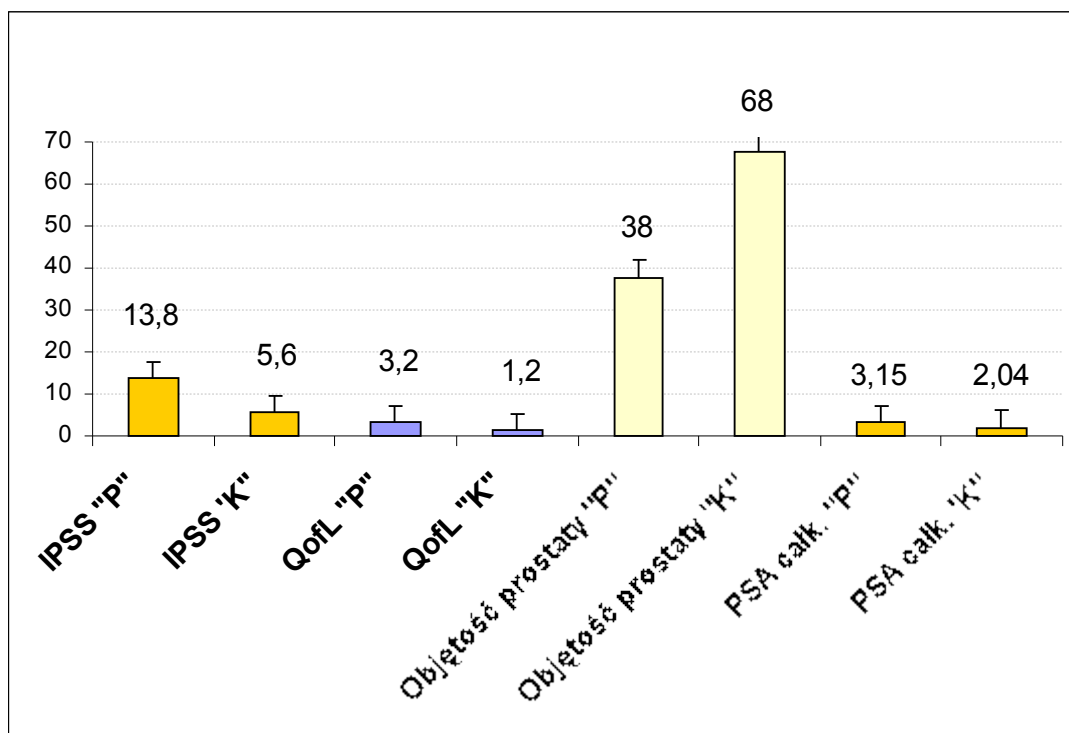


Wskaźniki dolegliwości, jakości życia, objętości stercza oraz wartości całkowitego PSA różniły się znacznie pomiędzy badanymi grupami ($p < 0,05$) i wynosiły w grupie pacjentów odpowiednio 13,8; 3,2; 38 ml, oraz 3,15 ng/ml a w grupie kontrolnej 5,6; 1,2; 68 ml, i 2,04 ng/ml (Tab.2, Ryc.7).

Tabela 2. Wskaźniki jakości życia, objętość prostaty oraz PSA całkowite we wszystkich badanych grupach. $p < 0,05$ – istotność statystyczna.

		IPSS	QOL	Objętość prostaty (ml)	PSA całkowite (ng/ml)
Pacjenci	<i>Średnia</i>	13,8	3,2	38	3,15
	<i>SD</i>	8,2	1,4	18	2,73
Kontrola	<i>Średnia</i>	5,6	1,2	68	2,04
	<i>SD</i>	5,5	0,8	35	3,24
p < 0,05		0,001	0,01	0,02	0,02

Ryc. 7. Wskaźniki jakości życia, objętość prostaty oraz PSA całkowite we wszystkich badanych grupach. $p < 0,05$ – istotność statystyczna.



Zmienność rytmu serca w spoczynku:

Wskaźniki analizy zmienności rytmu serca LF, HF, TP w spoczynku były znacznie niższe w grupie pacjentów niż w grupie kontrolnej i wynosiły one odpowiednio w obu grupach; 294,0 ms² vs 1133,5 ms²; 243,1 ms² vs 998,1 ms²; 847,6 ms² vs 3325,4 ms². Natomiast stosunek LF/HF z kolei był wyższy w grupie pacjentów niż w kontroli i wynosił odpowiednio 2,9 vs 1,0 (Tab.3). Wskazuje to na znaczącą przewagę układu sympatycznego u chorych z łagodnym rozrostem stercza.

Tabela 3. Wskaźniki analizy widmowej zmienności rytmu serca w spoczynku i podczas DBT (testu głębokiego oddychania), nu- wartości znormalizowane. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.

Parametr			Pacjenci	Kontrola	P<0.05
LF [ms ²]	Spoczynek	Średnia	294,1	1133,5	0,0001
		SD	378,9	1011,7	
	DBT	Średnia	1538,7	8266,6	0,000004
		SD	1401,8	8131,8	
Lnu	Spoczynek	Średnia	60,6	53,2	NS

		<i>SD</i>	18,6	10,1	
	<i>DBT</i>	<i>Średnia</i>	77,2	88,5	0,006
		<i>SD</i>	15,4	10,6	
HF [ms²]	<i>Spoczynek</i>	<i>Średnia</i>	243,2	998,1	0,00003
		<i>SD</i>	350,7	807,3	
	<i>DBT</i>	<i>Średnia</i>	304,2	1220,3	0,0048
		<i>SD</i>	376,2	1662,8	
HFnu	<i>Spoczynek</i>	<i>Średnia</i>	39,3	46,7	NS
		<i>SD</i>	18,7	10,1	
	<i>DBT</i>	<i>Średnia</i>	22,8	11,5	0,006
		<i>SD</i>	15,4	10,6	
TP [ms²]	<i>Spoczynek</i>	<i>Średnia</i>	847,6	3325,4	0,000006
		<i>SD</i>	1098,9	2383,4	
	<i>DBT</i>	<i>Średnia</i>	4217,2	10650,2	0,013
		<i>SD</i>	8040,8	9763,8	
LF/HF	<i>Spoczynek</i>	<i>Średnia</i>	2,9	1,06	0,0093
		<i>SD</i>	3,01	0,6	
	<i>DBT</i>	<i>Średnia</i>	14,6	13,7	NS
		<i>SD</i>	22,9	10,7	
LF/HFnu	<i>Spoczynek</i>	<i>Średnia</i>	1,54	1,22	NS
		<i>SD</i>	1,4	0,4	
	<i>DBT</i>	<i>Średnia</i>	9,5	13,7	NS
		<i>SD</i>	15,4	10,7	

Zmienność rytmu serca w odpowiedzi na głębokie oddychanie:

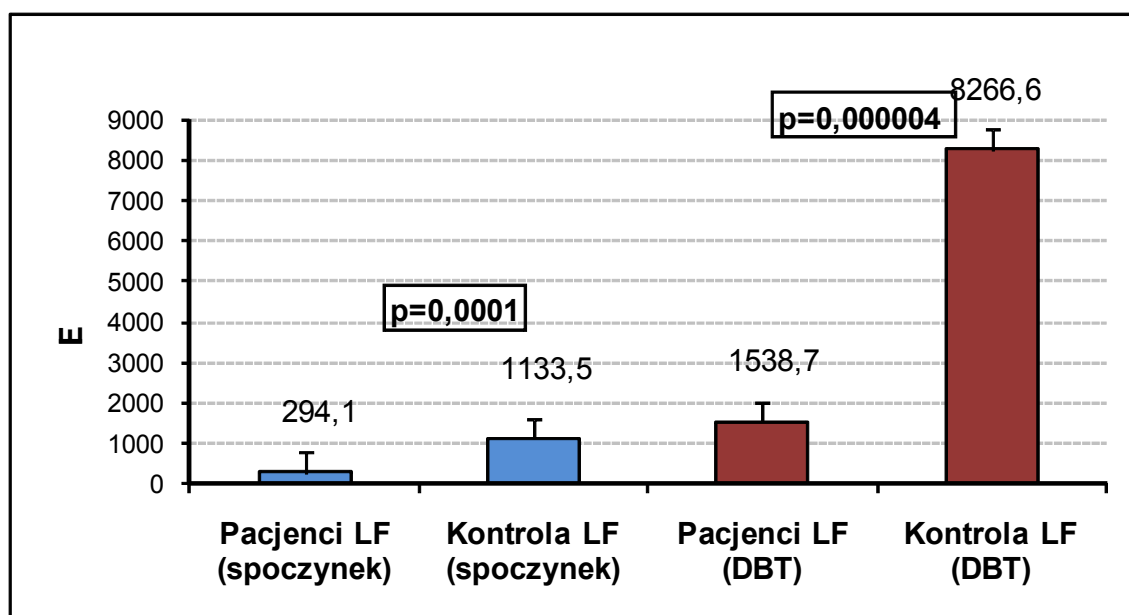
Porównanie odpowiedzi układu autonomicznego na głębokie oddychanie z wartościami spoczynkowymi w pogłębionej analizie w zakresie wartości wskaźnika o niskiej częstotliwości widma LF wykazały po DBT wzrost wartości w stosunku do spoczynku, jednak w tej grupie wartości LF w porównaniu do grupy kontrolnej były niższe 1538,7 ms² vs 8266,6 ms² (Ryc.8).

Znamienne różnice występowały także w zakresie wartości znormalizowanych. LFnu po DBT był większy w grupie kontrolnej niż w grupie pacjentów i wynosił odpowiednio 88,4 vs 77,1 (Ryc.9). Przeciwnie wartości HFnu w odpowiedzi na DBT były większe w grupie pacjentów niż grupie kontrolnej i wynosiły odpowiednio 22,8 vs 11,5 (Ryc.11). Wartość widma HF po DBT silniej wzrastała w grupie kontrolnej niż w grupie pacjentów i wynosiła odpowiednio 1220,3 ms² vs 304,2 ms² (Ryc.10). Występowały także znaczne

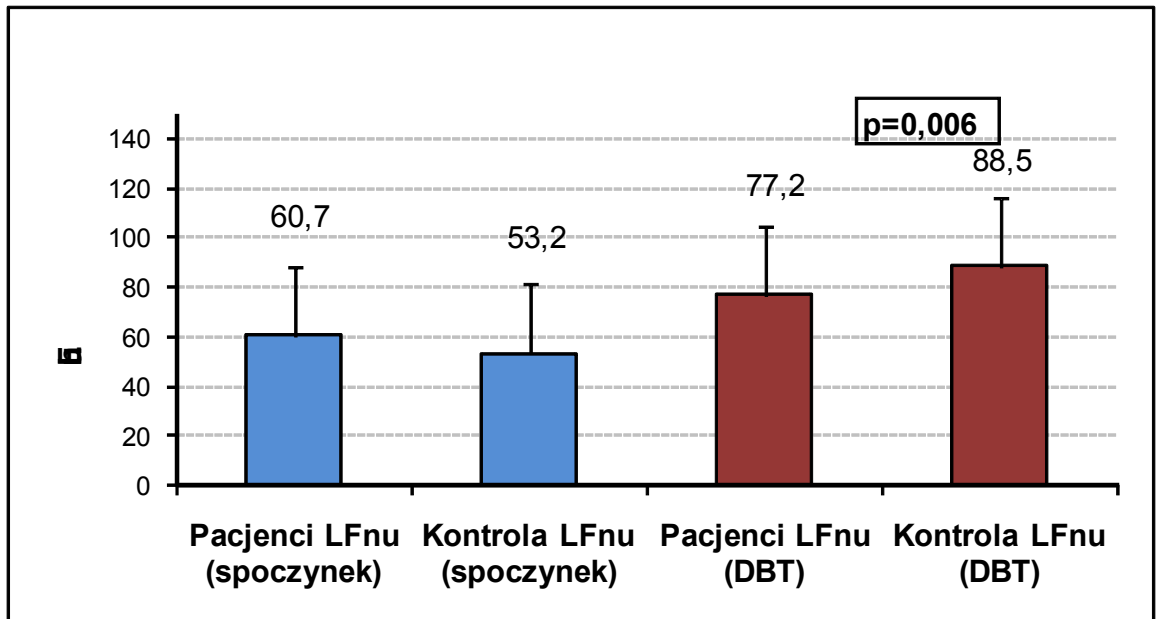
różnice pomiędzy wartościami TP w odpowiedzi na DBT. W grupie kontrolnej obserwowano wyższe wartości niż w grupie pacjentów i wynosiły one odpowiednio 10650,2 ms² vs 4217,2 ms² (Ryc.12). Wskaźniki wyrażające stosunek aktywności współczulnej do przywspółczulnej LF/HF w odpowiedzi na DBT w zakresie wartości bezwzględnych jak i znormalizowanych nie różniły się znamienne.

Podsumowując kierunek zmian w odpowiedzi na DBT w grupie chorych był taki sam jak grupie kontrolnej, natomiast wartości wskaźników były znamienne niższe. Również zmiany wartości wskaźników UA wyrażone w procentach wskazywały na mniejszą odpowiedź układu autonomicznego na pobudzenie przywspółczulne przez głębokie oddychanie w grupie pacjentów niż w grupie kontrolnej aczkolwiek kierunek zmian indukowanych DBT był podobny w obu grupach (Ryc. 13).

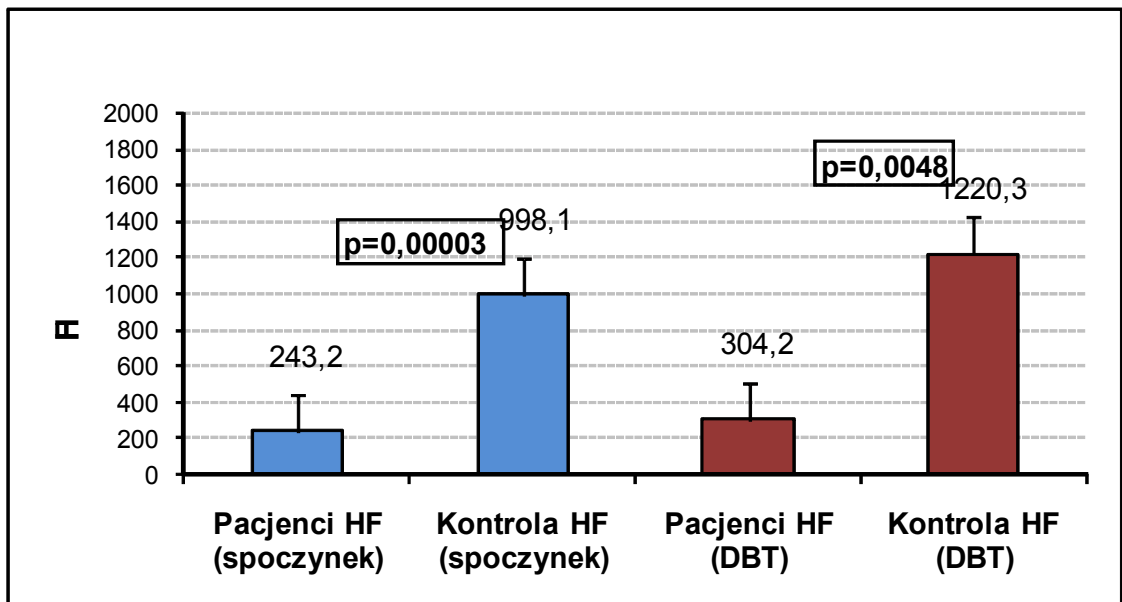
Ryc. 8. Wskaźniki LF z analizy częstotliwościowej HRV w badanych grupach w spoczynku i podczas DBT. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.



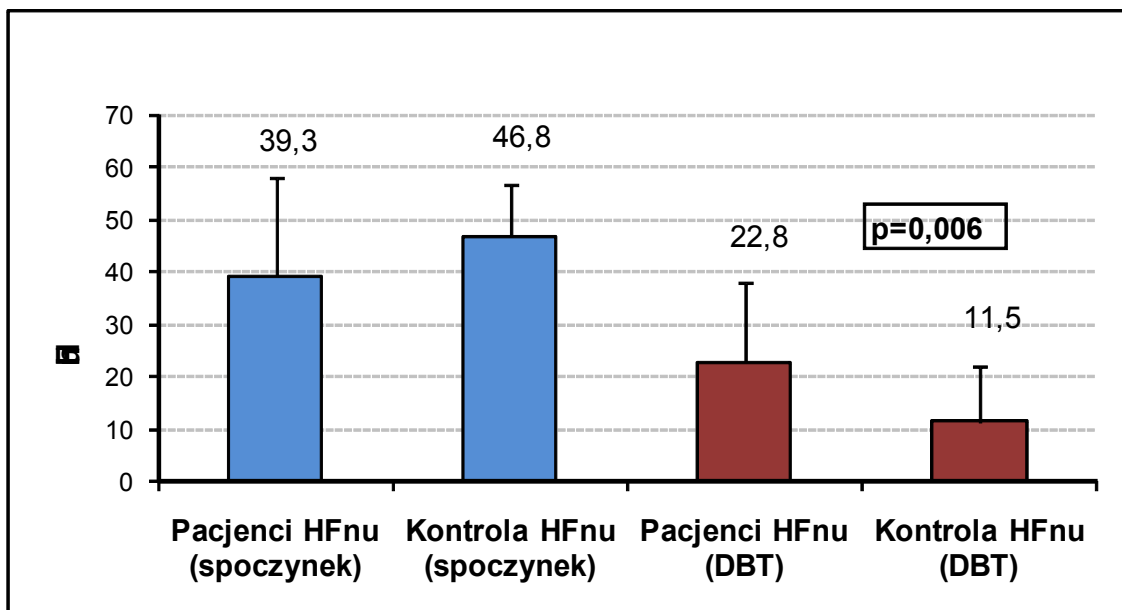
Ryc. 9. Wskaźniki normalizowane LFnu z analizy częstotliwościowej HRV w badanych grupach w spoczynku i podczas DBT. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.



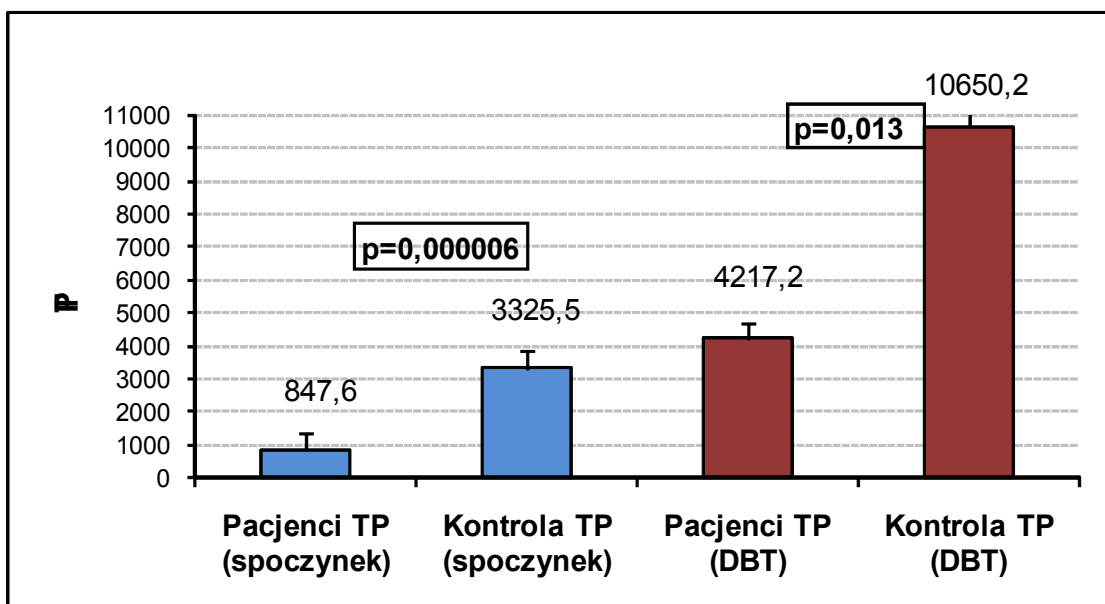
Ryc. 10. Wskaźniki HF z analizy częstotliwościowej HRV w badanych grupach w spoczynku i podczas DBT. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.



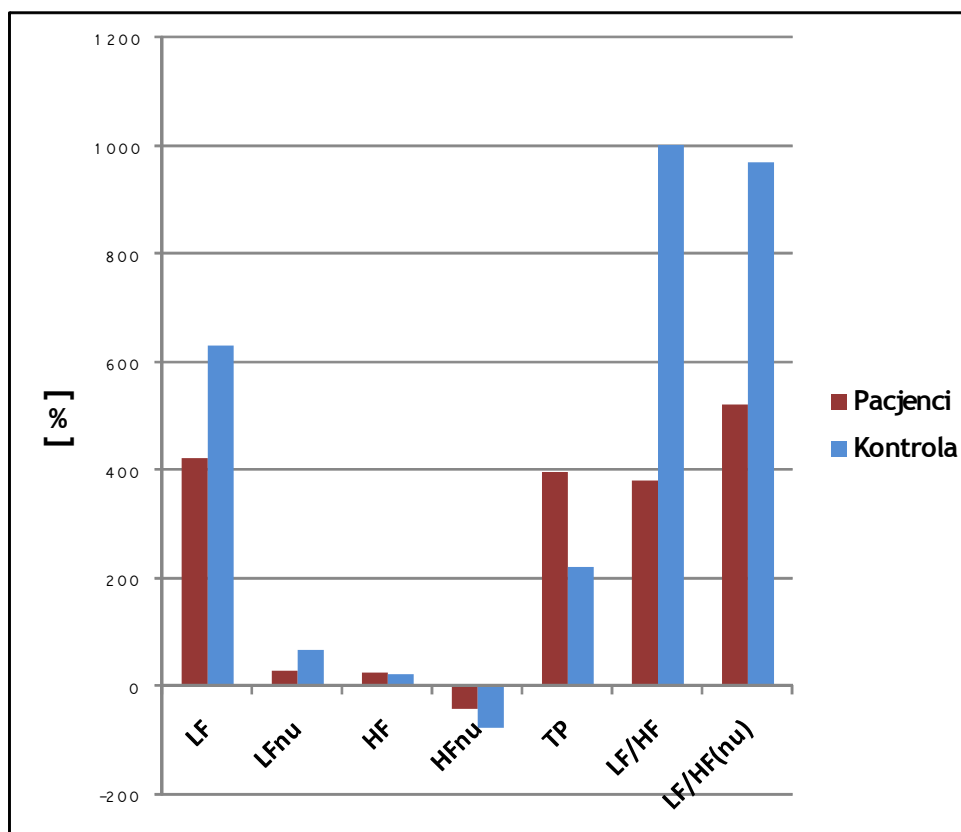
Ryc. 11. Wskaźniki normalizowane HFnu z analizy częstotliwościowej HRV w badanych grupach w spoczynku i podczas DBT. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.



Ryc. 12. Wskaźniki TP z analizy częstotliwościowej HRV w badanych grupach w spoczynku i podczas głębokiego oddychania DBT. $p<0.05$ – istotność statystyczna.



Ryc. 13 Procentowe zmiany wskaźników HRV w odpowiedzi na DBT w badanych grupach.



Zmienność rytmu serca w odpowiedzi na test pionizacji (TUT):

W odpowiedzi na zmianę pozycji ciała w grupie pacjentów stwierdzono wzrost następujących parametrów zmienności rytmu serca LF, LFnu, TP, LF/HF, natomiast obniżeniu uległy HF, HFnu. W grupie kontrolnej natomiast obserwowano zmniejszenie się wartości wskaźników LF, HF, HFnu, TP a wzrost LFnu i stosunku LF/HF (Tab. 5).

Tabela 4. Wskaźniki analizy widmowej zmienności rytmu serca w spoczynku i po zmianie pozycji ciała - TUT. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.

Parametr			Pacjenci	Kontrola	P<0.05
LF [ms ²]	Spoczynek	Średnia	294,1	1133,5	0,0001
		SD	378,9	1011,749	
	TUT	Średnia	446,5	762	0,001
		SD	541	477	
LFnu	Spoczynek	Średnia	60,6	53,2	NS
		SD	18,6	10,1	

	<i>TUT</i>	<i>Średnia</i>	66	67	NS
		<i>SD</i>	14	22	
HF [ms²]	<i>Spoczynek</i>	<i>Średnia</i>	243,2	998,1	0,00003
		<i>SD</i>	350,7	807,3	
	<i>TUT</i>	<i>Średnia</i>	233	336	0,02
		<i>SD</i>	402	380	
HFnu	<i>Spoczynek</i>	<i>Średnia</i>	39,3	46,7	NS
		<i>SD</i>	18,7	10,1	
	<i>TUT</i>	<i>Średnia</i>	33	32	NS
		<i>SD</i>	14	22	
TP [ms²]	<i>Spoczynek</i>	<i>Średnia</i>	847,6	3325,4	0,000006
		<i>SD</i>	1098,9	2383,4	
	<i>TUT</i>	<i>Średnia</i>	1625	2011	0,013
		<i>SD</i>	2094	2098	
LF/HF	<i>Spoczynek</i>	<i>Średnia</i>	2,9	1,06	0,0093
		<i>SD</i>	3,01	0,6	
	<i>TUT</i>	<i>Średnia</i>	3,36	3,63	0,04
		<i>SD</i>	3,24	2,3	
LF/HFnu	<i>Spoczynek</i>	<i>Średnia</i>	1,54	1,22	NS
		<i>SD</i>	1,4	0,4	
	<i>TUT</i>	<i>Średnia</i>	2,1	2,4	NS
		<i>SD</i>	2,43	1,4	

Szczegółowa analiza porównująca odpowiedź układu autonomicznego na zmianę pozycji ciała wykazała w zakresie wartości wskaźnika o niskiej częstotliwości LF wzrost wartości w stosunku do wartości spoczynkowych ($p=0,01$), jednak w tej grupie wartości LF w porównaniu do grupy kontrolnej były niższe $446,5\text{ms}^2$ vs 762ms^2 (Ryc.14).

W zakresie wartości znormalizowanych LFn_u po TUT obserwowano wzrost wartości ($p=0,03$), nie stwierdzono jednak znamienych różnic w porównaniu do grupy kontrolnej (Ryc.15).

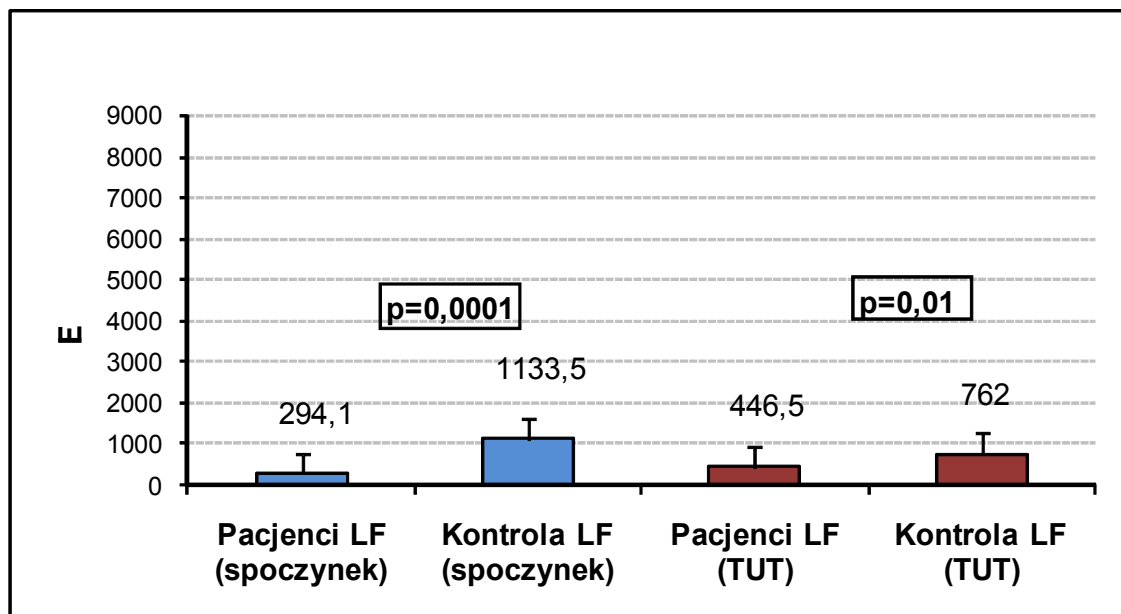
Wartość widma w zakresie wysokiej częstotliwości HF po TUT w większym stopniu obniżyła się w grupie kontrolnej niż w grupie pacjentów. Porównując wartości po TUT stwierdzono jednak wyższe wartości HF w grupie kontrolnej niż u pacjentów i wynosiły odpowiednio 336ms^2 vs 233ms^2 (Ryc.16).

W odpowiedzi na TUT stwierdzono znamienne spadki wartości HFnu, większy w grupie kontrolnej niż w grupie pacjentów ($p=0.02$). Wartości HFnu podczas TUT nie różniły się znamienne pomiędzy badanymi grupami i wynosiły odpowiednio 33 vs 32 (Ryc.17).

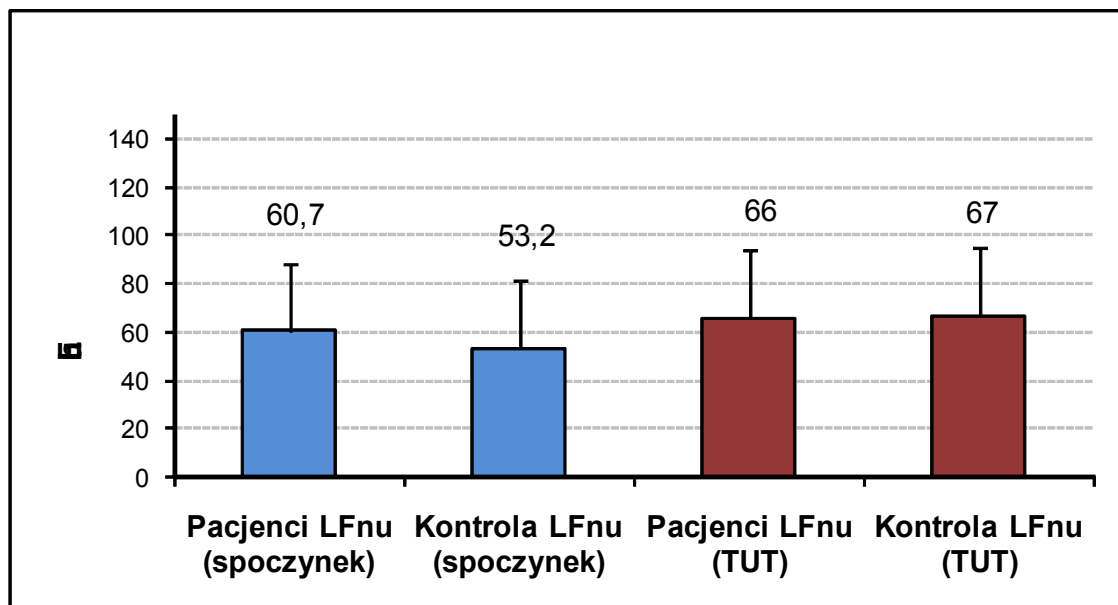
Występowały także znaczne różnice pomiędzy wartościami TP w odpowiedzi na TUT. W grupie pacjentów stwierdzono wzrost wartości, a w grupie kontrolnej spadek. W grupie kontrolnej obserwowano jednak wyższe wartości niż w grupie pacjentów i wynosiły one odpowiednio 2011 ms^2 vs 1625 ms^2 (Ryc.18). Wskaźniki wyrażające stosunek aktywności współczulnej do przywspółczulnej LF/HF w odpowiedzi na TUT w zakresie wartości bezwzględnych jak i znormalizowanych nie różniły się znamienne.

Podsumowując w teście pionizacji reakcja współczulna na stres ortostatyczny różniła się znacznie pomiędzy grupami. (Ryc. 19). W grupie pacjentów odwrotnie niż w grupie kontrolnej TUT powodował wzrost LF, brak zmian w HF i wzrost wartości całkowitej widma TP. Wartości bezwzględne i znormalizowane LF/HF rosły wielokrotnie. Odpowiedź współczulna była większa w grupie kontrolnej.

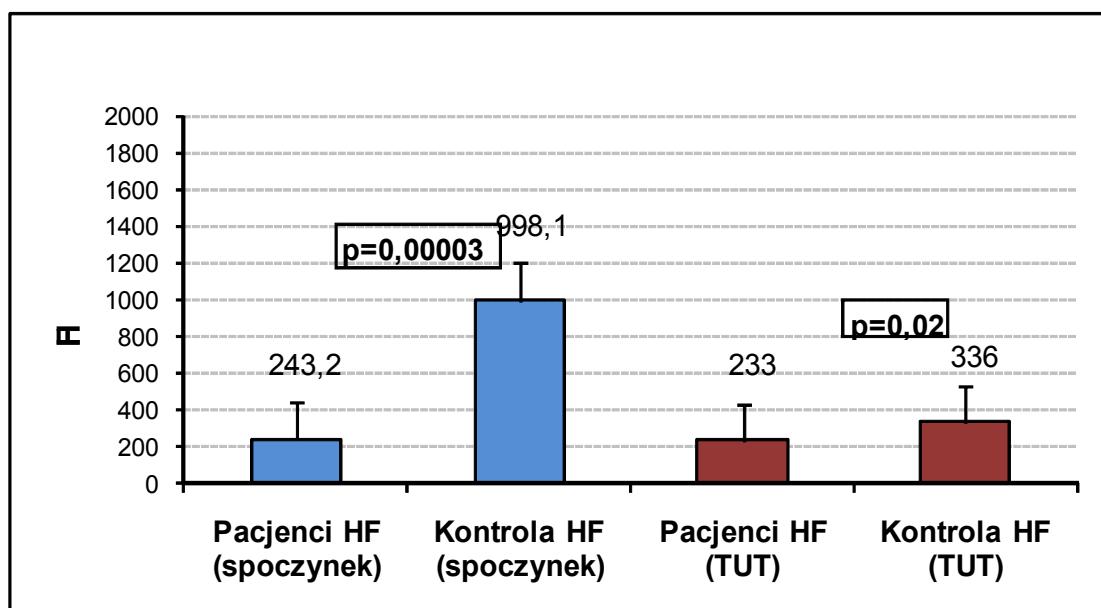
Ryc. 14. Wskaźniki LF z analizy częstotliwościowej HRV w badanych grupach w spoczynku i podczas TUT. $p<0.05$ – istotność statystyczna.



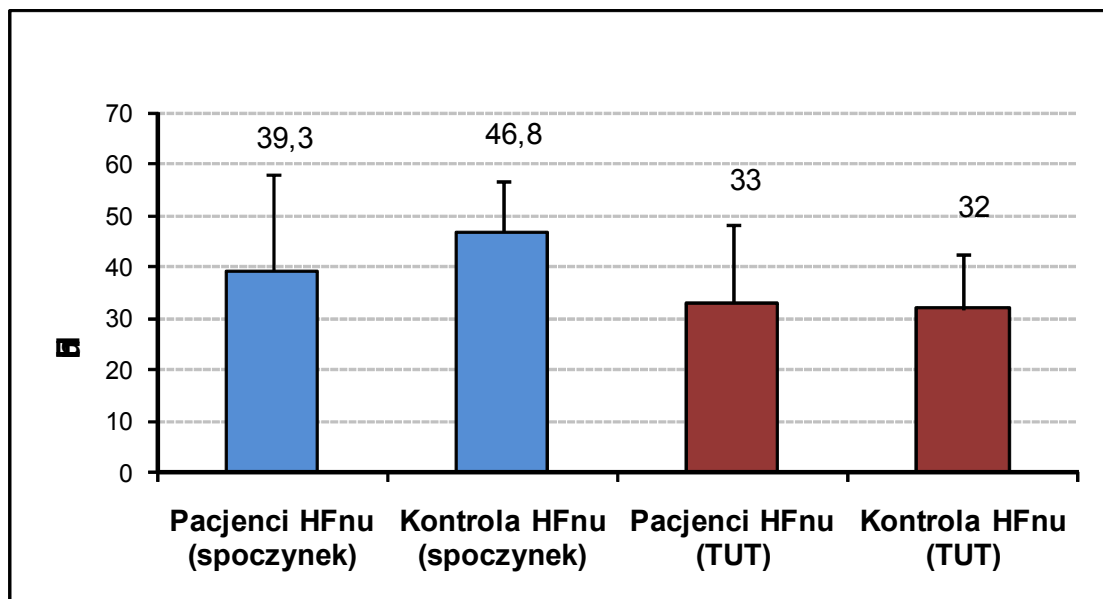
Ryc. 15. Wskaźniki normalizowane LFnu z analizy częstotliwościowej HRV w badanych grupach w spoczynku i podczas TUT. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.



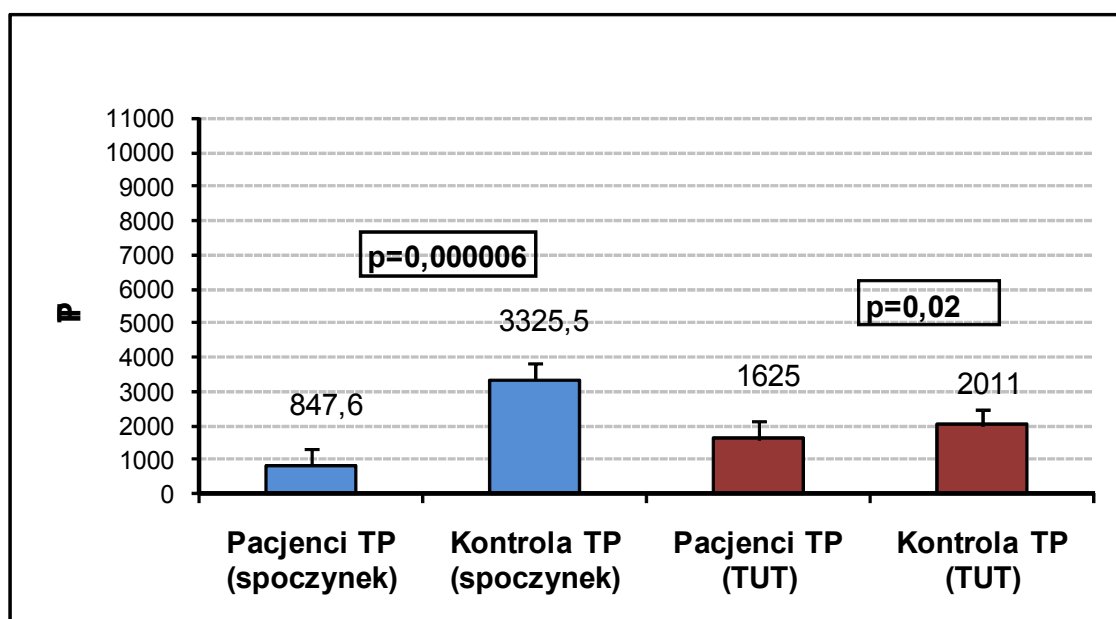
Ryc. 16. Wskaźniki HF z analizy częstotliwościowej HRV w badanych grupach w spoczynku i podczas DBT. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.



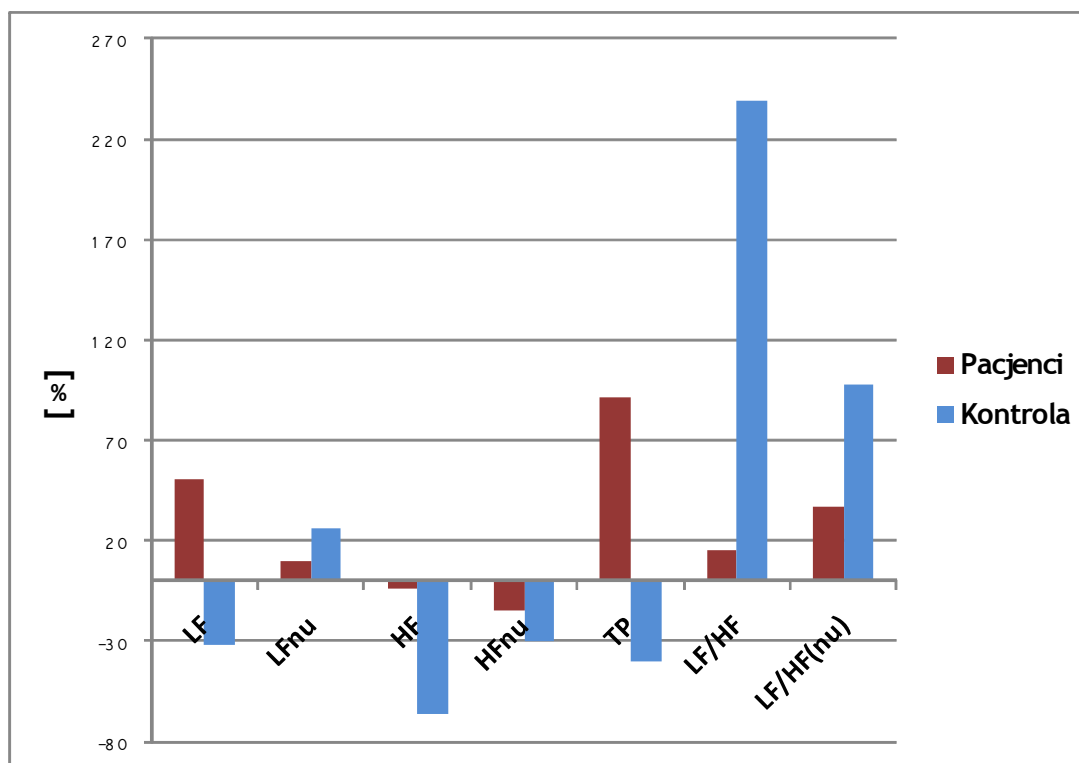
Ryc. 17. Wskaźniki normalizowane HFnu z analizy częstotliwościowej HRV w badanych grupach w spoczynku i podczas TUT. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.



Ryc. 18. Wskaźniki TP z analizy częstotliwościowej HRV w badanych grupach w spoczynku i podczas głębokiego oddychania TUT. $p < 0,05$ – istotność statystyczna



Ryc. 19 Procentowe zmiany wskaźników HRV w odpowiedzi na TUT w badanych grupach.



Zmiany RR i tętna w odpowiedzi na TUT:

W grupie pacjentów obserwowano większy średni spadek ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na zmianę pozycji ciała. W grupie tej różnica pomiędzy ciśnieniem spoczynkowym skurczowym i rozkurczowym i po zmianie pozycji ciała wynosiła: $CTK_{sk} 9.4 \pm 8.2$ mm Hg, $CTK_{roz} 5.2 \pm 8.3$ mm Hg ($p=0.01$ w porównaniu do kontroli), a w grupie kontrolnej 4.3 ± 6.6 mm Hg i 2.5 ± 3 mm Hg.

Zmiany HR pod wpływem zmiany pozycji ciała w pierwszych 15 sekundach trwania pionizacji były statystycznie znamienne wyższe w grupie kontrolnej 16.8 ± 3.3 cykl/min niż w grupie pacjentów – 12.6 ± 4 cykl/min ($p=0.01$).

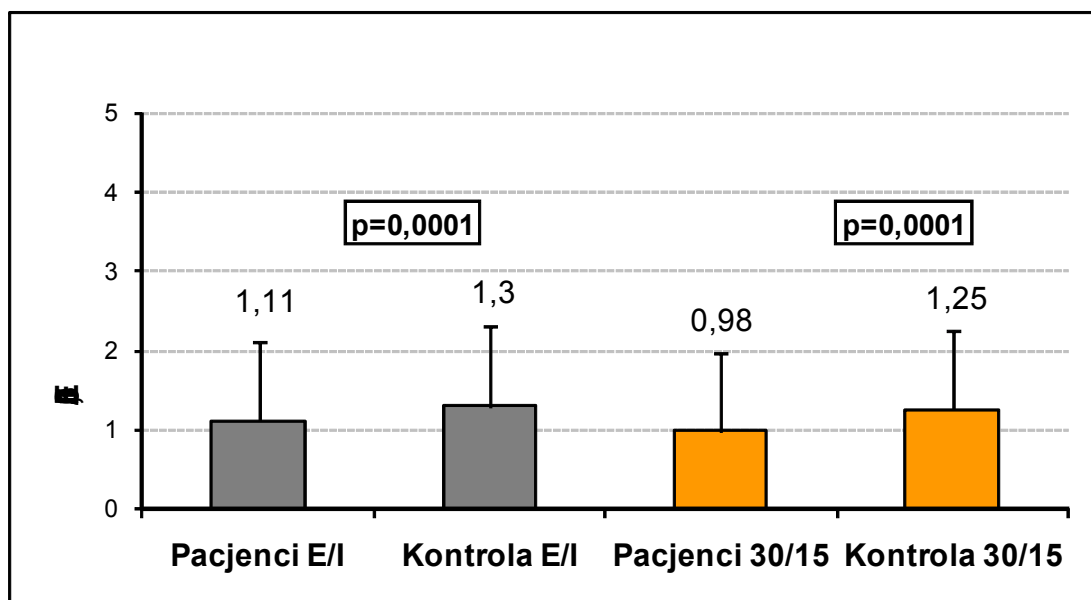
Wskaźniki odpowiedzi przywspółczulnej na DBT i TUT:

W próbach układu autonomicznego DBT i TUT stwierdzono w grupie pacjentów znacznie mniejszą odpowiedź przywspółczulnej komponenty tegoż unerwienia. Wyrazem tego były niższe wartości wskaźników: E/I w czasie DBT i 30/15 w grupie pacjentów podczas zmiany pozycji ciała niż w grupie kontrolnej, które wynosiły odpowiednio 1,1 vs 1,3 i 0,98 vs 1,25. (Tab. 5, Ryc. 20).

Tabela 5. Wskaźniki E/I oznaczone w czasie DBT i 30/15 podczas zmiany pozycji ciała w badanych grupach $p < 0.05$ – istotność statystyczna.

Parametr		Pacjenci	Kontrola	P<0.05
E/I	<i>Średnia</i>	1,1134583	1,31135	0,0001
	<i>SD</i>	0,0794775	0,075572	
30/15	<i>Średnia</i>	0,9853548	1,2535	0,0001
	<i>SD</i>	0,0519471	0,160108	

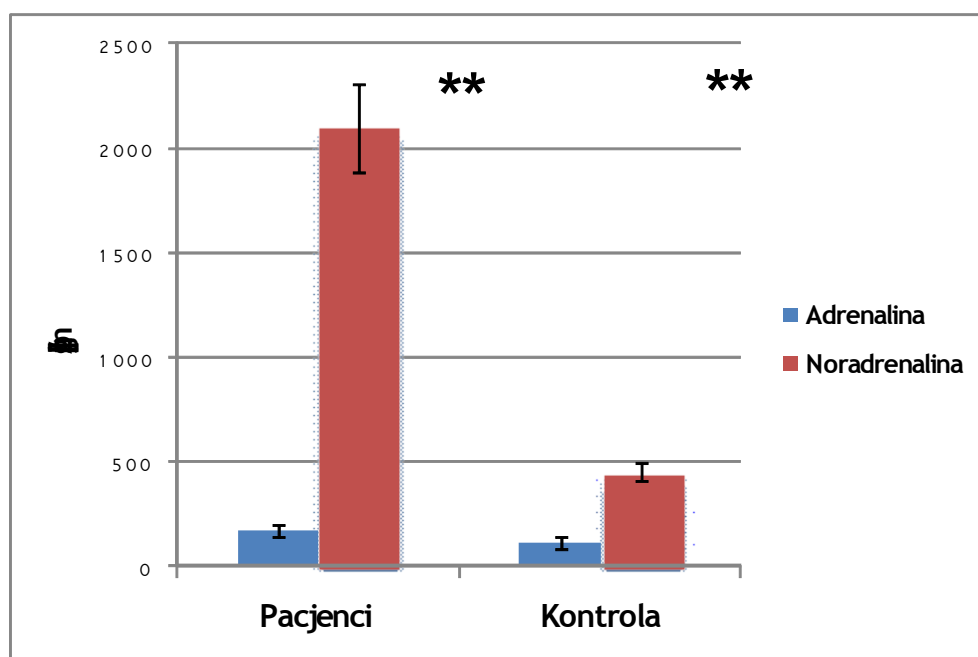
Ryc. 20 Wskaźniki E/I i 30/15 w badanych grupach w spoczynku i podczas DBT. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.



Aktywność osoczowa adrenaliny i noradrenaliny:

Spoczynkowy poziom adrenaliny i noradrenaliny był wyższy w grupie pacjentów z łagodnym rozrostem stercza niż w grupie kontrolnej i wynosił odpowiednio – adrenalina 168 ± 76 pg/ml vs 110 ± 44 pg/ml, noradrenalina 2100 ± 1370 pg/ml vs 456 ± 186 pg/ml ($p < 0.05$).

Ryc. 21 Wartości poziomu osoczowego adrenaliny i noradrenaliny u pacjentów i w grupie kontrolnej ** - znamienność statystyczna $p < 0.05$.



Korelacje.

U wszystkich badanych wykonano korelację pomiędzy wskaźnikami analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca w spoczynku i podczas DBT oraz wskaźnikami E/I i 30/15, a parametrami urologicznymi.

Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy wartością całkowitą widma TP oraz LFnu i HFnu w odpowiedzi na TUT a wartością całkowitego PSA (Tab.5).

Tabela 6 Współczynniki korelacji Pearsona.

	PSA całkowity	
	R	p

LFnu TUT	-0,83	0,03
HFnu TUT	0,83	0,03
TP	0,91	0,01

Dodatkowo obserwowano dodatnią korelację pomiędzy objętością prostaty a wartością całkowitego PSA ($r=0,91$; $p=0,01$), pomiędzy IPSS a QOL ($r=0,85$; $p=0,02$) oraz ujemną korelację pomiędzy QOL a PSA całkowitym ($r=-0,37$; $p=0,03$)

Obliczono również korelacje pomiędzy poziomem osoczym adrenaliny i noradrenaliny z wskaźnikami analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca w spoczynku i podczas DBT, TUT, wskaźnikami E/I i 30/15 oraz wskaźnikami urologicznymi.

Stwierdzono pozytywną korelację pomiędzy LF w spoczynku a osoczym poziomem noradrenaliny ($r=0,82$; $p=0,04$).

8. Dyskusja

Wszystkie próby dyskusji wyników w łagodnym rozroście gruczołu krokowego muszą być poprzedzone definicją terminologii. Histologicznie rozrost jest przerostem tkanek podścieliska, jak i nabłonka. U ludzi rozrost tkanek dotyczy strefy przejściowej i okołocewkowej gruczołu. Makroskopowo BPH jest wynikiem powiększenia stercza spowodowany proliferacją jego tkanek. W niektórych przypadkach zależny od wieku rozrost strefy przejściowej w okolicy szyi pęcherza tworzy płat środkowy gruczołaka. Zgodnie z definicją McNeal struktura ta jest pochodzenia okołocewkowego, ponieważ strefa przejściowa nie występuje w tej okolicy. Nie wiadomo czy występowanie płata środkowego jest przypadkowe, czy ma uwarunkowania genetyczne.

Klinicznie objawy BPH wiążą się z powiększeniem stercza. Do objawów należą zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych, takie jak: LUTS, przeszkoda podpęcherzowa, zaburzenia opróżniania pęcherza, ostre i przewlekłe zatrzymanie moczu, zakażenia dróg moczowych, kamica pęcherza oraz krwinkomocz. Istnieje wiele urologicznych i nie urologicznych schorzeń, których objawy są podobne. Należą do nich rak stercza, raki i kamica pęcherza moczowego, przerost szyi pęcherza, cukrzyca, choroba Parkinsona i stwardnienie rozsiane. Wynika z tego, że rozpoznanie BPH jest często wynikiem wykluczenia pozostałych przyczyn dolegliwości.

W związku z tym objawy z dolnych dróg moczowych powszechnie są oceniane przy pomocy kwestionariusza AUA-SI (*American Urological Association - Symptoms Index*). Stało się to podstawą do wprowadzenia

międzynarodowego wskaźnika objawów IPSS (*International Prostate Symptoms Score*). W piśmiennictwie używa się obu tych terminów.

Badania wykonane w Olmstead Country (Study Urinary Symptoms and Health Status) dostarczają ważnych danych dotyczących występowania LUTS, wielkości stercza i przeszkody podpecherzowej. Wykonano je u 2115 mężczyzn w wieku pomiędzy 40-79 lat, u których oznaczano dolegliwości w skali AU-ASI oraz szczytowy przepływ moczu Qmax. U 25% z badanych wykonano ocenę wielkości stercza przy pomocy ultrasonografii przezodbytniczej. Nasilenie objawów, wielkość stercza i przepływ moczu wykazywały ścisłą zależność od wieku. Ilość chorych ze średnim lub ciężkim nasileniem objawów >8, znacznym spadkiem przepływu <10ml/sek. i znacznym powiększeniem stercza >50 cm³ była również zależna od wieku pacjentów. Otrzymane przez autorów wyniki sugerują, że tylko 3,4% zmienności objawów zależy od objętości stercza, natomiast 5,7% od przepływu szczytowego. Wyniki te obalają powszechną hipotezę BPH, według której powiększenie stercza powoduje przeszkodę podpecherzową, która jest główną przyczyną objawów. Wyniki naszych badań potwierdzają hipotezę braku zależności pomiędzy objawami, a wielkością stercza. Grupa kontrolna w naszych badaniach miała prawie dwukrotnie większą objętość stercza przy umiarkowanych dolegliwościach i wysokiej jakości życia wyrażonych niskimi wartościami IPSS i QOL, które w opinii pacjentów nie wymagały leczenia.

Jedną z unikalnych struktur stercza u ludzi jest obecność torebki, która odgrywa ważną rolę w powstawaniu objawów z dolnych dróg moczowych. U psów, u których rozwija się spontanicznie BPH, objawy gruczolaka nie narastają

z powodu braku torebki stercza. Należy przypuszczać, że torebka odpowiada za przeniesienia ciśnienia spowodowanego rozrostem gruczołu na cewkę moczową, co powoduje wzrost oporu cewkowego dla przepływu moczu. Tak więc u ludzi, kliniczne objawy BPH zależą nie tylko od zależnego od procesu starzenia rozrostu gruczołu, ale także od jego anatomicznej struktury. Potwierdzeniem klinicznym znaczenia mechanizmów torebkowych są wyniki leczenia gruczolaka przez nacięcie torebki stercza. Powoduje to znaczną poprawę objawów przeszkody podpęcherzowej pomimo braku zmian objętości stercza. Wielkość stercza nie jest związana z utrudnieniem odpływu moczu.

Natomiast oczywistym staje się fakt, że dynamiczny opór cewkowy, torebka stercza i pleomorfizm anatomiczny mają większy udział w rozwoju objawów z dolnych dróg moczowych niż absolutne wymiary gruczołu krokowego.

Naturalny przebieg choroby jest to jej przebieg w czasie, bez leczenia. Punkty końcowe rozwoju BPH obejmują nasilenie dolegliwości, zaburzenia czynności pęcherza, objawiające się zaleganiem moczu lub niestabilnością wypieracza, przeszkodą podpęcherzową, zatrzymaniem moczu, nawrotowymi zakażeniami, urosepsą, niewydolnością nerek, kamicą pęcherza, nietrzymaniem moczu i krwinkomoczem [30, 31]. Naturalny przebieg BPH można najlepiej prześledzić w badaniach, w których utrzymuje się grupę placebo. Badanie MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms) reprezentuje wyniki, jak dotąd, najdłuższego podłużnie kontrolowanego badania. Należy podkreślić, że kryterium włączenia, podobnie jak w naszych badaniach, nie była wielkość stercza. Progresję gruczolaka określano jako wzrost o 4 punkty w skali AUA,

rocznie przez okres 4,5 roku. Badania te wykazały, że zatrzymanie moczu występuje częściej u chorych z BPH w ramieniu placebo.

W badaniach wykonanych w Olmstead Country obliczono przy pomocy TRUS, że objętość stercza wzrasta średnio o 1,6% rocznie. Pacjenci z wyjściowo dużą objętością stercza mieli większe przyrosty jego objętości w czasie obserwacji. Jacobson [32] wykazał, że objawy z dolnych dróg moczowych przez okres 42 miesiące zwiększały się o około 0,18 % jednostki. Największe nasilenie dolegliwości występowało w grupie chorych pomiędzy 60 i 69 rokiem życia. W naszych badaniach wiekowo grupa pacjentów i kontrolna nie różniły się statystycznie, aczkolwiek w grupie kontrolnej średnia wieku była nieco niższa, co może potwierdzać wyniki cytowanych autorów, że największe nasilenie dolegliwości występuje po 60 roku życia.

Ocena zmian histologicznych w BPH jest możliwa tylko w badaniach autopsyjnych. W pierwszych przeprowadzonych badaniach przez Berrego [33] oceniono zmiany histologiczne stercza w zależności od wieku. Zmiany histologiczne nie występowały u mężczyzn poniżej 30 roku życia, natomiast prawie u połowy badanych w wieku lat 60 stwierdzono histologiczne cechy BPH.

Znaczną część miększu stercza zajmują mięśnie gładkie jak wykazał Rohr i Bartsch [34]. Ich napięcie spoczynkowe i dynamiczne ma podstawowe znaczenie w patofizjologii BPH. Stymulacja nerwów adrenergicznych zwiększa opór cewkowy, a blokada adrenergiczna wyraźnie zmniejsza tą odpowiedź. Mięśnie gładkie szyi pęcherza i torebki stercza podobnie jak i podścieliska posiadają bogatą reprezentację alfa1-receptorów. Wypieracz natomiast nie ma tak bogatego unerwienia adrenergicznego. Z tego powodu blokada tych receptorów

zmniejsza opory cewkowe pozostając bez widocznego wpływu na kurczliwość wypieracza i zmieniając ich strukturę histologiczną jak wykazał Wang [35]. Przebudowa /remodelling/ strefy przejściowej stercza zależy od hipertrofii komórek podstawowych i zmniejszonego wydzielania komórek nabłonkowych co prowadzi do zamykania przewodów wydalniczych, zwapnienia i zapalenia, nacieków limfocytarnych produkujących cytokiny prozapalne, zwiększenia produkcji wolnych rodników uszkadzających komórki podścieliska i nabłonka, zwiększenia stężenia zasadowego i transformującego czynników wzrostu (bFGF, TGF-beta -1), dużej aktywności adrenergicznej części układu autonomicznego i zmian czynności komórek neuroendokrynych..

Hipoteza o znaczeniu zaburzeń czynności układu autonomicznego w rozwoju gruczolaka stercza pochodzi głównie z prac McVarry [36, 37], który wykazał doświadczalnie, że jednostronna sympatektomia powoduje spadek ciężaru stercza, syntezy DNA i zawartości białek w jego odnerwionej współczulnie części, przeciwne działanie wywiera odnerwienie przywspółczulne. Przecięcie unerwienia przywspółczulnego spowodowało hiperplazję strony przeciwnej. Wyniki te jednoznacznie wskazują na ważną rolę UA w pobudzaniu rozrostu ilości komórek, a nie zmian strukturalnych o charakterze przerostu /hipertrofii/ komórek już istniejących. W badaniach doświadczalnych nie dochodziło do odnowienia unerwienia (reinerwacji) stercza po jego pierwotnym uszkodzeniu.

W naszych badaniach stwierdzono nieopisaną dotychczas w piśmiennictwie zależność, a mianowicie dodatnią korelację pomiędzy wartością

całkowitą widma aktywności autonomicznej, a wartością całkowitego PSA, co potwierdza wpływ układu autonomicznego na metabolizm stercza także u ludzi.

McVarry stwierdził także u ludzi, zwiększoną aktywność układu współczulnego u chorych ze znacznymi dolegliwościami z dolnych dróg moczowych. Zwiększenie uwalniania noradrenaliny w stresie ortostatycznym przy pionizacji znamienne korelowało z wielkością stercza. W naszych badaniach poziom noradrenaliny i adrenaliny w warunkach spoczynkowych oraz aktywność współczulna wyrażana stosunkiem LF/HF w grupie pacjentów była trzykrotnie większa niż w grupie kontrolnej, co potwierdza wyniki cytowanych autorów. Również poziom noradrenaliny pozytywnie korelował z wartościami wskaźnika LF w spoczynku. Potwierdzeniem hipotezy o przewodze współczulnej układu autonomicznego są także wyniki prób czynnościowych. W próbach układu autonomicznego DBT i TUT stwierdzono w grupie pacjentów zmniejszoną odpowiedź przywspółczulnej komponenty tegoż unerwienia. Wykazaliśmy także znaczne upośledzenie odpowiedzi na pobudzenie współczulne szczególnie w grupie pacjentów w teście pionizacji, co potwierdza istnienie tonicznej dominacji układu współczulnego w grupie pacjentów z nasilonymi dolegliwościami z dolnych dróg moczowych.

W badaniach doświadczalnych na modelu zwierzęcym BPH obserwowano ścisły związek pomiędzy unerwieniem autonomicznym stercza u szczurów i sterczowymi czynnikami wzrostu. Potwierdzają tę zależność badania na modelu doświadczalnym ze spontanicznym nadciśnieniem tętniczym [38, 39]. W tym modelu samoistnego nadciśnienia tętniczego z dominacją układu współczulnego, zwierzęta oddawały mocz 3 razy częściej, niż w grupie kontrolnej. Wykazano u

nich zwiększoną ilość współczulnych włókien nerwowych unerwiających gruczoł krokowy i pęcherz moczowy. Badania urodynamiczne u szczurów ze spontanicznym nadciśnieniem tętniczym /SHR/ wykazały, że w patogenezie częstomoczu ważne są także zaburzenia motoryki pęcherza. Autonomiczne skurcze mięśniówki pęcherza moczowego występowały już przy niewielkiej objętości moczu wypełniającego pęcherz moczowy. Efekt ten był hamowany przez blokadę receptorów alfa-adrenergicznych. W wystąpieniu objawów zwiększonej aktywności motorycznej pęcherza moczowego pośredniczyło zwiększone uwalnianie czynnika wzrostu nerwów. Dowodzi to wpływu układu współczulnego na wrażliwość mechanoreceptorów pęcherza. Częstomocz nocny jest objawem klinicznym, którego patogeneza jest związana z aktywnością układu autonomicznego. W naszych badaniach występował u większości chorych z grupy pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej u około 25% mężczyzn.

Dowody wskazujące na rolę nadmiernej aktywności autonomicznej i zwiększonego wzrostu stercza u ludzi pochodzą głównie z badań epidemiologicznych, w których występuje wyraźny związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy powstaniem objawów BPH, a zwiększoną aktywnością układu autonomicznego.

W badaniach Meigsa [40] wykazano, że u mężczyzn z objawami BPH częściej występowały cechy towarzyszące zwiększonej aktywności współczulnej, takie jak choroby serca. Prowadzili oni głównie siedzący tryb życia. Znalezione także korelację pomiędzy szybkim rozrostem gruczołaka a chorobami związanymi ze zwiększoną aktywnością współczulną, której wyrazem jest otyłość trzewna, zwiększony poziom insuliny, zwiększone ryzyko rozwoju

cukrzycy typu 2 i nadciśnienia tętniczego. W naszych badaniach charakterystyka biometryczna chorych nie różniła się znamienne, więc wydaje się, że wpływ otyłości trzewnej i hyperinsulinizm na aktywność autonomiczną może zostać pominięty w ocenie wyników tej pracy.

W badaniach wykonanych u 38 mężczyzn wybranych z 3 047, u których stwierdzono znaczne nasilenie objawów z dolnych dróg moczowych związane z BPH, McVary stwierdził zależność objawów wyrażonych jako AUASS a wielkością stercza wyrażoną jako wartość liczbowa (BPH impact index score) [41]. Co więcej wymienione wskaźniki wykazywały związek ze zmianami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w 1 i 5 minucie testu pionizacji. Związek chorób układu krążenia z BPH niezależnie od innych zmiennych potwierdza hipotezę, że obie grupy chorób są skutkiem ogólnoustrojowego zwiększenia pobudzenia adrenergicznego. Potwierdzają to także wyniki badań farmakologicznych. W cytowanych już badaniach MTOPS wykazano, że podanie alfa - blokerów z finasterydem dawało lepsze efekty lecznicze niż każdy z leków podawany osobno. Analiza post hoc wykazała, że u chorych z BPH i relatywnie małym sterczem (mniejszym niż 20 ml) poprawa dolegliwości zależała głównie od podania alfa-blokerów, co wskazuje na zależność objawów LUTS od przewagi współczulnej układu autonomicznego. Objawy u chorych z większymi wymiarami stercza ulegały poprawie po użyciu obu leków. Wskazuje to na znaczącą rolę układu współczulnego w rozwoju dolegliwości u chorych z łagodnym rozrostem stercza.

Potwierdza to wyniki naszych badań, w grupie pacjentów wskaźnik dolegliwości był dwa razy większy, wskazując na fakt, że zwiększona aktywność

współczulna jest ważnym elementem patogenezы dolegliwości. Co więcej w naszych badaniach w próbach układu autonomicznego stwierdzono w grupie pacjentów zmniejszoną odpowiedź przywspółczulnej i współczulnej komponenty tegoż unerwienia.

Leki powszechnie używane w leczeniu BPH, alfa – blokery, hamują aktywację adrenergiczną w centralnym systemie nerwowym i włóknisto-mięśniowych strukturach stercza. Nie wiadomo na ile wpływy terapeutyczne tych leków zależą od ich działania centralnego czy obwodowego. Uzyskane wyniki mogą stanowić podstawę do rozważenia celowości zastosowanie w leczeniu BPH leków wywierających wpływ hamujący na centralne, współczulne składowe, układu autonomicznego.

Reasumując, wyniki przedstawionych badań potwierdzają hipotezę braku zależności pomiędzy objawami, a wielkością stercza, potwierdzając z analizy częstotliwościowej zmniejszenie całościowe aktywności układu autonomicznego w zakresie obu komponent w grupie pacjentów, ze zmniejszoną reaktywnością na pobudzenie współczulne i przywspółczulne oraz pozytywną korelacją pomiędzy całkowitą mocą widma a poziomem PSA.

Wydaje się, że zrozumienie profilu dysfunkcji układu autonomicznego w patofizjologii łagodnego przerostu stercza jest niezbędnym warunkiem dla wdrożenia właściwego postępowania terapeutycznego.

7. Wnioski

- I. Spoczynkowe zwiększenie aktywności komponenty współczulnej wykazuje znaczny wpływ na wielkość stercza, która u chorych w grupie kontrolnej była większa niż w grupie pacjentów.
- II. Zwiększenie wielkości stercza nie było związane z nasileniem dolegliwości ocenianymi przy pomocy IPSS.
- III. Zmienność rytmu serca w spoczynku wykazała nadmierną aktywność komponenty sympatycznej układu autonomicznego u chorych z BPH z wtórnym LUTS w porównaniu do grupy kontrolnej. Co korelowało z podwyższonym poziomem noradrenaliny w spoczynku u tych chorych.
- IV. Odpowiedź przywspółczulna (komponenta LF) układu autonomicznego na test głębokiego oddychania była większa w grupie kontrolnej niż w grupie pacjentów.
- V. W próbach układu autonomicznego DBT i TUT stwierdzono w grupie pacjentów znacznie mniejszą odpowiedź przywspółczulnej komponenty tegoż unerwienia. Wyrazem tego były niższe wartości wskaźników: E/I w czasie DBT i 30/15 w grupie pacjentów podczas zmiany pozycji ciała niż w grupie kontrolnej.
- VI. Obliczenie współczynnika korelacji pomiędzy parametrami czynności układu autonomicznego a parametrami oceny urologicznej chorych wykazały korelację pomiędzy wartością TP a całkowitym poziomem PSA w obu grupach badanych.

VII. Zrozumienie profilu dysfunkcji układu autonomicznego w patofizjologii łagodnego przerostu stercza jest niezbędnym warunkiem dla wdrożenia właściwego postępowania terapeutycznego modulującego aktywność komponenty parasympatycznej i sympatycznej UA.

8. Streszczenie

Zaburzenia układu autonomicznego (UA) mają znaczący udział w patogenezie niektórych chorób układu krążenia i układu moczowego. Jednak mało jest informacji na temat aktywności UA u pacjentów z łagodnym rozrostem stercza (benign prostatic hyperplasia - BPH). Częstość zachorowań na BPH wzrasta z wiekiem. Wiek indukuje zaburzenia UA w postaci wzrostu aktywności układu sympatycznego. Dotychczasowe badania wykazały, że dysfunkcja UA może brać udział w patogenezie BPH i wtórnie powodować objawy z dolnego odcinka dróg moczowych (LUTS), aczkolwiek mechanizm tego zaburzenia nie jest nadal wyjaśniony. Analiza zmienności rytmu serca (HRV) jest szeroko wykorzystana do oceny wpływu układu autonomicznego na czynność serca, odwzorowując sympatyczną i parasympatyczną komponentę układu autonomicznego.

Głównym celem pracy była ocena aktywności UA u chorych z BPH z LUTS przy użyciu analizy częstotliwościowej HRV. Dodatkowo analizowano zależność pomiędzy wskaźnikami aktywności UA a subiektywnymi pomiarami LUTS, obiektywnymi pomiarami BPH, jak również wskaźnikami biochemicznymi i biometrycznymi.

Badanie przeprowadzono u 50 mężczyzn dobranych pod względem wieku i ciężaru ciała (30 pacjentów z średnio nasilonymi dolegliwościami, 8-19 punktów i 20 mężczyzn z umiarkowanymi dolegliwościami 0-7 punktów LUTS jako grupa kontrolna). W badanych grupach uzyskano IPSS oraz kwestionariusz jakości życia. Wykonano u nich ocenę biometryczną, urologiczną oraz podstawowe badania laboratoryjne. Dodatkowo oznaczono PSA. Aktywność UA

oceniano w oparciu o analizę HRV w spoczynku, podczas testu głębokiego oddychania i podczas zmiany pozycji ciała. Wskaźniki analizy widmowej HRV obliczono za pomocą szybkiej transformacji Fourierowskiej. Wskaźniki aktywności UA korelowano z wszystkimi zmianami u chorych z BPH. Oznaczono również spoczynkową aktywność osoczową adrenaliny i noradrenaliny.

Zmienność rytmu serca w spoczynku generalnie wykazała nadmierną aktywność komponenty sympatycznej układu autonomicznego u pacjentów z BPH z wtórnym LUTS w porównaniu do grupy kontrolnej. Poziomy osoczowe katecholamin w spoczynku były większe w grupie pacjentów niż w grupie kontrolnej. Testy układu autonomicznego wykazały dysfunkcję UA u chorych z BPH. W teście głębokiego oddychania i zmiany pozycji ciała stwierdzono nieprawidłową odpowiedź układu parasympatycznego na pobudzenie UA.

Zrozumienie udziału zmian aktywności UA w patofizjologii BPH będzie niezbędnym warunkiem dla odpowiedniego doboru pacjentów z LUTS, którzy mogliby uzyskać korzyści z farmakologicznej modulacji sympatycznej i parasympatycznej komponenty aktywności układu autonomicznego.

9.0 Summary

Disturbances of the autonomic nervous system (ANS) function play a pivotal role in some cardiological and urological disorders, however, little is known about ANS activity in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). The aetiology of BPH is complex. The incidence of BPH increases with age. Aging also induces ANS dysfunction with increased sympathetic drive. Recent studies show that ANS dysfunction may be strongly involved in the pathogenesis of BPH and secondary lower urinary tract symptoms (LUTS), however, its pathophysiological mechanisms are still under investigation. Heart rate variability (HRV) analysis is widely used to estimate the activity of the cardiovascular autonomic regulatory system, reflecting both sympathetic and parasympathetic components.

The aim of the study is to estimate the ANS activity in BPH patients with LUTS using frequency domain analysis parameters of HRV. Additionally, the relationship of ANS activity to subjective measures of LUTS, objective measures of BPH, as well biochemical and biometrical variables were investigated.

The study was performed on 50 men (30 patients with moderate LUTS (8-19 points) and 20 men with low complains LUTS (0-7 points) served as a control group). The cohort of patients was asked to complete IPSS and quality of life questionnaires. We performed biometrical, biochemical measurements and urological estimations. Fasting plasma levels of adrenaline, noradrenaline were measured by immunochemistry in both groups. Additionally, a serum sample was obtained for Prostate Specific Antigen and its derivatives analysis. ANS activity was assessed by HRV measurements in resting conditions, after simulation with

deep breathing and by the tilt up test. In the HRV recording, frequency domain analysis parameters were calculated according to fast Fourier transformation and the correlation for ANS activity parameters vs. BPH variables were analyzed.

The heart rate variability assessment generally demonstrates the overstimulation of the sympathetic component of ANS at rest in patients with BPH and secondary LUTS, when compared to control group. These sympathetic overdrive correlated with high noradrenaline levels at rest in patients. Autonomic tests confirmed ANS dysfunction in this group of patients. In deep breathing and in the tilt up tests, impaired parasympathetic response of ANS to stimulation was observed.

Understanding the ANS profile in BPH pathophysiology could be a necessary condition for the proper selection of patients with LUTS, who can benefit from pharmacological modulation of sympathetic or parasympathetic components of ANS activity.

10. Piśmiennictwo

- 1 Power ER, Fitzpatrick JM.: Medical treatment of BPH: an update on results. EAU Update Series 2004; vol. 2 no. 1; 6-14.
- 2 Cussenot O, Ropiquet F, Cochand-Priollet B.: Stroma-epithelium interactions in prostate. *Biomed&Pharmacother* 1994; vol.48; suppl 1; 5-8 Partin AW, Rodriguez R: The Molecular biology, endocrinology and physiology of the prostate and seminal vesicles; in Walsh PC (ed): *Campbell's Urology*. Philadelphia, Saunders, 2002, vol.2, pp 1237-1296.
- 3 Schalken JA.: The androgen cascade in ageing men: blessing or curse?. *Eur Urol Suppl* 2 2003; vol.2; no.8; 8-12.
- 4 Ventura S, Pennefather J, Michelson F. Cholinergic innervation and function in the prostate gland. *Pharmacol Ther*, 2002, 94, 93-112.
- 5 Borkowski A. *Urologia*.1999, 152-153.
- 6 Bartsch G, Muller HR, Oberholzer M.: Light microscopic stereological analysis of the normal human prostate and of benign prostate hyperplasia. *J Urol* 1979; vol. 122; 487-491.
- 7 Lawson RK.: Benign prostatic hyperplasia and growth factors. *Urologe* 1990; vol. (A) 29; 5-7.
- 8 Tenniswood M.: Role of epithelial-stromal interactions in the control of gene expression in the prostate: an hypothesis. *Prostate* 1986; vol. 9; 375-385.
- 9 McNeal JE.: The prostate gland: morphology and pathology. *Monogr Urol* 1983; vol.4; 3-35.
- 10 Mori H, Maki M, Oishi K, Jaye M, Igarashi K, Yoshida O, Hatanaka M.: Increased expression of genes for basic fibroblast growth factor and transforming growth factor type beta2 in human benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1990; vol. 16; 71-80.
- 11 Desgrandchamps F, Teillac P.: The role of growth factors in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Biomed&Pharmacother* 1994; vol.48; suppl 1;

- 19-23.
- 12 Desgrandchamps F.: Clinical relevance of growth factor antagonists in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1997; vol. 32 (suppl. 1); 28-31.
 - 13 Chang SM, Chung SM, Hsu TC.: Fibroblast – mediated acceleration of human epithelial tumor growth in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; vol. 87; 75-79.
 - 14 Untergasser G, Madersbachacher S, Berger P.: Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodelling. *Exp Gerontol*, 2005, 40, 121-128.
 - 15 Nakagawa M, Iwao T, Ishida S, Yonemochi H, Fujino T, Saikawa T, Ito M.: Circadian rhythm of the signal averaged electrocardiogram and its relation to heart rate variability in healthy subjects. *Heart*, 1998, 79(5), 493 – 496.
 - 16 Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM.: Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. *Am. Heart. J.*, 1994, 127, 1376 – 1381.
 - 17 May O, Arildsen H.: Assessing cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes mellitus. How many tests to use? *J. Diab. Compl*, 2000, 14, 7 – 12.
 - 18 Consensus Committee of the American Autonomic Society and The American Academy of Neurology.: Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *J. Neurol. Sci.*, 1996, 144, 218 – 219.
 - 19 Malik M, Camm J.: Components of heart rate variability – what they really mean and what we really measure. *Am. J. Cardiol.*, 1993, 72(1), 821 – 822.
 - 20 Freeman R.: Noninvasive evaluation of heart rate variability. Time domain. [w] *Clinical autonomic disorders*. [ed] Low P.A., Lippincott – Raven Publishers, New York, 1997, 297 – 307.
 - 21 Freeman R.: Noninvasive evaluation of heart rate variability. Time domain. [w] *Clinical autonomic disorders*. [ed] Low P.A., Lippincott – Raven Publishers, New York, 1997, 297 – 307.

- 22 Wieling W.: Non – invasive continuous recording of heart rate and blood pressure in the evaluation of neurocardiovascular control. [w] *Autonomic Failure*. [ed] Bannister R., Mathias C.J., Oxford University Press, Oxford 1992, 291 – 31.
- 23 Hartikainen JEK, Tahvanainen KUO, Kuusela TA.: Short – term measurement of heart rate variability. [w] *Clinical guide to cardiac autonomic tests*. [ed] Malik M., Kluwer Academic Publishers, London, 1998, 149 – 176.
- 24 Hirsch JA, Bishop B.: Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am. J. Physiol.*, 1981, 241, 620 – 629.
- 25 May O, Arildsen H, Moller M.: Parasympathetic function during deep breathing in the general population: relation to coronary risk factors and normal range. *J. Intern. Med.*, 1999, 245, 287 – 294.
- 26 Borst C, Weling W, Brederode F.: Mechanism of initial heart rate response to postural changes. *Am. J. Physiol.*, 1982, 243, 676 – 681.
- 27 Khurana RK, Nicolas EM.: Head – up tilt table test: how far and how long? *Clin. Auton. Res.*, 1996, 6, 335 – 341.
- 28 Cooke WH, Hoag JB, Crossman AA, Kuusala TA, Thakvainen KU, Eckberg DL.: Human responses to upright tilt a window on central autonomic integration. *J. Physiol.*, 1999, 517 (pt2), 617 – 628.
- 29 Coonan TJ, Hope CE.: Cardio – respiratory effects of change of body position. *Can. Anaesthes. Soc. J.*, 1983, 30, 424 – 437.
- 30 Macfarlane MT.: *Urologia*, 1997, 138-145.
- 31 Bar K. [red.].: *Podręcznik urologii – diagnostyka i leczenie*, 2004, 109-114.
- 32 Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ et al.: Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention *J Urol.* 1997; 481-487.
- 33 Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC et al.: The development of human prostatic

- hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132; 474-479.
- 34 Rohr HP, Bastsch G.: Human benign hyperplasia; a stromal disease; new perspectives by quantitative morphology. *Urology*. 1980;16; 625.
 - 35 Wang JM, Lee C, McVary KT, McKenna KE.: Requirement of innervation for maintenance of structural and functional integrity in the rat prostate. *J Urol* ,1991;145; 331A.
 - 36 McVary KT, Razzaq A, Lee C, Venegas MF, Rademaker A, McKenna KE.: Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system. *Biol.Reprod.*1994, 51, 99.
 - 37 McVary KT, Rademaker A, Granville LL, Gann P.: Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia .*J.Urol*. 2005, 174, 1327-1333.
 - 38 Lujan M, Ferreuelo A, Paez A, Moreno C, Berengues A.: Prostate apoptosis after doxazosin treatment in the spontaneous hypertensive rat model. *BJU*, 2004, 93(3), 410-14.
 - 39 Golomb E, Rosenzweig N, Elami R, Abramovici A.: Spontaneous hyperplasia of the ventral lobe of the prostatic in ageing genetically hypertensive rats. *J Androl*. 2000, 21, 58.
 - 40 Meigs JB, Mohr B, Barry MJ, Collins MM, McKinlay, JB.: Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy ageing men. *J Clin Epidemiol*, 2001, 54, 935.
 - 41 McVary KT, A. Razzaq, C. Lee et al.: Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system. *Biol Reprod* , 1994, 51, 99-107.

11. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka antropometryczna obu badanych grup. $p < 0.05$ – istotność statystyczna. NS – nie znamienne statystycznie.

Tabela 2. Wskaźniki jakości życia, objętość prostaty oraz PSA całkowite we wszystkich badanych grupach. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.

Tabela 3. Wskaźniki analizy widmowej zmienności rytmu serca w spoczynku i podczas DBT (testu głębokiego oddychania), nu- wartości znormalizowane. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.

Tabela 4. Wskaźniki analizy widmowej zmienności rytmu serca w spoczynku i po zmianie pozycji ciała - TUT. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.

Tabela 5. Wskaźniki E/I oznaczony w czasie DBT i 30/15 podczas zmiany pozycji ciała w badanych grupach. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.

Tabela 6. Współczynniki korelacji Pearsona.

12. Spis rycin

Ryc.1. Narządy płciowe męskie (*widok od przodu i strony bocznej*). Po stronie lewej schemat unerwienia wegetatywnego. Układ współczulny – *kolor zielony*. Układ przywspółczulny – *kolor fioletowy*.

Ryc.2. Budowa strefowa stercza – przekrój podłużny: P – pęcherz moczowy, BC – bliższy odcinek cewki moczowej, DC – dalszy odcinek cewki moczowej, PW – przewód wytryskowy, W – wznórek nasienny, MM – zwieracz przysterczowy, PN – pęcherzyki nasienne

Ryc. 3. Patogeneza LUTS.

Ryc. 4. Wpływ BPH na czynność dolnych dróg moczowych.

Ryc.5. Zmiany hemodynamiczne przy zmianie pozycji ciała.

Ryc. 6 Charakterystyka badanych grup.

Ryc. 7 Wskaźniki jakości życia, objętość prostaty oraz PSA całkowite we wszystkich badanych grupach. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.

Ryc. 8 Wskaźniki LF z analizy częstotliwościowej HRV w badanych grupach w spoczynku i podczas DBT. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.

Ryc. 9 Wskaźniki normalizowane LFnu z analizy częstotliwościowej HRV w badanych grupach w spoczynku i podczas DBT. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.

Ryc. 10 Wskaźniki HF z analizy częstotliwościowej HRV w badanych grupach w spoczynku i podczas DBT. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.

Ryc. 11 Wskaźniki normalizowane HFnu z analizy częstotliwościowej HRV w badanych grupach w spoczynku i podczas DBT. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.

Ryc. 12 Wskaźniki TP z analizy częstotliwościowej HRV w badanych grupach w spoczynku i podczas głębokiego oddychania DBT. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.

Ryc. 13 Procentowe zmiany wskaźników HRV w odpowiedzi na DBT w badanych grupach.

Ryc. 14 Wskaźniki LF z analizy częstotliwościowej HRV w badanych grupach w spoczynku i podczas TUT. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.

Ryc. 15 Wskaźniki normalizowane LFnu z analizy częstotliwościowej HRV w badanych grupach w spoczynku i podczas TUT. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.

Ryc. 16 Wskaźniki HF z analizy częstotliwościowej HRV w badanych grupach w spoczynku i podczas DBT. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.

Ryc. 17 Wskaźniki normalizowane HFnu z analizy częstotliwościowej HRV w badanych grupach w spoczynku i podczas TUT. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.

Ryc. 18 Wskaźniki TP z analizy częstotliwościowej HRV w badanych grupach w spoczynku i podczas głębokiego oddychania TUT. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.

Ryc. 19 Procentowe zmiany wskaźników HRV w odpowiedzi na TUT w badanych grupach.

Ryc. 20 Wskaźniki E/I i 30/15 w badanych grupach w spoczynku i podczas DBT. $p < 0.05$ – istotność statystyczna.

Ryc. 21 Wartości poziomu osoczowego adrenaliny i noradrenaliny u pacjentów i w grupie kontrolnej ** - znamienność statystyczna $p < 0.05$.