

"Medicina Internacia Revuo estas sendependa diskutejo de tutmondaj medicinistoj. Ĝi aperas dufoje jare. La redakcio rezervas al si rajton mallongigi aŭ korekti la manuskriptojn. Reproduktoj kaj tradukoj estas permesataj nur kun indiko de la fonto."

## *From the Editor*

*Beginning with the December issue of MIR our Editorial Committee decided to introduce the new system for submitting articles instead of the current direct submission of articles. That enables administration of the content and publication with the so called Open Journal System (OJS).*

*This free administration system was created thanks to the initiative of the "Public Knowledge Project", which effectively enables administration of the process of submission of articles, its editing for free distribution of published articles. The "Open Journal System" is designed for Open Access journals. This free solution is continually updated and, thanks to that, one can readily enable security of data in the system. In 2015 as a result of that over 32,000 scientific journals adopted this system. This satisfies both readers and authors. Automated form of metadata makes possible indexing in databases, which enables popularization of articles and their increased citation.*

*Information on article preparation—text, illustrations—that one can submit in the system can be found at <http://interrev.com/wpcontent/uploads/support/submir.pdf>*

*The system enables proposing of reviewers by the authors. Information about responses to editors can likewise be found in the guide cited above.*

*In all other cases decisions will be made by the board of editors of MIR. In 2018 we will carry on to accept submission of articles directly to the board of editors, but of course we prefer the new system. In our judgment, almost all scientific journals with "Impact Factor" enable submission of articles in various ways. Because we want to reach the IF, it is certain that the new submission protocol for articles has greater potential for acceptance by the JCR.*

*Professor Włodzimierz Opoka  
Editor-in-Chief*

*Doctor Christoph Klawe  
Vice-Editor-in-Chief*

*Professor Bożena Muszyńska  
Vice-Editor-in-Chief*

"Medicina Internacia Revuo estas sendependa diskutejo de tutmondaj medicinistoj. Ĝi aperas dufoje jare. La redakcio rezervas al si rajton mallongigi aŭ korekti la manuskriptojn. Reproduktoj kaj tradukoj estas permesataj nur kun indiko de la fonto."

## Redakciaj vortoj

*Komence de la decembra numero de MIR nia Redakta Komitato decidis enkonduki la novan sistemon de submetado de artikoloj anstataŭ ĝisnuna senpera sendado de artikoloj al ni. Ebligis tion la sistemo, kiu ebligas administradon de la enhavo kaj publikigaĵo nomita "Open Journal System" (OJS). Tiu ĉi senpaga administradsistemo estis kreita dank'al iniciato de "Public Knowledge Project", kiu ebligas efike administri la procezon de submetado de artikoloj kaj ilian recenzadon por senpage disvastigi publikigitajn artikolojn.*

*"Open Journal System" (Malferma Ĵurnala Sistemo) estas desegnita por uzado de ĵurnaloj, kiuj havas karakteron de malferma aliro, „Open Access". Tiu ĉi senpaga solvo estas senĉese aktualigita kaj dank'al tio oni povas ebligi konvenan sekurecon de datenoj en la sistemo. Laŭ datenoj en la jaro 2015 sekve pli ol 32 000 sciencaj ĵurnaloj decidis uzi tiun ĉi sistemon. Tio ebligas pliiĝon de kontentigo de la legantoj kaj aŭtoroj. Aŭtomata formado de metadatenoj ebligas indeksadon en la datenbazo, kiu ebligas pliiĝitan popularigon de artikoloj kaj pliiĝon de citaĵoj.*

*Informoj pri preparado de artikoloj, preparado de tekstoj, grafikaĵoj, kiujn oni povas submeti per la sistemo troviĝas je la adreso: <http://interrev.com/wpcontent/uploads/support/submir.pdf>*

*En la sistemo estas ebleco, ke aŭtoroj proponas recenzistojn. La informoj pri ebleco de respondado al recenzistoj estas troveblaj je la paĝo:*

*<http://interrev.com/wp-content/uploads/support/submir.pdf>*

*En ĉiuj aliaj kazoj decidus la estraro de la Redakta Komitato de MIR. En la jaro 2018 ni ankoraŭ donos eblecon submeti artikolojn sendante senpere al ni. Sed kompreneble ni preferas la novan sistemon. Laŭ nia scio, preskaŭ ĉiuj sciencaj revuoj havantaj „Impact factor" posedas eblecon submeti artikolojn per diversaj sistemoj. Pro tio, ke ni tre volas atingi la faktoron IF estas certe, ke havante la novan submetadsistemon de artikoloj oni havas pli da eblecoj esti akceptitaj al la internacia "Journal Citation Reports (JCR)".*

*Profesoro Włodzimierz Opoka  
Ĉefredaktoro*

*Doktoro Christoph Klawe  
Vic-Cefredaktoro*

*Profesorino Bożena Muszyńska  
Vic-Cefredaktoro*

Medicina Internacia Revuo editorial office:

Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical College, Jagiellonian University in Kraków, Medyczna 9 Str.,  
30-688 Kraków, Poland

e-mail:

[office@interrev.com](mailto:office@interrev.com)

Publishers:

Jagiellonian University in Kraków,  
Faculty of Pharmacy  
Medyczna 9 St.  
30-688 Kraków, Poland

ZOZ Ośrodek UMEA SHINODA-KURACEJO  
os. Alberytyńskie 1-2  
31-851 Kraków, Poland

e-mail:

[wopoka@interrev.com](mailto:wopoka@interrev.com)

[umea@interia.pl](mailto:umea@interia.pl),

<http://umeaopoka.republika.pl>

Our readers can find us on our webpage: [www.interrev.com](http://www.interrev.com)

Declaration of the primary version can be found at [www.interrev.com](http://www.interrev.com), or in the printed version

## EDITORIAL BOARD

### Editor-in-chief

- Professor Włodzimierz Opoka Poland

- Professor Jacek Sapa Poland

### Vice-editor-in-chief

- Professor Bożena Muszyńska Poland
- Doctor Christoph Klawe Germany

- Professor Jolanta Pytko – Polonczyk Poland
- Professor Bodnár Károly Hungary

### Operating Editors

- Doctor Keyhan Sayadpour Zanjani Iran
- Doctor Massimo Tusconi Italy
- Professor Ihor Halajchuk Ukraine

- Doctor Barbara Jasiewicz Poland
- Doctor Andrzej Moniczewski Poland
- Doctor Małgorzata Frankowska Poland
- Doctor Anna Sadakierska-Chudy Poland
- Doctor Imre Ferenczy Hungary
- Doctor Jadwiga Kuciel-Lewandowska Poland

### Executive Editors

- Professor Stanisław Majewski Poland
- Professor E. James Lieberman USA
- Professor Eva Bojaghijeva Bulgaria
- Professor Andrzej Kierzek Poland
- Professor Maciej Tęsiorowski Poland
- Professor Ewa Poleszak Poland
- Professor Dariusz Adamek Poland
- Associate Professor Małgorzata Paprocka-Borowicz Poland

### Technical Editor

- Doctor Jacek Rojowski Poland
- Doctor Joanna Piotrowska Poland
- Doctor Agata Kryczyk Poland

### Type setting, Page makeup

- Doctor Jacek Rojowski Poland
- Jan Lazur Poland
- MS. Anna Krzywdą Poland

## THE ROLE OF ADENOSINE A<sub>2A</sub> RECEPTORS IN ANTIDEPRESSANT ACTIVITY IN AN EXPERIMENTAL ANIMAL MODEL OF DEPRESSION

<sup>1</sup>DZIUBINA Anna, <sup>1</sup>ZYGMUNT Małgorzata, <sup>1</sup>FILIPEK Barbara, <sup>1</sup>SŁĄT Kinga, <sup>1</sup>BRYŁA Adrian, <sup>2</sup>LIBROWSKI Tadeusz, <sup>2</sup>GDULA-ARGASIŃSKA Joanna

- <sup>1</sup> Department of Pharmacodynamics, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University, Medical College, Medyczna 9, 30-688 Cracow, Poland
- <sup>2</sup> Department of Radioligands, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University, Medical College, Medyczna 9, 30-688 Cracow, Poland

### Abstract

*Intensive studies on the role of adenosine A<sub>2A</sub> receptors in Parkinson's disease have been carried out for many years. These studies have indicated that the antagonists of these receptors not only alleviate motor deficits but also exhibit neuroprotective effects in various animal models. Little is known about the role of these receptors in ailments accompanying Parkinson's disease, such as depression and anxiety. This paper provides a summary of existing research on the role of A<sub>2A</sub> receptors in comorbid depression in Parkinson's disease.*

### Keywords:

**Parkinson's disease, adenosine, depression, A<sub>2A</sub> receptor, antidepressant activity**

### Corresponding author:

**Małgorzata Zygmunt; gogol67@interia.pl**

### Introduction

Currently, intensive research is focused on the importance of adenosine A<sub>2A</sub> receptors in different psychiatric disorders, such as Parkinson's disease (PD), Alzheimer's disease (AD), schizophrenia, anxiety and depression [1,2,3]. This applies both to depression as an independent disease entity as well as that accompanying PD. A large body of research has highlighted the implication of A<sub>2A</sub> receptors in PD. It was shown that adenosine A<sub>2A</sub> receptor antagonists ameliorated motor dysfunction and exhibited neuroprotective effect in animal models of PD and might also improve cognition [4]. They represent a new promising group of drugs for PD [5]. This paper provides a summary and review of current knowledge concerning the role of adenosine A<sub>2A</sub> receptors in depression and the mechanisms of action of antidepressant drugs. Particular attention was paid to the role of these receptors in depression coexisting with PD.

### Adenosine receptors

Adenosine acts as a neuromodulator in the central nervous system (CNS). Adenosine receptor (AR) family belongs to the large superfamily of G protein-coupled receptors, which activate several different effector systems. Four types of

receptors are currently known, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>2B</sub> and A<sub>3</sub>. The division of the adenosine receptor subtype is based on their pharmacology and signal transduction mechanisms [6]. The division of the A<sub>2</sub> receptor into subtype A<sub>2A</sub> and A<sub>2B</sub> receptors is associated, respectively, with a high and low affinity of these receptors for adenylate cyclase, the location and the differences in the pharmacological characteristics. Activation of A<sub>1</sub> and A<sub>3</sub> receptors results in the inhibition of cAMP formation, while A<sub>2A</sub> and A<sub>2B</sub> receptors are positively coupled to adenylyl cyclase. In addition, A<sub>1</sub> and A<sub>3</sub> receptor activation results in the formation of inositol 1,4,5 trisphosphate (IP<sub>3</sub>) and diacylglycerol (DAG). A<sub>1</sub> receptors are widely distributed in the CNS and in peripheral tissues. Their high density is observed in the cortex, limbic areas, basal ganglia, cerebellum, midbrain, brainstem, spinal cord. A<sub>2B</sub> receptors are present on the brain neurons and require high concentration of endogenous adenosine for stimulation. The A<sub>3</sub> receptors are widespread in peripheral organs [7], and their density is low in the brain.

### Adenosine and depression

As shown by experimental studies, there is a link between adenosine and depression, but it is not fully understood. Berck showed that there

was a relationship between the function of adenosine A2A receptor in platelets in patients and major depression [8]. Additionally, serum adenosine deaminase activity was decreased in patients with major depression and an inverse relationship between the enzyme activity and the severity of depression was observed.

### Depressant or antidepressant effect of adenosine ?

Currently, it is not known exactly whether adenosine exerts a depressant or anti-depressant effect. This is definitely dependent on the receptor and its localization. Adenosine itself and its analogues increase the immobility in the forced swimming test in mice (FST) [9], which indicates their depression-like activity. These effects are reversed by classical antidepressants, such as nortriptyline, desipramine or chlorimipramina.

In contrast, other studies suggested antidepressant-like effect of adenosine and selective A1 and A2 adenosine receptor agonists in two predictive animal models of antidepressant action of drugs in the FST and the tail suspension test (TST). The involvement of adenosine A1 and A2A receptors in the antidepressant-like effect of adenosine was indicated. Pretreatment of mice with caffeine (a non-selective adenosine receptor antagonist), DPCPX (a selective A1 receptor antagonist) and ZM241385 (a selective A2A receptor antagonist) inhibited the decrease in the immobility time caused by adenosine in the FST [10]. In addition, there is evidence showing the participation of the opioid systems, likely dependent on the activation of  $\mu$  - and  $\delta$  receptors or the inhibition of  $\kappa$  receptors [11]. It has been suggested the NO-cGMP pathway is involved in this mechanisms [12].

### The effect of antidepressants on the level of adenosine

There is much evidence that adenosine is involved in the mechanism of the antidepressant drug action. Some tricyclic antidepressants are potent inhibitors of cellular uptake of adenosine and may raise the levels of endogenous adenosine. Adenosine is responsible for the inhibitory effect of some antidepressant drugs on glutamate and aspartate release in the prefrontal cortex [13]. As shown in that paper, the effect of amitriptyline and citalopram was attenuated by the administration of the adenosine A1/A2A receptor antagonist, caffeine or by local infusion of the adenosine

A1 receptor antagonist, 8-cyclopentyltheophylline (CPT).

### Depression in parkinson's disease

Depression accompanies many neurological diseases, such as AD, PD, stroke, multiple sclerosis. Depression is one of the primary non-motor symptoms of PD and it is present at all stages in patients with PD. It occurs in early and late stages of this disease [14,15]. Depression is manifested by such symptoms as fatigue, apathy, lack of motivation, psychomotor retardation, sleep disorders and appetite disturbances. The clinical picture of depression associated with PD is characterized by a depressed mood and psychomotor drive, a sense of helplessness, dysphoria, irritability, pessimism, and suicidal thoughts. Less common are, conviction about their own guilt, self-blame and suicidal attempts. Symptoms of depression as an independent disease and co-existing with PD do not differ significantly but there are some subtle differences. Many of the symptoms of both disorders overlap and that is why they are often misinterpreted. For example, bradykinesia, depletion of facial expressions and gestures, monotonous speech can be misinterpreted as symptoms of depression. On the other hand, a reduction in psychomotor drive, eating and sleep disorders, , fatigue (typical features of depression) may be regarded as symptoms of PD [16]. It is not known whether depression in PD is only a psychological reaction to the diagnosis of disease or is a consequence of ongoing neurodegeneration . It is likely that it is caused by a combination of these mechanisms. Depression may precede the diagnosis of PD [16]. Significant deterioration of motor and cognitive functions decrease the quality of life and may contribute to the onset of a depressive episode [17,18]. The symptoms of depression in PD are underlain by dysregulation of dopaminergic, noradrenergic and serotonergic systems in different regions of the brain associated with depression, particularly in the limbic system and the basal ganglia, such as ventral striatum. The ventral striatum is associated with the limbic structures (the amygdala, hippocampus, midline thalamus, and certain regions of the prefrontal cortex) and motor system and it is strongly innervated by mesolimbic dopamine neurons arising from the ventral tegmental area (VTA) [19]. It is also interesting that a partial lesion of the dopaminergic terminals in the ventral striatum may induce

depressive-like symptoms in rats, without any motor disturbances [20].

Damage to dopamine neurons in the nigrostriatal pathway is the basis of an ongoing neurodegenerative process but other mechanisms include partially damaged dopamine neural routes, such as mesolimbic and mesocortical pathways. The emergence of depression in PD may be related to dopaminergic dysfunction. Wu reported that dopamine availability was reduced in the striatum in patients with major depression without PD. Decrease in the number of dopamine neurons in the VTA [21], and in dopaminergic transporter availability in the striatum [22] were observed in PD patients with depression, too [23]. The impaired striatal dopaminergic function in PD was independently related to depressive symptoms and these effect was observed in unmedicated patients [24]. In those patients higher depression scores were associated with a lower striatal 18F-fluorodopa uptake. Depressive symptoms in PD are likely to be associated with changes in serotonin (5-HT – 5-hydroxytryptamine) neurotransmission in the CNS. It has been suggested that vulnerability to depression in PD may be the result of a combination of abnormal 5-HT function and altered network activity in the basal ganglia circuits. Abnormal activity in the basal ganglia in the brain of PD patients would disrupt 5-HT functioning in the cortical and limbic regions through anatomical connections with the midbrain raphe 5-HT neurons. This is reflected by the decreased 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) levels, a 5-HT metabolite, in the cerebral spinal fluid [25]. Likewise, a higher serotonin transporter (5-HTT) binding in the raphe nuclei and limbic structures possibly reflects lower extracellular serotonin levels [26].

Furthermore, a cholinergic system dysfunction was observed, as evidenced by a reduction in the number of acetylcholine (ACh) receptors in the cingulate cortex and frontoparieto-occipital lobe, and a decreased activity of cortical acetylcholinesterase. Recent studies using magnetic resonance imaging (MRI) and PET techniques also confirmed changes in many brain structures associated with depression in PD [27,28]. Stress (dysfunction of the HPA axis) affects not only on the nigrostriatal pathways but also the mesolimbic and mesocortical pathways and thereby contributes to the severity of neurodegeneration [29]. Stress can cause changes in the brain regions directly associated with depression, such as the

hippocampus, prefrontal cortex, amygdala where A2A adenosine receptors are located. It has been observed that elevated levels of cortisol in PD patients may be reduced by levodopa administration [30]. As follows from the above data, depression development in PD is the result of complex disorders of neurotransmission in the CNS.

### Therapy of depression in Parkinson's disease

It has been shown that some of the above-mentioned drugs used for the treatment of PD symptoms may also exhibit antidepressant activity. Some of them, like selegiline, amantadine, and pramipexole also show antidepressant activity [31]. Dopamine D2 agonists are an alternative to antidepressant drugs to treat depressive symptoms in PD without adding the risk of adverse events of antidepressants [32]. If the implementation of the above treatment does not bring alleviation in depressive disorder, it is required to apply antidepressants. Research on the efficacy and safety of antidepressants available in PD is incomplete. The selection is based on achieving potentially high benefits in relation to the lowest possible side effects. It should be noted that patients suffering from PD are particularly susceptible to the side effects of antidepressants.

First, it is recommended to use the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) citalopram, fluvoxamine and sertraline [33]. These drugs are considered to be effective and well tolerated by patients. They significantly reduce the severity of depressive symptoms in PD without compromising the motor skills but are not always effective in treating depression in PD. On the other hand, there is a risk of side effects. During treatment with fluoxetine extrapyramidal symptoms may appear while taking paroxetine carries the risk of cognitive impairment. In addition, co-administration of SSRIs with selegiline increases the risk of serotonin syndrome [34].

Other useful antidepressants belong to the group of mixed serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (milnacipram, venlafaxine), and inhibitors of noradrenaline and dopamine reuptake (maprotiline, trimipramine, bupropion). Drugs with the receptor mechanism of action, such, mianserin, mirtazapine or moclobemide and reversible inhibitors of monoamine oxidase type A, inhibiting serotonin and noradrenaline deamination may be used simultaneously. However, no adequate studies evaluating the

efficacy, side effects and interactions of these drugs in treating depression in PD patients have been carried out. While the combination of dopamine agonists and SSRIs seems to be a safe course of action, it is not recommended to concomitantly use selegiline and moclobemide. In patients with depression in PD with predominant anxiety and insomnia, antidepressants with anxiolytic and sedative effects, paroxetine, mianserin, mirtazapine and tianeptine are preferred.

Tricyclic antidepressants such as, imipramine, nortriptyline [35], desipramine amitriptyline are another group of drugs used in depression accompanying PD. They belong to highly efficient drugs in the treatment of depression. However, due to delayed onset of action of various therapeutic and side effects, especially dangerous in elderly people, their use in PD is limited. Cholinergic component of these drugs is responsible for the appearance of sedation, tremor and downs during therapy. They may also cause cognitive disorders, including attention, concentration and memory deficits, and at the same time they may increase orthostatic hypotension.

The modern therapy of depression still has a limited number of effective and safe drugs. Considering the complex mechanism of action and difficulties related to treatment with antidepressant drugs, new therapeutics are searched for, taking into account a variety of chemical structures and affinities for dopaminergic, serotonergic, glutamatergic and adenosine receptors.

### **The importance of adenosine A2A receptors for development of depression**

It has been proposed that adenosine A2A receptors may be involved in the pathomechanisms of depression and depressive – like behavior in animals. What is the relationship between adenosine A2A receptors and depression? So far, the answer to this question has not been found. The role adenosine A2A receptor in depression is not fully elucidated [36]. Likely, location of these receptors in the CNS may determine their involvement in the mechanisms of depression.

### **Pre – and postsynaptic adenosine A2A receptor, the role in neurotransmission in the CNS**

Adenosine A2A receptors are mainly located in the dorsal and ventral striatum in both humans, rodents and monkeys [37]. The ventral

striatum is strongly innervated by dopaminergic fibers from the VTA (A10 cell group), known as the mesolimbic dopamine (DA) system, and has the highest density of serotonergic inputs in the striatum [19]. Perhaps adenosine A2A receptors located in those parts of the striatum mediate antidepressant effects. Within the striatum they are located predominantly post-synaptically on GABA(gamma aminobutyric acid)-ergic striatopallidal neurons. Striatal A2A receptors are richly expressed in a subpopulation of medium-sized spiny (MSNs) GABAergic neurons in the “indirect” striatal output pathway [38] where they co-localize with D2 receptors [39]. These findings indicated that A2A receptors might modulate GABAergic signaling within the rat striatum. In vivo studies have shown that A2A receptor stimulation increases GABA release whereas their blockade decreases GABA release in the striatum and globus pallidus GP [40]. Participation of A2A receptor in the regulation of the activity of GABAergic neurons is relevant in the therapy of PD. Striatal A2A receptors may interact synergistically with metabotropic glutamate 5 receptors (mGlu5) and cannabinoid receptors (CB1) [41]. Additionally, they may interact antagonistically with dopamine D2 receptors (D2Rs) [42] opposing the N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA) function. Co-localization of A2A and D2 receptors on the striopallidal GABAergic neurons is the basis for negative interaction between adenosine and DA. As a result of these interactions, the adenosine A2A receptor blockade increases dopaminergic transmission. It has been used in many studies focused on the treatment of PD. These receptors are concentrated in the areas where the dopaminergic innervation dominates but were not identified on the dopaminergic neurons. Adenosine A2A antagonists had no effect on the basal dopamine (DA) level, but enhanced L-DOPA–induced elevations in extracellular DA levels in the striatum [43]. This is an evidence that A2A receptors and their antagonists only indirectly regulate DA release in the striatum. In addition, A2A receptors are present on cholinergic interneurons in the striatum where they modulate Ach release [44]. Outside of the striatum, A2A receptors are also expressed on neurons in the hippocampus and the cortex Rosin et al., 1998). In those structures, they have presynaptic location and may control the release of many neurotransmitters, like glutamate (Glu), noradrenaline (NA), ACh and



GABA. A2A receptors may modulate Glu release with opposing effects at different sites, such as striatopallidal neurons and Glu-ergic terminals, and glia transporters.

In summary, A2A receptors, depending on the localization, modulate (potentiate or inhibit) the release of many neurotransmitters in the CNS. This suggests that stimulation or blockade respectively, of these receptors could directly or indirectly affect the abnormal neurotransmission in depression. However, this problem requires a thorough examination.

### **Evidence for the participation of A2A receptors in the antidepressant-like mechanisms**

A2A receptors are involved in the regulation of animal behavior such as anxiety, catalepsy, depression-like behavior [3]. The activation of these receptors induces catalepsy and has anxiolytic activity. On the other hand, mice lacking this receptor are aggressive, have reduced sensitivity to pain, elevated blood pressure and increased platelet aggregation [45]. Chronic stress may be not only a cause of depression but also may alter the expression of A2A receptor in the CNS [46]. Unpredictable chronic mild stress (UCMS) promoted an up-regulation of A2A adenosine receptors in the striatum and induced depressive-like behavior. The chronic-restraint stress (CRS) had no effect on the striatal A2A adenosine receptors. Moreover, chronic unpredictable stress decreased dopamine levels in the striatum, nucleus accumbens, and frontal cortex [47].

In an attempt to explain the participation of A2A receptors in the mechanisms of depression, attention is paid to the role of A1/A2A receptors in the modulation of 5-HT release in the hippocampus [48] and reversing morphological, behavioral and electrophysiological effects of sub-chronic stress or maternal separation stress (early life stress model) by A2A antagonist in CNS [49]. The results of those studies clearly indicate the role of A2A receptor not only in the stress associated – impairments but in restoring the normal function of the HPA axis. Moreover, involvement of adenosine in the control of the release of CRH, cortisol and corticosterone, and hippocampal glucocorticoid receptor expression supports the participation of A2A receptors in the control of the HPA axis [49]. Thus, it may be one of possible mechanisms of antidepressant action of the compounds with affinity for A2A receptors.

Another important argument in favor of the participation of A2A receptors in the effects of antidepressants is related to newly discovered interactions of brain derived neurotrophic factor (BDNF) and its TrkB receptors with A2A receptors. BDNF plays critical roles in the CNS, being implicated in trophic functions, neurotransmission and synaptic plasticity. In accordance with the neurotrophic hypothesis of depression, the level of BDNF is lowered in patients with depression. Clinical studies showed the reduced serum BDNF level while post mortem research revealed its increased level in the hippocampus in patients treated with antidepressants [50]. Also studies in animal models of depression showed the reduced expression of mRNA coding for BDNF and TrkB receptor in the hippocampus and cerebral cortex. BDNF produces antidepressant effects in behavioral models of depression, too [51].

It is postulated that A2A receptors play a pivotal role in regulating the function of BDNF and maintaining the appropriate level. The cross-talk between adenosine A2A and TrkB receptors has been carefully investigated in the CNS. Adenosine A2A receptors are colocalized with TrkB receptors in many brain regions, particularly in the cortex and hippocampus where their interaction with adenosine A2A receptors has been recently reported. It has been suggested that A2A receptor stimulation up-regulates BDNF expression [52]. So far, the importance of this interaction was evidenced in normal control and in Huntington's disease [53]. It is likely too that the activation of A2A receptor modulates BDNF production in rat primary cortical neurons. CGS 21680 (4-[2-[[6-amino-9-(N-ethyl-β-D-ribofuranuronamidoyl)-9H-purin-2-yl]amino]ethyl]-benzene propanoic acid), an adenosine A2A receptor agonist, induced BDNF expression and release [54]. Since A2A receptor stimulation increases the level of BDNF [10], it is possible to speculate that these receptors and adenosine are involved in the antidepressant effect. These interactions seem to be also relevant to Parkinson's disease, in particular for glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) therapy. However, earlier studies investigating the cross-talk between A2A receptor antagonists and neurotrophic factor did not confirm its impact on antidepressant activity. ZM 241385-induced blockade of A2A receptor or A2A receptor knockout (KO) is accompanied by decreased levels of BDNF. No changes were observed in the level of TrkB receptor in the



hippocampus [55]. A2A KO mice showed the reduced BDNF levels in the hippocampus and striatum, but not in the cerebral cortex suggesting that A2A receptor may not be involved in BDNF expression in the cerebral cortex [55]. These data are ambiguous and contrary to the generally accepted role of BDNF in depression and require additional testing.

### Adenosine A2A receptor antagonists – novel therapeutic strategies in PD

Taking into account the coexistence of depression and PD, new, more efficient and safe medications which cause far fewer side effects and do not interacting with other drugs, are constantly searched for. Recently, much attention has been paid to adenosine A2A receptor antagonists. They represent a new class of non-dopaminergic antiparkinsonian therapy. At present, intensively studied compounds belong to two different groups, the xanthine – or non-xanthine based derivatives [56]. It is believed that the beneficial effects of adenosine A2A receptor antagonists in reducing the symptoms typical of PD, are a result of normalization of DA deficit in neural pathways [5]. Confirmation of this hypothesis is provided by data on GABA release and GAD 67 level, as an indicator of neuronal activity of GABAergic neurons in the basal ganglia [57]. Currently, some of the tested compounds are in clinical trials. These are SCH – 420814 (Privadenant; 2-(furan-2-yl)-7-[2-[4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl] piperazin-1-yl]ethyl]-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]-pyrimidin-5-amine), BHB014 (Biogen; V2006; 3-(4-amino-3-methylbenzyl)-7-(2-furyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5 - d ]pyrimidine-5-amine), KW-6002 (Istradefylline; 8-[(1E)-2-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethenyl)-1,3-diethyl-3,7-dihydro-7-methyl-1H-purine-2,6-dione] [5].

An important argument in favor of this new form of therapy in PD comes from demonstration of its positive effect in movement disorders. Adenosine A2A antagonists reversed the cataleptic effects of haloperidol [58]. These drugs lessened motor deficits in animal models of PD (after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine; MPTP or 6-hydroxydopamine; 6-OHDA), potentiating L-DOPA-induced rotation in 6-OHDA-lesioned rats without inducing dyskinesia [59-63], reduced muscle stiffness caused by haloperidol or reserpine administration, and intensified the effects of L-DOPA in bearing stiffness induced by haloperidol. A2A antagonists may be effective

not only as monotherapy but also in combination with L-DOPA or dopamine agonist therapy. Some of these compounds suppressed tacrine-induced tremors [64]. Additionally, the A2A antagonists might have some neuroprotective effects. It is believed that a different mechanism of action is involved in this neuroprotective effect which is not related to improvement in motor deficits. It probably involves other adenosine receptor populations, for example, presynaptic A2A receptors regulating glutamate release or receptors present on glia cells [1]. Both the antiparkinsonian and neuroprotective effects are important for the use of these compounds in the treatment of PD.

### Adenosine A2A antagonists in animal models of depression

Over 10 years ago, Sarges et al., suggested antidepressant properties of the most potent and A1 or A2 selective non-xanthine adenosine antagonists [65]. At the moment, there is still little research concerning the role of A2A receptor in depression. According to recent research, some of the selective adenosine A2A antagonists exhibit antidepressant – like activity in animal models, with high predictive validity. Promising results were obtained for the following compounds, SCH – 58261, ZM – 241385 (4-(2-[7-amino-2-(2-furyl)[1,2,4]triazolo[2,3-a][1,3,5]triazin-5-ylamino]ethyl)phenol), KW-6002 [36,66], SCH – 412348 ([7-[2-[4-2,4-difluorophenyl]-1-piperazinyl]ethyl]-2-(2-furanyl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-5-amine) and preladenant (SCH – 420814) [67]. These compounds reduced the immobility time in the tail suspension test and in the forced swimming test in mice (putatively involving cortex). This was confirmed by studies conducted in A2A receptor KO mice [36]. It is suggested that D2 receptors and dopamine transmission in the frontal cortex and nucleus accumbens are involved in the anti-immobility effect elicited by some A2A adenosine antagonist [36]. This is supported by the fact that some antidepressant drugs increased extracellular dopamine level in the prefrontal cortex and indirectly affected the release of DA in the striatum [43, 68]. According to this, SCH 58261 and MSX-3 (adenosine A2A antagonists) reversed the effects of haloperidol on immobility in the forced swimming test and on effort-related choice in rat, respectively [36]. While istradefylline itself induced antidepressant-like effect in LH rats [69], MSX-3 alone was devoid of effects on effort-related behavior.

In addition, D2 receptor agonist, pramipexole, alleviated symptoms of depression [70]. The mechanism by which A2A receptor antagonists act as antidepressants probably involves the interaction with D2 receptors in the frontal cortex and/or in the striatum. A2A receptors stimulate adenylyl-cyclase and activate the cyclic adenosine monophosphate (cAMP) signaling pathway. The activation of D2 receptor inhibits the effects of A2A receptor stimulation on adenylyl cyclase. This antagonistic A2A–D2 receptor interaction may also involve the formation of A2A–D2 heterodimers, which modulates neuronal excitability and neurotransmitter release. However, recent findings do not unambiguously confirm the participation of D2 receptors or adrenergic, serotonergic neurotransmission in the mechanism of antidepressant-like activity of istradefylline [66,70].

Mechanisms of action of antidepressants are associated with the regulation of the HPA axis. Consequently, the effect of istradefylline on the stress axis was also investigated. As that research showed, antidepressant-like effects of low doses of istradefylline were suppressed by the combined administration with corticosterone, without influencing motor activity [66]. Acute or chronic oral administration of istradefylline ameliorated the depressive behavior of rats in the predictive learned helplessness (LH) model to a degree comparable to chronic treatment with antidepressant drugs [70]. It is difficult to determine which structures within the brain are responsible for the antidepressant effects of A2A receptor antagonists, since the local injection of the A2A agonist CGS 2168 to the nucleus accumbens, caudate – putamen or the paraventricular nucleus of the hypothalamus reversed the effect of istradefylline in this model. Caffeine, a nonselective A1 and A2A antagonist, in low doses has a stimulating effect on mood. It simultaneously increased NA turnover and caused down-regulation of beta receptors in the brain and at low, acute doses enhanced locomotor activity of the animals [36]. Despite such property, its antidepressant action and its effects in the forced swim test should not be attributed to that ability and are deemed to be false positive. Therefore, the suggestion arises that selective A2A receptor antagonists could also have non-specific effects in the screening assays. Thus, it seems necessary to distinguish the escape directed behavior from a nonspecific locomotor stimulant effect elicited by selective adenosine A2A antagonists. It was

also demonstrated that a long-term exposure to caffeine, a non-selective adenosine antagonist, exerted an antidepressant activity in the chronic unpredictable stress model. Caffeine reversed the depressive-like behaviors, like decreased sucrose consumption and increased immobility in the forced swimming test. It was accompanied by increased hippocampal dopamine and serotonin levels [71].

## Conclusions

The mechanism of antidepressant action of the compounds with affinity for A2A receptors has not been fully elucidated. Most likely, it is related to the location of these receptors or to the A2A receptor interactions with other receptors and their participation in the modulation of neurotransmission in the CNS. Perhaps there are other molecular mechanisms not yet thoroughly known. Adenosine A2A antagonists are a new group of drugs that not only can be effective in the treatment of PD but probably in coexisting depression in PD. However, it may take a lot of time before they can be applied in practice, because such complex therapy still requires extensive research. In addition, the side effects of such therapy should be carefully examined in animal models of depression.

## Resumo

Intensivaj studoj pri la rolo de adenzinaj A2A-receptoroj en Parkinson-malsano estis ekzamenitaj dum multaj jaroj. Ĉi tiuj studoj indikis, ke la antagonistoj de ĉi tiuj receptoroj ne nur malfortigas movefikon, sed ankaŭ montras neŭroprotektivajn efektojn en diversaj bestaj modeloj. Malmulton oni scias pri la rolo de ĉi tiuj receptoroj en malsanoj, kiuj akompanas la Parkinson-malsanon, kiel ekzemple depresio kaj angoro. En ĉi tiu artikolo oni provizas resumon de ekzistantaj esploradoj pri la rolo de A2A-receptoroj en kunekzistanta depresio en Parkinson-malsano.

## References

1. Chen, J-F, Sonsalla, P.K., Pedata, F., Melani, A., Domenici, M.R., Popoli, P.; *Prog Neurobiol*, 2007, 83, 310–331.
2. Pytka, K., Zygmunt, M., Filipek, B.; *Postepy Hig Med Dosw*, 2013, 67, 700–708.
3. Shen, H-Y, Chen, J-F; *Current Neuropharmacol*, 2009, 7, 195–206.
4. Kadowaki, H.T., Kobayashi, M., Mori, A., Jenner, P., Kanda, T.; *Psychopharmacol*, 2013, 230, 345–352.

5. Pinna, A.; *Exp Opin Investig Drugs*, 2009, 18,1619-1631.
6. Fredholm, B.B., Ijzerman, A.P., Jacobson, K.A., Linden, J., Müller, Ce.; *Pharmacol Rev*, 2011, 63, 1-33.
7. Dixon, A.K., Gubitz, A.K., Sirinathsinghi, D.J., Richardson, P.J., Freeman, T.C.; *Br J Pharmacol*, 1996, 118(6), 1461-1468.
8. Berck, M., Plein, H., Ferreira, D., Jersky, B.; *Eur. Neuropsychopharmacology* 2001, 11, 183-186.
9. Porsolt, R.D., Le Pchon, M., Jalfre, M.; *Nature*, 1978, 266, 730-732.
10. Kaster, M.P., Rosa, A.O., Rosso, M.M., Goulart, E.C., Santos, A.R., Rodrigues, A.L.; *Neurosci Lett*, 2004, 355, 21-24.
11. Kaster, M.P., Budni, J., Santos, A.R., Rodrigues, A.L.; *Eur J Pharmacol*, 2007, 576, 91-98.
12. Kaster, M.P., Rosa, A.O., Santos, A., Rodrigues, A.L.; *Int J Neuropsychopharmacol*, 2005, 8, 601-606.
13. Gołembowska, K., Dziubina, A.; *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2001, 363, 663-670.
14. Pellicano, C., Wu, K., Loane, C., Turkheimer, F.E., Molly, S., Brooks, D.J.; *Neuropsychiat Dis Treat*, 2007, 3, 145-151.
15. Palhagen, S.E., Carlsson, M., Curman, E., Walinde, J., Granerus, A.K.; *Acta Neurol Scand*, 2008,117, 295-304.
16. Lieberman, A.; *Acta Neurol Scand*, 2006, 113, 1-8.
17. Kuopio, A.M., Marttila, R.J., Toivonen, M., Rinne, U.K.; *Mov Disord*, 2000, 15, 216-223.
18. Riedel, O., Klotsche, J., Spottke, A., Deuschl, G., Förstl, H., Henn, F.; *J Neurol*, 2010, 257, 1073-1082.
19. Groenewegen, H.J.; *CNS Spectr*, 2007, 12, 887-892.
20. Kuter, K., Kolasiewicz, W., Gołembowska, K., Dziubina, A., Schulze, G., Berghauzen, K.; *Pharmacol Rep*, 2011, 63,1383-1392.
21. Brown, A.S., Gershon, S.; *J Neural Transm Gen Sect*, 1993, 1, 75-109.
22. Hesse, S., Meyer, P.M., Strecker, K., Bartel, H., Wegner, F., Oehlwein, C.; *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36, 428-435.
23. Remy, P., M. Doder, A. Lees, N. Turjanski, And D. Brooks.; 2005, 128, 1314-1322.
24. Joutsa, J., Rinne, J.O., Eskola, O., Kaasinen, V.; *J Parkinsons Dis*, 2013, 3, 325-329.
25. Mayeux, R., Stern, Y., Cote, L., Williams, J.B.; *Neurology*, 1984, 34, 642-646.
26. Pollitis, M., Wu, K., Loane, C., Turkheimer, F.E., Molly, S., Brooks, D.J.; *Neurology*, 2010, 75, 1920-27.
27. Kostić, V.S., Agosta, F., Galantucci, S., Spica, V., Jecmenica-Lukic, M.; *Neurology*, 2010, 75, 857-863.
28. Chagas, M.H.N., Linares, I.M.P., Garcia, G.J., Hallak, J.E.C., Tumas, V., Crippa, J.A.S.; *Int Psychogeriatr*, 2013, 2,1-9.
29. Hemmerle, A.M., Herman, J.P., Seroogy, K.B.; *Exp Neurol*, 2012, 233, 79-86.
30. Müller, T., Welnic, J., Muhlack, S.; *J Neural Transm*, 2007, 114, 347-350.
31. Huber, T.; *Pharmacopsychiatry*, 1999, 32, 47-55.
32. Leentjens, A.F.; *Drugs*, 2011, 71, 273-286.
33. Leentjens, A.F., Vreeling, F.W., Luijckx, G.J., Verhy, F.R.; *Int J Geriatr Psychiatry*, 2003, 18, 552-554.
34. Ceravolo, R., Nuti, A., Piccinni, A., Dell'agnello, G., Bellini, G., Gambaccini, G.; *Neurology*, 2000, 55, 1216-1218.
35. Andersen, J., Aabro, V., Gulmann, N., Hjelmsted, A., Pedersen, H.E.; *Acta. Neurol. Scand.* 1980, 62, 210-219.
36. El Yacoub, M., Costentin, J., Vaugeois, J.M.; *Neurology*, 2003, 61, 82-87.
37. Bogenpohl, J.W., Ritter, S. L., Hall, R.A., Smith. Y.; *J Comp Neurol*, 2012, 520, 570-589.
38. Rosin, D.L., Robeva, A., Woodard, R.L., Guyenet, P.G., Linden, J.; *J Comp Neurol*, 1998, 401, 163-186.
39. Fink, J.S., Weaver, D.R., Rivkees, S.A., Peterfreund, R.A., Pollack, A.E. Adler, E.M.; *Mol Brain Res*, 1992, 14, 186-195.
40. Xu, K., Bastia, E., Schwarzschild, M.; *Pharmacol Ther*, 2005, 105, 267-310.
41. Lerner, T.N., Horne, E.A., Stella, N., Kreitzer, A.C.; *J Neurosci*, 2010, 30, 2160-64.
42. Hillion, J., Canals, M., Torvinen, M., Casado, V., Scott, R., Terasmaa, A., Hansson, A., Watson, S., Olah, M.E., Mallol, J., Canela, E.I., Zoli, M., Agnati, L.F., Ibanez, C.F., Lluis, C., Franco, R., Ferre, S., Fuxe, K.; *J Biol Chem*, 2002, 277, 18091-18097.
43. Gołembowska, K., Dziubina, A.; *Brain Res*, 2004, 298, 208-217.
44. Kurokawa, M., I.P. Kirk, K.A. Kirkpatrick, H. Kase, And P.J. Richardson.; *Br J Pharmacol*, 1994, 113, 43-48.
45. Ledent, C., Vaugeois, J.M., Schiffmann, S.N., Pedrazzini, T., El Yacoubi, M.; *Nature*, 1997, 388, 674-678.
46. Crema, L.M., Pettenuzzo, L.F., Schlabitz, M., Diehl, L., Hoppe, J., Mestriner, R., Laureano, D., Salbego, C., Dalmaz, C., Vendite, D.; *Physiol Behav*, 2013, 109, 1-7.
47. Rasheed, N., Ahmad, A., Pandey, C.P., Chaturvedi, R.K., Lohani, M., Palit, G.;

- Neurochem Res, 2010, 35, 22–32.
48. Okada, M., Nutt, D.J., Murakami, T., Zhu, G., Kamata, A., Kawata Y.; *J Neurosci*, 2001, 21, 628–640.
  49. Batalha, V.L., Pego, J.M., Fontinha, B.M., Costenla, A.R., Valadas, J.S., Baqi, Y.; *Mol. Psych.* 2013, 18, 320–331.
  50. Chen, B., Dowlatshahi, D., Macqueen, G.M., Wang, J.F., Young, L.T.; *Biol Psychiatry*, 2001, 50, 260–265.
  51. Shirayama, Y., Chen, A.C., Nakagawa, S., Russel, D.S., Duman, R.S.; *J Neurosci*, 2002, 22, 3251–3261.
  52. Sebastiao, A.M., Ribeiro, J.A.; *Br J Pharmacol*, 2009, 158, 15–22.
  53. Potenza, R.L., Tebano, M.T., Martire, A., Domenici, M.R., Pepponi, R., Armida, M.; *Purinergic Signal*, 2007, 3, 333–338.
  54. Jeon, S.J., Rhee, S.Y., Ryu, J.H., Cheong, J.H., Kwon, K., Yang, S.I.; *Neurochem Res*, 2011, 36, 2259–2269.
  55. Tebano, M.T., Martire, A., Potenza, R.L.; *J Neurochem*, 2008, 104, 279–286.
  56. Shook, B.C., Jackson, P.F.; *ACS Chem Neurosci*, 2011, 2, 555–567.
  57. Ochi, M., Koga, K., Kurokawa, M., Kase, H., Nakamura, J., Kuwana, Y.; *Neuroscience*, 2000, 100, 53–62.
  58. Trevitt, J., Vallance, Ch., Harris, A., Goode, T.; *Pharmacol Biochem Behav*, 2009, 92, 521–527.
  59. Kanda, T., Jackson, M.J., Smith, L.A., Pearce, R.K., Nakamura, J., Kase, H.; *Exp Neurol*, 2000, 162, 321–327.
  60. Bibbiani, F., Oh, J.D., Petzer, J.P., Castagnoli, N.Jr., Chen, J.F., Schwarzschild, M.A.; *Exp Neurol*, 2003, 184, 285–294.
  61. Morelli, M., Di Paolo, T., Wardas, J., Calon, F., Xiao, D., Schwarzschild, M.A.; *Prog Neurobiol*, 2007, 83, 293–309.
  62. Pinna, A., Pontis, S., Borsini, F., Morelli, M.; *Synapse*, 2007, 61, 606–614.
  63. Hodgson, R.A., Bedard, P.J., Varty, G.B., Kazdoba, T.M., Di Paolo, T., Grzelak, M.E.; *Exp Neurol*, 2010, 225, 384–390.
  64. Simola, N., Fenu, S., Baraldi, P.G., Tabrizi, M.A., Morelli, M.; *Exp Neurol*, 2004, 1, 182–188.
  65. Sarges, R., Howard, H.R., Browne, R.G., Lebel, L.A., Seymour, P.A., Koe, B.K.; *J Med Chem*, 1990, 33, 2240–2254.
  66. Yamada, K., Kobayashi, M., Mori, A., Jenner, P., Kanda, T.; *Pharmacol Biochem Behav*, 2013, 114–115, 23–30.
  67. Hodgson, R.A., Bertorelli, R., Varty, G.B., Lachowicz, J.E., Forlani, A., Fredduzzi, S.; *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 330, 294–303.
  68. Golembiowska, K., Dziubina, A.; *Neuropharmacology*, 2004, 47, 414–426.
  69. Yamada, K., Kobayashi, M., Shiozaki, S., Ohta, T., Mori, A., Jenner, P.; *Psychopharmacology*, 2014, 231, 2839–2849.
  70. Kano, O., Ikeda, K., Kiyozuka, T., Iwamoto, K., Ito, H., Kawase, Y.; *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2000, 4, 707–710.
  71. Pechlivanowa, D.M., Tchekalarova, J.D., Alova, L.H., Petkov, V.N., Rumen, P.Y., Krassimira, S.; *Behav Pharmacol*, 2012, 23, 339–347.

## WOOD DECAY MUSHROOMS OF THE GENUS *GANODERMA* AS A SOURCE OF BIOLOGICALLY ACTIVE TRITERPENES

(Oryg. Grzyby nadrewnowe z rodzaju *Ganoderma*  
źródłem biologicznie aktywnych triterpenów)

SUŁKOWSKA-ZIAJA Katarzyna, PIECHACZEK Małgorzata, PACŁAWSKA Aneta,  
MUSZYŃSKA Bożena

*Department of Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University Medical College,  
Medyczna 9, 30-688 Kraków, Poland*

### Abstract

*Species of the genus *Ganoderma* are an example of some of the most thoroughly studied representatives of Basidiomycota both in terms of chemical composition and biological activity. Among the compounds found in this kind, the therapeutic effect is primarily associated with the polysaccharides that are heteroglycans or  $\beta$ -D-glucans and terpenoids represented mainly by triterpenes. Triterpene compounds have a structure composed of 30 carbon atoms, usually forming a system of five six-membered rings. Characteristic of these structures are functional groups (hydroxyl, carboxyl or ketone) and double bonds. Mycochemical studies have led to the isolation of numerous triterpenes of the lanostane type (ganoderic acids, aldehydes, alcohols, esters), lucidenic acids and others from various species of the *Ganoderma* genus. The broad spectrum of biological activity determined by triterpene compounds includes anti-tumor, anti-inflammatory, antioxidant, hepatoprotective, antidiabetic, and antiviral effects. This work describes biologically active triterpenes in selected species of the genus *Ganoderma*: *Ganoderma lucidum*, *Ganoderma applanatum*, *Ganoderma adspersum*, *Ganoderma pfeifferi*, *Ganoderma colossum* and others. These species are sources of natural compounds valued for thousands of years in the traditional medicine of the Far East, while ongoing research has confirmed their medicinal properties nowadays.*

### Keywords:

*Ganoderma* sp., terpenoids, antitumor, anti-inflammatory

### Corresponding author:

Katarzyna Sułkowska-Ziaja; katarzyna.sulkowska-ziaja@uj.edu.pl

### Wstęp

Gatunki z rodzaju *Ganoderma* to przykład jednych z najdokładniej przebadanych zarówno pod względem składu chemicznego jak i aktywności biologicznej przedstawicieli gromady Basidiomycota. Wśród związków występujących w tym rodzaju za efekt leczniczy odpowiedzialne są przede wszystkim polisacharydy będące heteroglikanami czy  $\beta$ -D-glukanami, oraz terpenoidy reprezentowane głównie przez triterpeny. Związki triterpenowe posiadają strukturę zbudowaną z 30 atomów węgla, tworzącą zazwyczaj układ pięciu pierścieni sześciocłonowych. Charakterystyczne dla tych struktur są grupy funkcyjne (hydroksylowa, karboksylowa bądź ketonowa) oraz wiązania podwójne. Badania mykochemiczne doprowadziły do wyodrębnienia z różnych gatunków rodzaju *Ganoderma* licznych

triterpenów pochodnych typu lanostanu (kwasz ganoderowe, aldehydy, alkohole, estry), kwasz lucidenowe i inne.

Szerokie spektrum aktywności biologicznej determinowanej przez związki triterpenowe obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, antyoksydacyjne, hepatoprotekcyjne, przeciwcukrzycowe, przeciwwirusowe. W niniejszej pracy opisano biologicznie aktywne triterpeny w wybranych gatunkach rodzaju *Ganoderma*: *Ganoderma adspersum*, *Ganoderma applanatum*, *Ganoderma colossum*, *Ganoderma lucidum*, *Ganoderma pfeifferi* i innych.

### Rodzaj *Ganoderma*

Rodzaj *Ganoderma* reprezentuje grupę grzybów nadrewnowych. Są to pasożyty lub saprotrofy powodujące białą zgniliznę drewna (proces

polegający na enzymatycznym rozpadzie ścian komórkowych drewna, objawiający się wyraźną zmianą jego barwy na białą oraz postępującym rozkładem drewna).

Rodzaj ten liczy obecnie około 370 gatunków opisanych w piśmiennictwie naukowym (według Index Fungorum), w Europie występuje 7 gatunków natomiast w Polsce rodzaj *Ganoderma* reprezentowany jest przez 6 gatunków [1].

### Biogeneza triterpenów

Triterpeny należą do zróżnicowanej pod względem chemicznym grupy związków zwanych terpenoidami. Występują one powszechnie w świecie roślin i grzybow, jako wtórne metabolity. Triterpeny w swojej strukturze zawierają jednostki izoprenowe (2-metylo-1,3-butadien). Większość z nich ma budowę cykliczną (zazwyczaj są to związki cztero – lub pięciopierścieniowe), ale występują także związki o budowie liniowej np. skwalen. Związki pentacykliczne posiadają pięć sześciowęglowych lub cztery sześćo – i jeden pięciowęglowy pierścienie. Zostały one podzielone ze względu na strukturę na kilka typów: typ ursanu ( $\alpha$ -amyryna, kwas ursolowy), typ lupanu (lupeol, betulina), typ oleananu (kwas oleanolowy,  $\beta$ -amyryna), typ taraksastanu (taraksasterol), typ tarakseranu (tarakserol) [2].

Terpenoidy są klasyfikowane w zależności od ilości jednostek izoprenu zawartych w cząsteczce. Podstawowym prekursorem w ich syntezie jest aktywny izopren – pirofosforan izopentenyli (IPP). IPP jest syntezowany na drodze dwóch równoległych szlaków: kwasu mewalonowego (MEV) i fosforanu metyloerytroitylu (MEP). Poszczególne fragmenty izoprenowe są ze sobą połączone w sposób „ogon-głowa”. Z jednej cząsteczki izoprenu, powstają hemiterpeny ( $C_5$ ), z połączonych dwóch cząsteczek – monoterpeny ( $C_{10}$ ). W wyniku kolejnych kondensacji powstają seskwiterpeny ( $C_{15}$ ), diterpeny ( $C_{20}$ ), tetraterpeny ( $C_{40}$ ) i politerpeny. Inaczej powstają triterpeny. Ich prekursorem jest pirofosforan farnezyli ( $C_{15}$ ). W dużym uproszczeniu biosynteza triterpenów przedstawia się następująco: przekształcenie mewalonianu do pirofosforanu izopentenyli  $\rightarrow$  polimeryzacja trzech cząsteczek pirofosforanu izopentenyli, co prowadzi do powstania pirofosforanu farnezyli (dwie reszty farnezylowe łączą się ze sobą tworząc cząsteczkę skwalenu)  $\rightarrow$  przekształcenie skwalenu w cykliczne triterpenoidy.

Po raz pierwszy w 1910 roku o regularności związków terpenowych, pisał Otto Wallach,

chemik pochodzenia niemieckiego. Jego obserwacje i wnioski, doprowadziły do powstania tzw. reguły izoprenowej, tłumaczącej syntezę triterpenów poprzez łączenie się jednostek izoprenu. Koncepcję Wallacha rozwinął, Leopold Stjepan Ružička formułując tzw. „biogenetyczną regułę izoprenową”, która biogenetyczną tłumaczy postępującą się rozważaniami mechanistycznymi. Według tej teorii atak kationu inicjuje cyklizację skwalenu przebiegającą w ciągu kolejnych reakcji (przyłączenia, eliminacji, przesunięcia grup metylowych). Katalizatorami tych reakcji są enzymy zwane syntazami triterpenowymi (cyklazy skwalenu i cyklazy epoksykwalenu) [3].

Podczas biogenezy triterpenów, istotne znaczenie mają następujące karbokationy powstające w różnych szlakach biosyntezy: kation deoksydammarenyli (1), kation protosteryli (2) kation dammarenyli (3), (1 – prekursorem jest skwalen, 2 i 3 prekursorem jest epoksykwalen). Kation protosteryli odgrywa kluczową rolę w syntezie związków steroidowych. W wyniku jego przekształceń, powstaje kation lanosteryli, który z kolei przy udziale cyklazy epoksykwalenu, tworzy prekursor steroidów. Kation dammarenyli, jest natomiast istotny przy tworzeniu alkoholi triterpenowych, do których należą m.in.  $\beta$ -amyryna i lupeol, szeroko rozpowszechnione w świecie roślin. Kation dammarenyli, ulega przekształceniom do kationu bakkarenyli, w wyniku cyklizacji jednego z pierścieni (E), formuje się kation lupyli. Odszczepia się od niego proton, co prowadzi do powstania lupeolu. Kation lupyli może ulegać także innym przekształceniom, powiększając pierścień E, może stworzyć kation germanicyli z którego w wyniku deprotonacji i przesunięcia 1,2 tworzą się triterpeny typu olenanu (m.in.  $\beta$ -amyryna). Z kationu protosteryli wywodzą się izomery lupeolu m.in. hankolupenol, hankokinol [4].

### Kierunki aktywności biologicznej triterpenów w rodzaju *Ganoderma*

**Działanie przeciwnowotworowe.** Jednym z mechanizmów działania przeciwnowotworowego uwarunkowanego obecnością triterpenów jest hamowanie proliferacji komórek zmienionych nowotworowo w fazie G1, jak i podczas przejścia z fazy G2 do M. Hamowanie w fazie G1 opiera się na regulacji ekspresji cykliny D1 (poprzez modulację  $\beta$ -kateniny), Cdk-4 i proliferacyjnego komórkowego jądrowego antygenu PCNA. Związkiem wykazującym opisane działanie jest



ganodermanontriol (GNDT) wyizolowany z *G. lucidum* [5].

Inny mechanizm działania przeciwnowotworowego wykazuje kwas ganoderowy X. Polega on na inhibicji PKC (kinazy białkowej C), która powoduje produkcję cykliny B, białka umożliwiającego komórce przejście z fazy G2 do M [6].

Działanie apoptotyczne wobec komórek HeLa wykazał kwas ganoderowy K. Podobne działanie, na tej samej linii komórek, wykazały kwasy ganoderowy F i kwas ganoderowy D, poprzez wiązanie się z białkiem 14-3-3 $\zeta$  o działaniu proapoptycznym [6,7]. Działanie przeciwnowotworowe udowodniono również oceniając potencjał cytotoksyczny nowo wyizolowanych z *G. lucidum* triterpenów typu lanostanu: estru etylowego kwasu ganoderowego D, kwasu 12- $\beta$ -acetoksy-7 $\beta$ -hydroksy-3,7,11,15,23-tetraokso-5 $\alpha$ -lanosta-8,20-dien-26-owego oraz kilku już wcześniej opisanych związków, wobec linii komórek nowotworowych: raka sutka (MCF-7), raka szyjki macicy (HeLa), raka odbytnicy (HCT-116 oraz CaCo-2) oraz nowotworu wątroby (HepG2). Próba kontrolną były komórki niezmiennione nowotworowo: ludzkie fibroblasty (TIG-1) oraz płodowe fibroblasty płuc (HF-19). Nowo oznaczone związki wykazały umiarkowaną aktywność w stosunku do komórek MCF-7 oraz cytotoksyczność wobec komórek HeLa, natomiast żaden z badanych związków nie wykazał działania cytotoksycznego skierowanego na komórki niezmiennione nowotworowo [8]. Wyciąg wodny z *G. lucidum* zawierający triterpeny wykazał działanie przeciwnowotworowe poprzez aktywację kaspazy 3, zwiększenie ilości białka p53 i zmniejszenie ekspresji białka Akt (kinazy serynowo-treoninowej) w stosunku do komórek raka nabłonkowego jajników. Dowiedziano też, że triterpeny zwiększają w trakcie terapii wrażliwość komórek nowotworowych na cis-platynę (chemoresistance & chemosensitive) [9].

Działanie przeciwnowotworowe wykazały również związki o strukturze pentacyklicznych triterpenów wyizolowane z *G. colossium*. Kolosolaktony powodują wzrost liczebności RFT w komórkach nowotworowych, w wyniku czego dochodzi do uszkodzenia DNA, a także do wzrostu ekspresji białka p53. Badanie wykazało ponadto, że kolosolaktony zwiększają wrażliwość komórek nowotworowych na leczenie inhibitorami EGFR (w tym gefitynibem) [10].

Duże zagrożenie w terapii nowotworów wiąże się z występowaniem przerzutów czyli metastaz,

wtórnych ognisk kancerogenezy. Dlatego istotnym działaniem triterpenów jest redukcja prawdopodobieństwa ich powstawania. Mechanizm ten opiera się na inhibicji (down-regulation) metaloproteinaz w substancji międzykomórkowej (białka MMP-9) oraz na zmniejszeniu ekspresji czynników angiogenetycznych takich jak IL-8 czy VEGF. Działaniem antyangiogenetycznym i antymetastatycznym charakteryzuje się również kwas ganoderowy K [11]. Innym związkiem o działaniu antyangiogenetycznym jest kwas ganoderowy F, którego aktywność badano na komórkach endotelium [12].

Chemoprewencyjne właściwości w przypadku nowotworu prostaty wykazuje ganoderol B, który został zidentyfikowany jako składnik zdolny do wiązania z receptorem androgenowym i do hamowania 5 $\alpha$ -reduktazy, tłumiąc indukowaną przez androgeny wzrost komórkowy LNCaP i obniżając poziom antygenu specyficznego dla prostaty [13]. Na podstawie kolejnych eksperymentów wykazano aktywność przeciwnowotworową ekstraktów zawierających triterpeny, wobec komórek raka jelita grubego, który został indukowany u myszy poprzez karcinogen PhIP oraz stan zapalny indukowany przez dekskstranowy siarczan sodu (DSS). W wyniku podawania przez cztery miesiące ekstraktu zawierającego terpenoidy zaobserwowano zmniejszenie ogniskowego przerostu, redukcję napływu makrofagów do tkanki jelita grubego, efekt antyproliferacyjny, spadek zależnej od PhIP/DSS ekspresji cykliny D1, enzymów COX-2, CYP1A2, CYP3A4 w tkance jelita grubego [14]. Właściwości przeciwnowotworowe *G. lucidum* wykazano także badając linię komórek raka jajnika (HOCC). Do badania wykorzystano ekstrakt zawierający polisacharydy i triterpeny. Zaobserwowano zahamowanie wzrostu HOCC do 60% po 3 dniach hodowli. Wiązało się to ze zmniejszeniem ekspresji VEGF (czynnika wzrostu śródbłonka naczyńowego) oraz zwiększeniem ekspresji Cx43 (koneksyny 43), białka, które powoduje, że układ odpornościowy reaguje na obecność komórek nowotworowych [15].

**Działanie przeciwzapalne.** Triterpeny z rodzaju *Ganoderma* zmniejszają produkcję cytokin pro-zapalnych takich jak: TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-10, NO, prostaglandyny E<sub>2</sub> (PGE2), COX-2, iNOS a także hamują aktywację: p38, ERK, JNK, MAPKs i NF- $\kappa$ B [16,17]. Triterpeny wyizolowane z gatunków *G. lucidum* i *G. tsugae* wykazują zdolność do hamowania wydzielania mediatorów stanu zapalnego przez komórki tłuszczne,



neutrofile i makrofagi. Kwas 3-okso-5 $\alpha$ -lanosta-8,24-dien-21-owy hamuje wydzielanie  $\beta$ -glukuronidazy przez neutrofile szczura stymulowane cytochalazyną B oraz powoduje zmniejszenie wydzielania NO przez komórki mikrogleju indukowane lipopolisacharydem (LPS) lub interferonem- $\gamma$ . Natomiast kwas tsugarikowy A obniża aktywność anionu nadtlenkowego w stymulowanych cytochalazyną B neutrofilach u szczurów. Ponadto, kwas ten wykazał działanie zmniejszające uszkodzenia keratynocytów spowodowane działaniem promieniowania ultrafioletowego B [18].

**Działanie antyoksydacyjne.** Ekstrakty otrzymane z różnych gatunków *Ganoderma*, zawierające triterpeny posiadają udowodnione działanie antyoksydacyjne. Badano wpływ wyciągu z *G. lucidum* na aktywność antyoksydacyjną *in vitro* wobec rodnika nadtlenkowego. W badaniu *in vivo*, po podaniu ekstraktu zwierzętom laboratoryjnym zaobserwowano zwiększoną aktywność enzymów takich jak: dysmutaza nadtlenkowa, katalaza, glutatyna. W tym samym eksperymencie nie stwierdzono toksyczności podanych wyciągów [19]. Kolejny eksperyment przeprowadzono na 5 nowo wyizolowanych triterpenach typu lanostanu z gatunku *G. atrum*. Wszystkie związki wykazały działanie antyoksydacyjne potwierdzone m.in. w testach ABTS i DPPH. Ponadto odznaczały się one działaniem neuroprotekcijnym w badaniu z 6-OHDA. Dwa z nich 3 $\beta$ -hydroksy-15 $\alpha$ -acetoksy-5 $\alpha$ -lanosta-7,9(11),24-trien-26-al i kwas 16 $\alpha$ -20dihydroksy-3,23-dioxo-5 $\alpha$ -lanosta-6,8-dien-26-owy wykazały działanie antyoksydacyjne [20].

Alternatywnym źródłem związków o działaniu antyoksydacyjnym i antycholinergicznym jest gatunek *G. adspersum*. Przebadano 4 związki pod względem aktywności antyoksydacyjnej: kwas applanoksydowy G, E, A oraz  $\Delta$ 22-stigmastenol w licznych testach aktywności przeciwutleniającej oraz zbadano aktywność antycholinergiczną. Jedynie kwas applanoksydowy E oraz  $\Delta$ 22-stigmastenol wykazały działanie hamujące peroksydację lipidów. Z kolei umiarkowane działanie hamowania butyrylocholinerazy udowodniono dla kwasu applanoksydowego G oraz ponownie,  $\Delta$ 22-stigmastenolu [21].

**Działanie hepatoprotekcyjne.** *G. applanatum* wykazuje działanie hepatoprotekcyjne, które udowodniono podczas badania wątroby myszy, na którą działało benzo- $\alpha$ -pirenem – policyklicznym aromatycznym węglowodorem, który

indukuje mutacje genowe oraz aberracje chromosomowe. Triterpeny zawarte w *G. applanatum* spowodowały zmniejszenie stężenia we krwi transferazy alaninowej oraz asparaginowej, które świadczą o uszkodzeniu wątroby. Nastąpiło również zmniejszenie ilości reaktywnych form tlenu, a zawartość aktywnego glutationu zwiększyła się znacząco [22].

Aktywność hepatochronną wykazały również triterpeny wyizolowane z gatunku *G. theaeecolum*. Pięć nowo wyizolowanych związków badano pod względem działania ochraniającego komórki wątroby linii HL-7702, po indukowanym D-galaktozaminą uszkodzeniu komórek. Aktywność tę wykazano dla kwasu ganoderowego XL1, kwasu ganoderenowego AM1 oraz ganoderesinu C. Powyższe działanie zostało również potwierdzone dla znanych związków: lucidonu B, kwasu ganoderenowego B oraz kwasu ganoderenowego C2 [23].

Triterpeny – ganoderiol B, lucidon A hamowały wzrost enzymów wątrobowych – aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej w eksperymencie *in vitro* na komórkach nowotworu wątrobowo-komórkowego. Badanie to sugeruje, że związki wyizolowane z *G. resinaceum* wykazują działanie ochronne na komórki wątroby poprzez wpływ na poziom enzymów [24]. Wśród możliwych mechanizmów tego działania zalicza się aktywność antyoksydacyjną, zdolność do zmiany wolnych rodników, hamowanie  $\beta$ -glukuronidazy, modulację wytwarzania tlenu azotu, utrzymanie wątrobowo-komórkowej homeostazy wapnia i inne [25].

**Działanie przeciwbakteryjne.** Triterpeny wyodrębnione z *G. colossum* kolosolaton E i 23-hydroksykolosolaton E posiadają aktywność biologiczną wobec bakterii G(+) – *B. subtilis* jak i G(–) – *P. syringa* [26]. Inne prace opisują działanie tuberkulostatyczne kwasu ganoderowego T, wyizolowanego z *G. orbiforme* (szczep BCC 222324) [27]. Działaniem zasługującym na uwagę jest działanie przeciwmalaryczne w stosunku do *Plasmodium falciparum*, wykazane dla ganodermalaktonu G z *Ganoderma* sp. (KMO1), oraz dla kolosolatonu E z *G. colossum* [28].

**Działanie przeciwwirusowe.** Wykazano, że triterpeny z gatunku *G. colossum* – kolosolaktony (V, VI, VII) (Fig. 1) działają anti-HIV-1 [29]. Udowodniono również, że kwasy ganoderowe B, C1, H i  $\alpha$  są silnymi, a ganoderiol A, ganoderiol B, 3 $\beta$ -5 $\alpha$ -dihydroksy-6 $\beta$ -metoksyergosta-7,22-dien umiarkowanymi, inhibitorami

Tab. 1. Aktywność biologiczna triterpenów wyizolowanych z wybranych gatunków rodzaju *Ganoderma*

Działanie biologiczne	Związek triterpenowy
Przeciwnowotworowe	Ganodermanotriol
	Kolossolakton H
	Kwas ganoderowy X
	Kwas 12 $\beta$ -acetoksy-7 $\beta$ -hydrokso-3,7,11,15,23- tetraokso-5 $\alpha$ -lanosta-8,20-dien-26-owy
	Kwas ganoderowy D i jego estry etylowe
Antymetastatyczne	Kwas ganoderowy F
	Kwas ganoderowy K
Antyangiogenatyczne	Kwas ganoderowy F
Przeciwzapalne	Kwas 3-okso-5 $\alpha$ -lanosta-8,24-dien-21-owy
	Kwas tsugarikowy A
Antyoksydacyjne	Kwas applanoksydowy E $\Delta$ 22-stigmastenol
Neuroprotekcyjne	3 $\beta$ -hydrokso-15 $\alpha$ -acetoksy-5 $\alpha$ -lanosta-7,9(11),24-trien-26-al
	Kwas 16 $\alpha$ ,20dihydrokso-3,23-dioxo-5 $\alpha$ -lanosta-6,8-dien-26-owy
	Kwas aplanaxydowy G Lucidadiol
Antycholinergiczne	Kwas lucidenowy N
	n-butyl ganoderal H
	n-butyl lucidenal A
	n-butyl lucidenol N $\Delta$ 22-stigmastenol
Hepatoprotekcyjne	Ganoderesin C
	Kwas ganoderowy AM1
	Kwas ganoderowy B
	Kwas ganoderowy C2
	Kwas ganoderowy XL1 Lucidon B
Przeciwbakteryjne	23-hydroksykolossolaton E
	Ganomocyna A
	Ganomocyna B
	Kolossolakton E
	Aldehyd ganoderowy Kwas ganoderowy DM
Przeciwmalaryczne	Kwas ganoderowy TR1
	Kwas ganoderowy S
	Ganodermalakton G
	Ganodermanodiol
	Ganofuran B Kolossolakton E
Przeciwgruźlicze	Kwas ganoderowy T

Tab. 1. Aktywność biologiczna triterpenów wyizolowanych z wybranych gatunków rodzaju *Ganoderma c.d.*

Działanie biologiczne	Związek triterpenowy
Przeciwwirusowe	Ganoderiol F
	Ganodermanotriol
	3β-5α-dihydroksy-6β-metoksyergosta-7,22-dien
	Kolossolakton E
	Kolossolakton V
	Kolossolakton VII
	Kwas ganoderowy B
	Kwas ganoderowy C1
	Kwas ganoderowy H
	Ganoderiol A
	Ganoderiol B
	Kwas lucidenowy O
	Lakton lucidenowy
	Ergosta-7,22-dien-3β-ol
	Ganoderon A
	Lucialdehyd B
	Ester metylowy kwasu lucidenowego L
	Ester metylowy kwasu lucidenowego Q
	Kwas ganoderowy E
	Kwas ganoderowy F
	Kwas ganoderowy T-Q
	Kwas lucidenowy A i jego ester metylowy
	Kwas lucidenowy C
Kwas lucidenowy E2 i jego ester metylowy	
Kwas lucidenowy F i jego ester metylowy	
Kwas lucidenowy P i jego ester metylowy	
Kwas lucidenowyD2 i jego ester metylowy	
Hamujące układ dopętniacza	Ergosterol
	Nadtlenek ergosterolu
	Kwas ganoderowy S2
Przeciwcukrzycowe	Ganoderol B

HIV-1-proteazy, enzymu który ma kluczowe znaczenie w mechanizmie zakażenia wirusem HIV, natomiast innym mechanizmem działania anty-HIV jest hamowanie enzymu transkryptazy HIV-1. Działanie takie wykazuje kwas lucidenowy O i lakton lucidenowy obecny w różnych gatunkach omawianego rodzaju [30]. Aktywność przeciwwirusową udowodniono również wobec wirusa *Herpes simplex*, a za efekt ten odpowiedzialne były triterpeny: ganoderon A, lucialdehyd B i ergosta-7,22-dien-3β-ol w izolowane z owocników *G. pfeifferi* [31]. Z kolei badania aktywności wobec wirusa Epsteina-Barra wykazały hamujący efekt pojawiania się wczesnych antygenów przeciwko wirusowi EBV indukowanych przez 12-O-tetradecanoyloforbulo-13-octan, za efekt ten odpowiadały kwasy lucidenowe A, C, D2, E2, F, N (Fig. 2), ich estry

metylowe, oraz kwasy ganoderowe E, F, T-Q (Fig. 3) [32]. *G. pfeifferi* wykazuje działanie przeciwwirusowe w stosunku do wirusa grypy typu A oraz wirusa HSV-1. Za to działanie odpowiedzialne były związki triterpenowe: ganoderon, lucidadiol oraz kwas applanoksydowy G [33].

**Działanie przeciwcukrzycowe.** Ekstrakty z *G. lucidum* wykazują działanie przeciwcukrzycowe dzięki synergistycznie działającym triterpenom, polisacharydom i proteinom. Triterpeny są inhibitorami aldolazy i α-glukozydazy, enzymów uczestniczących w metabolizmie cukrów, hamując ich rozkład i tym samym wchłanianie do krwi. Ganoderol B zidentyfikowano jak inhibitor enzymu α-glukozydazy, o silniejszym oddziaływaniu niż akarboza – lek referencyjny użyty w doświadczeniu [34, 35].

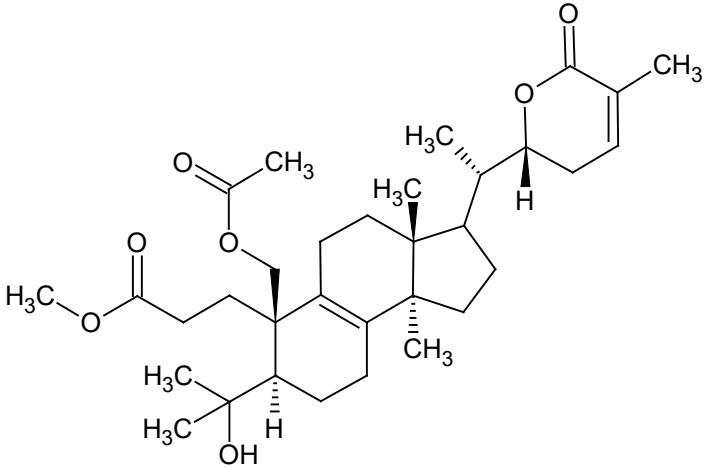


Fig.1. Kolosolaktin VII

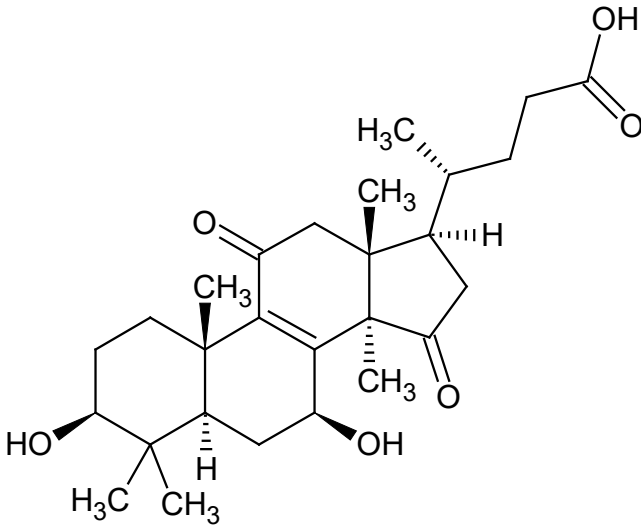


Fig. 2. Kwas lucidenowy N

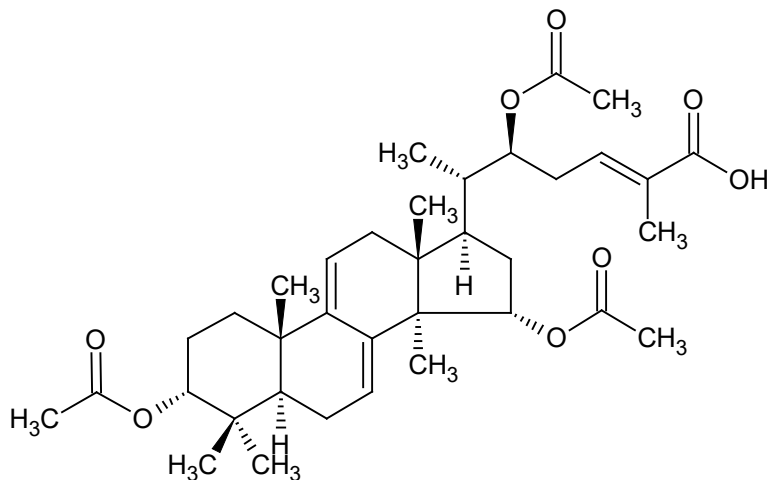


Fig. 3. Kwas ganoderowy T

### Podsumowanie

Gatunki z rodzaju *Ganoderma* to przykład surowców naturalnych cenionych od tysięcy lat w tradycyjnej medycynie Dalekiego Wschodu, natomiast prowadzone współcześnie badania potwierdziły ich szerokie spektrum oddziaływania biologicznego. Znalazło to odzwierciedlenie w coraz liczniej dostępnych na światowych rynkach preparatach o zastosowaniu zarówno leczniczym jak i kosmetycznym.

Zestawienie aktywności biologicznej triterpenów wyizolowanych z wybranych gatunków rodzaju *Ganoderma* zamieszczono w Tabeli 1.

### Resumo

Specjio de la genro *Ganoderma* estas ekzemploj de kelkaj el la plej plene studataj reprezentantoj de Basidiomycota koncerne la kemian enhavon kaj la biologian aktivecon. Inter la trovitaj komponaĵoj de ĉi tiu genro la terapia efiko ĉefe rilatas al la polisakaridoj, kiuj estas heteroglikanoj aŭ  $\beta$ -D-glukanoj kaj terpenoidoj, plejparte triterpenoj. Triterpenaj kemiaj kombinaĵoj havas strukturon formitan de 30 karbaj atomoj, kiu-time formante sistemon de kvin ses-membraĵoj ringoj. Karakterizaĵoj de ĉi tiuj strukturoj estas funkciaj grupoj (hidroksilo, karboksilo aŭ ketono) kaj duoblaj kemiaj interligoj. Mykokemaj studoj ebligis la izoladon de multnombraj triterpenoj de la lanostanea tipo (ganodericaj acidoj, aldehidoj, alkoholoj, esteroj), lucidaj acidoj kaj aliaj de diversaj specjioj de la genro *Ganoderma*. La ampleksa

spektro de biologia aktiveco kaŭzita de triterpenaj kombinaĵoj inkluzivas kontraŭtumorajn, kontraŭinflamajn, antioksidajn, hepatoprotektivajn, antidiabetikajn kaj antiviralajn efikojn.

En tiu ĉi verko oni priskribas biologie aktivajn triterpenojn en elektitaj specjioj de la genro *Ganoderma*: *Ganoderma lucidum*, *Ganoderma applanatum*, *Ganoderma adspersum*, *Ganoderma pfeifferi*, *Ganoderma colossum* kaj aliaj.

Ĉi tiuj specjioj estas fontoj de naturaj komponaĵoj aplikataj dum miloj da jaroj en la tradicia medicino de la Malproksima Oriento, kaj daŭrantaj esploroj konfirmas ĝiajn kuracajn ecojn.

### Piŝmiennictvo

1. Gumińska, B.; Wojewoda, W.; PWRiL. 1988 (wyd. 4).
2. Kujawa-Warchala, K.; Nazaruk, J.; Post. Fitoter. 2012, 1, 35–47.
3. Wrzeciono, U.; Dembczyńska, H.; Ann. Soc. Chim. Polonorum. 1969, 43, 1407–1412.
4. Xu, R.; Fazio, G.C.; Matsuda, S.P.; Phytochem. 2004, 65, 261–291.
5. Jedinak, A.; Thyagarajan-Sahu, A.; Jiang, J.; Sliva, D.; Int. J. Oncol. 2011, 38, 761–767.
6. Kao, C.H.J.; Jesuthasan, A.C.; Karen, S.; Bishop, K.S.; Glucina, M.P.; Ferguson, L.R.; FFHD. 2013, 3, 48–65.
7. Yue, Q.X.; Song, X.Y.; Ma, C.; Feng, L.X.; Guan, S.H.; Wu, W.Y.; Yang, M.; Jiang, B.H.; Liu, X.; Cui, Y.J.; Guo, D.A.; Phytomedicine. 2010, 17, 606–613.

8. Amena, Y.M.; Zhu, Q.; Afifi, M.S.; Halim, A.F.; Ashour, A.; Shimizu, K.; *Phytochem. Lett.* 2016, 17, 64–70.
9. Zhao, S.; Ye, G.; Fu, G.; Cheng, J.X.; Yang, B.B.; Peng, C.; *Int. J. Oncol.* 2011, 8, 1319–1327.
10. Chen, S.Y.; Chang, C.L.; Chen, T.H.; Chang, Y.W.; Lin, S.B.; *Fitoterapia.* 2016, 114, 81–91.
11. Kimura, Y.; Taniguchi, M.; Baba, K.; *Anticancer Res.* 2002, 22, 3309–3318.
12. Nguyen, V.T.; Tung, N.T.; Cuong, T.D.; Hung, T.M.; Kim, J.A.; Woo, M.H.; Choi, J.S.; Lee, J.H.; Min, B.S.; *Phytochem. Lett.* 2015, 12, 69–74.
13. Liu, J.; Shimizu, K.; Konishi, F.; Kumamoto, S.; Kondo, R.; *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 4966–72.
14. Sliva, D.; Loganathan, J.; Jiang, J.; Jedinak, A.; Lamb, J.G.; Terry, C.; Baldrige, L.A.; Adamec, J.; Sandusky, G.E.; Dudhgaonkar, S.; *PLOS ONE*, 2012, 7, PMC3484149.
15. Dai, S.; Liu, J.; Sun, X.; Wang, N.; *Complement. Altern. Med.* 2014, 14, 1–8.
16. Dudhgaonkar, S.; Thyagarajan, A.; Sliva, D.; *Int. Immunopharmacol.* 2009, 11, 1272–1280.
17. Hasnat, M.A.; Pervin, M.; Cha, K.M.; Kim, S.K.; Lim, B.O.; *Phytochemistry.* 2015, 114, 125–136.
18. Ko, H.H.; Hung, C.F.; Wang, J.P.; Lin, C.N.; *Phytochemistry.* 2008, 69, 234–9.
19. Smina, T.P.; Mathew, J.; Janardhanan, K.K.; Devasagayam, T.P.; *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2011, 32, 438–446.
20. Qiu, J.; Wang, X.; Song, C.; *Fitoterapia.* 2016, 109:75–79.
21. Tel-Çayanab, G.; Öztürk, M.; Duru, M.E.; Rehman, M.U., Adhikari, A.; Türkoğlu, A.; Choudhary, M.I.; *Ind. Crops Prod.* 2015, 76, 749–754.
22. Ma, J.Q.; Liu, C.M.; Qin, Z.H.; Jiang, J.H.; Sun, Y.Z.; *Environ Toxicol. Pharmacol.* 2011, 31, 460–468.
23. Liu, L.Y.; Chen, H.; Liu, C.; Wang, H.Q.; Kang, J.; Li, Y.; Chen, R.Y.; *Fitoterapia.* 2014, 98,254–259.
24. Peng, X.R.; Liu, J.Q.; Han, Z.H.; Yuan, X.I.; Luo, H.R.; Qiu, M.H.; *Food Chem.* 2013, 141, 920–926.
25. Gao, Y.H.; Huang, M.; Lin, Z.B.; Zhou, S.F.; *Int. J. Med. Mushrooms.* 2003, 5, 111–131.
26. Ofodile, L.N.; Uma, N.; Grayer, R.J.; Ogundipe, O.T.; Simmonds, MS.; *Phytother. Res.* 2012, 26, 748–51.
27. Isaka, M.; Chinthanom, P.; Sappan, M.; Danwisetkanjana, K.; Boonpratuang, T.; Choeyklin, R.; *J. Nat. Prod.* 2016, 79, 161–169.
28. Gao, Y.; Tang, W.; Gao, H.; Chan, E.; Lan, J.; Li, X.; Zhou, S.; *Food Rev. Int.* 2005, 21, 211–229.
29. Dine, R.S.E.; Halawany, A.M.E.; Ma, C.M.; Hattori, M.J.; *J. Nat. Prod.* 2008, 71, 1022–1026.
30. Gao, Y.; Chan, E.; Zhou, S.; *Food Rev. Int.* 2004, 4, 29–40.
31. Niedermeier, T.H.J.; Lindequist, U.; Mentel, R.; Gördes, D.; Schmidt, E.; Thurow, K.; Lalk, M.; *J. Nat. Prod.* 2005, 68, 1728–1731.
32. Iwatsuki, K.; Akihisa, T.; Tokuda, H.; Ukiya, M.; Oshikubo, M.; Kimura, Y.; Asano, T.; Nomura, A.; Nishino, H.; *J. Nat. Prod.* 2003, 66, 1582–1585.
33. Lindequist, U.; Jülich, W.D.; Witt, S.; *Phytochemistry.* 2015, 114, 102–108.
34. Ma, H.T.; Hsieh, J.F.; Chen, S.T.; *Fitochemia.* 2015, 114, 109–13.

# THE CONCEPT OF HUMAN DIGNITY AS A VALUE BASIS OF PSYCHIATRY

## (Oryg. Das Konzept der Menschenwürde als Wertefundament der Psychiatrie)

FISCHER Marie-Luise<sup>1</sup>, LINK Pierre-Carl<sup>2</sup>

- Fellowship Philosophie und Pädagogische Ethik, Lehrstuhl für Sonderpädagogik V – Pädagogik bei Verhaltensstörungen, Institut für Sonderpädagogik, Fakultät für Humanwissenschaften, Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
marie-luise.fischer@stud-mail.uni-wuerzburg.de*
- Lehrstuhl für Sonderpädagogik V – Pädagogik bei Verhaltensstörungen, Institut für Sonderpädagogik, Fakultät für Humanwissenschaften, Julius-Maximilians-Universität Würzburg/Würzburger Collegium Psychoanalyticum. Würzburger Forschungsgruppe Vulnerabilität, Sicherheit und Resilienz  
CHEIROIKOS – Privatpraxis für Psychotherapie*

*pierre-carl.link@uni-wuerzburg.de*  
Kontaktanschrift:  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
Lehrstuhl für Sonderpädagogik V  
Wittelsbacherplatz 1  
D-97074 Würzburg

### Abstract

*Human dignity is composing the main theme for the interaction with mentally ill people, which requires certain competence and a certain sensitivity. The action in the psychiatric daily routine in dealing with mentally ill people is always an enforcement and must always remain questionable. Child and adolescent psychiatry is arranged in between pedagogical responsibility and psychopathological understanding. Here the emotional structure of the young man has not been sufficiently constituted yet. For this reason the conception of human being by people working in psychiatric departments has to be affected by the valuable singularity of each other. Human dignity is jeopardizing in psychiatry frequently by compulsory measures and stigma. Therefore it is more important that action in psychiatry is taking place among social dignity. In the consorting with mentally ill people, people working in the field of psychiatry have the obligation to support them actively in the protection of their identity. This obligation has an indispensable, existential significance in psychiatry.*

### Keywords

**human dignity, psychiatry, values, psychiatric disease, etics, Convention on the Rights of Persons with Disabilities**

### Corresponding author

**Marie-Luise Fischer, marie-luise.fischer@stud-mail.uni-wuerzburg.de**

*Dieser Artikel stellt die Fortsetzung für einen in der letzten Ausgabe der Medicina Internacia Revuo (MIR 1/2017) erschienen Artikel der Autoren zum Thema „Aspekte einer philosophischen Analyse des Begriffs der Menschenwürde“ dar. Aus diesem Grund finden sich in diesem Beitrag keine expliziten Verweise und Erläuterungen zur Menschenwürde.*

### Einleitung: Psychische Krankheit und Menschenwürde

Im Folgenden wird betrachtet, inwiefern das Prinzip der Menschenwürde elementar für die pädagogische Kompetenz und Sensibilität im Umgang mit psychisch kranken Menschen ist. Denn die Menschenwürde bildet sowohl die Basis als auch das Leitmotiv für den Umgang



mit psychisch kranken Menschen. Ein psychisch kranker Mensch hat die gleichen Rechte und Ansprüche auf Achtung, Respekt und individuelle Entfaltung, soweit es ihm möglich ist, wie andere auch. Er ist genauso ein gleicher Mensch wie alle es zu sein meinen. Somit stellt die Menschenwürde die unverzichtbare und unersetzbare Basis des Umgangs mit dem psychisch Kranken in der Praxis dar. Folglich ist die Menschenwürde nicht nur für die Grundnorm der Gesellschaftsordnung zuständig, sondern bildet auch das Leitmotiv für den Umgang mit psychisch kranken Menschen.

Im Mittelpunkt des psychiatrischen Alltags befindet sich stets der Umgang von Mensch mit Mensch. Klaus Dörner hat bereits darauf verwiesen, ob die Psychiatrie nicht die Subjektivität des Einzelnen als Anhaltspunkt annehmen sollte [1].

Denn die Möglichkeit zur gegenseitigen Beziehungsaufnahme ergibt sich nur, wenn man sich im Gegenüber selbst erkennt. Solange die Objektivierung des Betroffenen im Vordergrund steht und Krankheit nicht als persönlich erfahrenes Leid gilt, bleibt die eigene Anteilnahme außen vor und es wird sich nicht auf würdige Weise mit seinem Gegenüber auseinandergesetzt. Die Tragweite der Auseinandersetzung miteinander lässt sich gut anhand der Worte von Martin Buber zeigen: „Wenn wir eines Wegs gehen und einem Menschen begegnen, der uns entgegenkam und auch eines Wegs ging, kennen wir nur unser Stück, nicht das Seine, das Seine nämlich erleben wir in der Begegnung.“ [2].

Die Psychiatrie zeichnet sich durch den Umgang mit Menschen in ihrer besonderen Verletzlichkeit aus. Aber die Psychiatrie hat sich mit ihrem Unternehmen schon einmal in tiefe Abgründe begeben. Denn Diskussionen über die Würde des Menschen im psychiatrischen Alltag bewegen sich meistens im Schatten der Grausamkeiten von *Hadamard* und *Auschwitz*. Eine psychische Krankheit zeigt die Bildsamkeit des Menschen in seiner Absonderung, seiner Verrückung. Im Jahr 1920 erschien die Schrift „Die Freigabe der Vernichtung lebensunwerten Lebens. Ihre Maß und ihre Form“ von Binding und Hoche, indem davon ausgegangen wird, dass das vernunftbegabte Individuum sich selbst als ethisches Subjekt bestimmen kann. Darüber hinaus wird in diesem Band die Euthanasie, die aktive Tötung sogenannten lebensunwerten Lebens, gefordert. Denn hier hat das lebensunwerte Leben, was zur Vernunft und Selbstbestimmung unfähig

ist, sowohl ein Recht auf Selbsttötung als auch auf den Erlösungstod. Das bedeutet, dass es würdloses Menschenleben gibt, das die Eigenschaft eines Rechtsgutes verloren hat.

Diese Argumentation wurde von den Nationalsozialisten aufgegriffen und so kam es in der deutschen Geschichte zur Sterilisierung von bis zu 400000 Menschen durch das „Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses“. Zur Ermordung von über 70000 langfristig psychisch Kranken im Rahmen der Aktion T4 von 1939-1941 [3]. Auch die *Kindereuthanasie*, die *wilde Euthanasie* und die *Aktion Brandt* wurden bis zum Ende des zweiten Weltkrieges von Psychiatern der T4-Aktion weitergeführt. Sogar in Konzentrationslagern wurden Menschen durch psychiatrische Diagnostik selektiert [4]. Den Grad der Erniedrigung, den der Begriff der Menschenwürde zu dieser Zeit erfahren hat, lässt sich nicht beschreiben. Und in diesem grausamen Schatten befindet sich die Geschichte der Psychiatrie.

1980 hat Thomas Szasz, ein Vertreter der Bewegung der Antipsychiatrie, eine radikale Neubestimmung psychiatrischer Praxis gefordert, welche zum Ziel die Anerkennung und Zuerkennung voller Menschenwürde und aller Menschenrechte, gerade auch für den psychisch kranken Menschen, hat [5]. Dies ist und war historisch betrachtet nicht selbstverständlich. Nach Szasz ist das Individuum als uneingeschränkt autonom zu betrachten und somit auch voll verantwortlich für sein Tun. Somit darf kein Mensch als anstößig, gefährlich oder psychisch krank bezeichnet werden. Szasz versteht die psychische Krankheit als selbstgewählt, aber auch oft als verrückten Lebensstil. Jedoch ist bei Szasz Position ebenso bei anderen antipsychiatrischen Vertretern große Vorsicht geboten. Der Standpunkt scheint zwar im Hinblick auf die Geschichte der Psychiatrie modern, von hoher Moral getragen zu sein und trotzdem muss reflektiert werden, ob man unter dieser widerspruchsfreien Annahme absoluter Freiheit nicht in eine Utopie verfällt. Es muss sich bewusstmacht werden, ob auf diese Weise den psychisch kranken Menschen nicht erneut ihre Würde genommen wird, indem ihnen ein absolutes Maß an Selbstbestimmungsfähigkeit und Vernünftigkeit zugemutet wird. Denn zur Menschenwürde gehört unter anderem der Anspruch auf die Hilfe des jeweils anderen. Wird Szasz Position konsequent durchgehalten, so darf gerade den

schwerstkranken Menschen, den Verletzlichsten, den Hilfebedürftigsten nicht mehr geholfen werden. Aus der Geschichte der Psychiatrie lässt sich in Bezug auf die Menschenwürde festhalten, dass es im alltäglichen Umgang mit Menschen in deren menschlichsten Verletzlichkeit, der psychischen Krankheit, keine endgültigen Lösungen zwischen Menschen gibt. Das Tun und Handeln als Sonderpädagoge, besonders im Umgang mit psychisch kranken Menschen, ist immer An-tun und muss deswegen stets fragwürdig bleiben. Vielleicht ist es diese Fragwürdigkeit, die ein wesentlich würdiges Menschsein bestimmt. Um allerdings die Haltung verantwortlicher und bedachter Handlungsfähigkeit verwirklichen zu können, um für sie empfänglich zu sein, benötigt die Vernunft einen emotionalen Grund, welcher sich gleichermaßen in Worten wie *Anstand und Takt* (Aristoteles), *Achtung* (Kant) oder im Begriff des *Interesses* (Kierkegaard) gegenüber den anderen zeigt.

Dem psychisch kranken Menschen sollte in der Praxis stets auf Augenhöhe begegnet werden, er muss als Mensch, als Ganzes betrachtet und nicht nur auf seine Krankheit reduziert werden.

### Würde in psychiatrischen Institutionen

Das Prinzip der Menschenwürde wird im Hinblick auf die Psychiatrie oft im Zusammenhang mit Zwangsmaßnahmen thematisiert. Häufig sind es jedoch nicht einmal Zwangsmaßnahmen, die die Würde des psychisch kranken Menschen im Vordergrund bedrohen. Meist finden sich solche Bedrohungen schon in alltäglichen Situationen wieder, auf die im Folgenden aufmerksam gemacht werden soll, da sie wiederholt vergessen werden.

Zum einen werden die gebräuchlichen Förmlichkeiten des gegenseitigen Umgangs miteinander öfters missachtet. Es kommt vor, dass sich das Personal in psychiatrischen Institutionen sowohl bei psychisch eingeschränkten, als auch bei älteren Menschen nicht an die Sitten des gepflegten und kultivierten Umgangs miteinander verpflichtet fühlt. Somit werden die Betroffenen häufig wie Kinder, oder besser ausgedrückt, auf die Art und Weise wie manche denken, Kinder behandeln zu müssen, behandelt oder sie werden in kommunikativen Situationen nicht beachtet. So passiert es, dass bei der Durchführung der Arbeit am Patienten nicht mit ihm ein Gespräch initiiert wird, sondern sich das Personal untereinander unterhält [6].

Zum anderen wird auch die Intimsphäre des Betroffenen häufig missachtet. Vielmals stehen Patienten nur wenige Rückzugsmöglichkeiten zur Verfügung. Gerade in der Gerontopsychiatrie ist es den Menschen immer wieder aufgrund ihres Alters und ihrer psychischen Einschränkung nicht mehr möglich sich alleine auszuziehen, auf die Toilette zu gehen und sich zu waschen. Somit benötigen sie Hilfe beim An- und Auskleiden, beim Verrichten ihrer Notdurft wie auch bei der Körperpflege. Dadurch werden sie besonders empfindlich für entwürdigende Behandlungen, etwa dann, wenn das Pflegepersonal vergisst, dass es mit Scham verbunden sein kann, nackt zu sein [7]; wenn sie sich so lange Zeit lassen die Bettschüssel zu bringen bis es bereits zu spät ist oder wenn über Inkontinenz gespottet wird [8]. Durch das enge Zusammenleben auf der Station kommt es nicht selten vor, dass das Pflegepersonal indiskret handelt, indem sich untereinander laut über die Nöte der Patienten unterhalten wird, was als beschämend von den Betroffenen empfunden wird [9].

Des Weiteren wird sowohl die Selbstkontrolle als auch die Selbstbestimmung erheblich beeinträchtigt. Denn durch alle psychischen Krankheiten werden die Betroffenen geschwächt und in ihrem Handlungsspielraum eingegrenzt. Umso beschämender und entwürdigender ist es im psychiatrischen Alltag, nicht in der Selbstbestimmung Hilfe und Unterstützung zu erhalten, sondern in den verbleibenden Bereichen auch noch bevormundet zu werden [10].

Diese Aufzählungen zeigen wie viele alltägliche, auch simple Situationen es in psychiatrischen Institutionen gibt, in denen sich Menschen erniedrigt, beschämt und entwürdigt fühlen können. Es fällt einem Außenstehenden nicht schwer diese Beschwerden zu begreifen, da sie eventuell eigenen Erfahrungen in somatischen Kliniken gleichen.

Die Psychiatrie hat sich bezugnehmend auf die Würde des Menschen lange Zeit in einem Schattendasein bewegt, da viele psychisch beeinträchtigte Menschen zu den Opfern eines der schrecklichsten Verbrechen der Geschichte, der systematischen Ermordung von psychisch kranken Menschen im Nationalsozialismus, gehörten. Daher ist es nicht verwunderlich, dass heutzutage die Menschenwürde oft im Zusammenhang mit der Psychiatrie thematisiert wird, jedoch weniger in solchen alltäglichen Situationen wie oben

formuliert. Jedoch häufig im Zusammenhang mit der Patientenautonomie und der Rechtmäßigkeit von Behandlungen gegen den eigenen Willen, dem Wert des (durch den Suizid bedrohten) Lebens, der Legitimation von medizinischer Gewalt und dem Verantwortungsbewusstsein für eigenes Handeln.

Zu Beginn des vorangegangenen Artikels wurde dargelegt, dass die Menschenwürde in den Jahren nach 1945, dem zweiten Weltkrieg, Einzug in das Grundgesetz fand. Auch die psychiatrische Ethik hat den Menschenwürdebegriff aufgegriffen, um damit das Verwerfliche an den vorangegangenen Geschehnissen zukünftig zu vermeiden. Im Gegensatz zum Grundgesetz stützt sich das Interesse der Psychiatrie an der Würde des Menschen nicht nur auf den historischen Rückblick, sondern vielmals wurden die Zustände in den Psychiatrien im Nachkriegsdeutschland seit den siebziger Jahren anhand des Begriffes näher beschrieben und verdeutlicht [11].

Inwiefern die Würde des psychisch kranken Menschen in der Psychiatrie eingeschränkt werden kann, wurde in Ansätzen bereits erörtert. Weitere Bedrohungen bilden sich in Folgendem:

An dieser Stelle wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die folgenden Informationen Beobachtungen aus der Praxis sind und sich nicht auf wissenschaftliche Belege stützen. Da sie dennoch für das Vorliegende relevant sind, werden sie aufgelistet.

Erstens werden psychisch kranke Menschen durch Zwang und Gewalt immer in ihrer Würde bedroht. Maßnahmen, die den psychisch Kranken in seiner Selbstkontrolle begrenzen, sind ethisch äußerst fragwürdig. Denn zu etwas unter physischer Gewalt gedrängt zu werden, ist sowohl kränkend als auch demütigend.

Auch werden psychisch kranke Menschen oft auf ihre Krankheit beschränkt und nicht als Person, als Ganzes, in ihrer Individualität betrachtet. Das passiert beispielsweise dann, wenn vergessen wird, dass der Zustand eines an Schizophrenie erkrankten Menschen nur eine Phase in einer umfangreichen Biographie ist, über welche man Bescheid wissen muss, damit man den Menschen, der einen gegenüber sitzt, überhaupt kennen kann.

Ebenso kann das asymmetrische Verhältnis von Therapeut und Patient zu Übergriffen führen. In der Psychotherapie besteht durchaus die Gefahr, dass Therapeuten ihre Macht ausspielen,

um ihre Patienten auf unterschiedliche Art und Weise zu instrumentalisieren und somit zu entwürdigen.

Noch dazu kann der Ort, an dem psychisch kranke Menschen in Institutionen leben, eine Gefahr für deren Würde darstellen. Denn beim Ausbau von Einrichtungen für psychisch kranke Menschen stehen gute Kontrollmöglichkeiten, leichter medizinischer Zugang und ökonomische Sparsamkeit im Vordergrund des Interesses. Jedoch ist es nur möglich die eigene Würde über einen längeren Zeitraum aufrecht zu erhalten, wenn Freiräume für Aktivitäten und Orte der Intimität existieren. In einer 2008 erschienen Studie wurde erwiesen, wie bedeutend es für die Würde des psychisch Kranken in Institutionen sein kann, Zugang zu einem separaten, möglichst autarken und unbeobachteten Raucherraum zu haben [12].

### **Verdeutlichung der Bedeutung von Würde im psychiatrischen Alltag durch Avishai Margalit**

Diskussionen in der Psychiatrie über mögliche Einschränkungen der Würde des Menschen verweisen darauf, wie unverständlich es wäre, hier nicht mehr über Würde oder Würdeverletzungen zu debattieren.

Wahrscheinlich offenbart sich dem Leser/der Leserin der entwürdigende Charakter, der den geschilderten Situationen zukommt, von selbst. Denn die Gefahr, entwürdigend behandelt zu werden, existiert nicht nur in psychiatrischen Kontexten, sondern ebenso in anderen Zusammenhängen wie beispielsweise dem Arbeitsleben, dem Privatleben, der Justiz und der Politik.

Mit letzterem hat sich Avishai Margalit in seinem Werk *Politik der Würde* auseinandergesetzt. Hier untersucht er die Merkmale einer anständigen Gesellschaft, das meint eine Gesellschaft, die ihren Mitgliedern keinen Grund gibt, sich in ihrer Würde eingeschränkt oder verletzt zu fühlen. Eine Gesellschaft, die die Selbstachtung des Einzelnen auf keine Weise bedroht.

Dem Leser/der Leserin stellt sich bestimmt die Frage, was *Politik der Würde* mit dem psychiatrischen Alltag zu tun hat und weshalb diesem Werk im Vorliegenden Beachtung beigemessen wird. Jedoch lässt sich das Bild Margalits, was ein Staat ausführen muss, um ein anständiger Staat zu sein exakt auf die Psychiatrie und dem nötigen Verständnis von Würde übertragen.

In beiden Fällen sind es Institutionen in denen die Würde des Menschen immer im Mittelpunkt aller Handlungen stehen sollte. Relevante Elemente der Würde des Menschen sind laut Margalit das Wahrgenommen werden als Individuum [13], die Kontrolle über sich selbst und die eigenen Angelegenheiten [14] sowie eine geschützte Privatsphäre [15]. Ein Staat, der seinen Mitgliedern eine solche Würde nicht gewähren kann, ist nicht anständig.

Seine Merkmale der Entwürdigung sind eins zu eins auf den psychiatrischen Alltag übertragbar. Denn die Notwendigkeit als Individuum erfasst zu werden, das Bedürfnis, Kontrolle über sich selbst ausüben zu können und der Schutz der Privatsphäre stehen in Margalits Werk analog zu den Schilderungen der Würdeverletzung in der Psychiatrie. Somit steht die Stimme einiger Kritiker, dass ohne den Begriff der Würde ausgenommen werden soll, vor zwei Schwierigkeiten:

Zum einen gibt es im psychiatrischen Alltag Situationen, in denen von Würdeverletzung gesprochen werden muss und zum anderen können diese in allen Bereichen des Lebens stattfinden. Daher wäre es nicht angebracht, den Begriff außen vor zu lassen.

### **Soziale Würde versus fundamentale Würde im psychiatrischen Alltag**

Selbstverständlich würden selbst Kritiker des Begriffs der Menschenwürde die obengenannten Schilderungen der Würdeverletzung keinesfalls schützen wollen, denn auch sie würden dem ersten Anschein nach den Standpunkt vertreten, dass es moralisch unlegitim ist, andere zu demütigen, zu entwürdigen

Der zentrale Aspekt der Kritiker besteht jedoch darin, ob der Begriff der Würde wirklich nötig ist oder ob es nicht ausreichend ist, sich auf die Rechte der Betroffenen zu beschränken. Dieser Einwand beruht auf der Tatsache, dass die Verletzungen der Würde, wie sie sich beispielsweise im psychiatrischen Kontext vorfinden lassen, gleichzeitig immer Verletzungen moralischer Rechte sind.

Jeder besitzt das Recht, nicht brüskiert zu werden. Folglich kommt auch dem psychisch kranken Menschen das Recht zu, nicht vom Pflegepersonal ungefragt geduzt und von oben herab behandelt zu werden, also das Recht respektvoll behandelt zu werden. Der Betroffene verfügt über ein Freiheitsrecht, also nicht vierundzwanzig Stunden am Tag beobachtet zu

werden. Solche Beispiele lassen bereits auf die Annahme schließen, dass für deren Beurteilung hauptsächlich die Rechte der psychisch kranken Menschen und nicht deren Würde wichtig ist.

Jedoch muss es sich hier um spezielle Rechte handeln. Denn dem psychisch kranken Menschen können im psychiatrischen Alltag ganz unterschiedliche Rechte zuteilwerden: das Recht auf ein Einzelzimmer, regelmäßige Gespräche mit dem betreuenden Arzt, das Recht, dass einem nicht das Essen weggenommen wird und so weiter. Die Nichteinhaltung dieser Rechte weist aber noch auf keine Verletzung der Würde des Betroffenen hin. Gilt allerdings die Annahme, dass ein weiteres Recht existiert, nicht würdeverletzend behandelt zu werden, muss im psychiatrischen Alltag darüber nachgedacht werden, worin sich die Bedeutung dieses Rechts manifestiert, folglich was es meint, die Würde eines Menschen zu beeinträchtigen. Hiermit wird deutlich, dass die Würde auch nicht durch den Rückgriff auf moralische Rechte überflüssig wird [16].

Kritiker könnten sich also damit arrangieren, dass der Würde ein Platz neben den Menschenrechten zukommt. Die Würde, die durch das geschwätzige Pflegepersonal verletzt wird, ist natürlich nicht die Würde, von der am Anfang des Grundgesetzes die Rede ist. Zu dieser Würde zählt nicht, dass sie unantastbar, universell und unveräußerlich als Voraussetzung gilt. Doch trotzdem ist dem Pflegepersonal vor Augen zu führen, dass sie die Würde des psychisch kranken Menschen beeinträchtigen und somit auch antasten. Denn der Betroffene, über dessen Inkontinenz durch die Indiskretion des Pflegepersonals nun die ganze Station Bescheid weiß, kann sich zu Recht darüber beschweren, dass er durch dieses beschämende Verhalten nicht mehr in der Lage ist, selbstbewusst vor den Mitpatienten zu erscheinen.

Hiermit wird ersichtlich, warum sich die Untersuchung (wie sie bereits unter Aspekte einer philosophischen *Analyse des Begriffs der Menschenwürde*. In: *Medicina Internacia Revuo (MIR)*, 1/2017 (108), 163 – 175 erläutert wurde) in *soziale Würde*, die beispielsweise durch obengenannte Indiskretion bedroht wird, und *fundamentale Menschenwürde*, die durch Zwangsmaßnahmen in Gefahr gebracht wird und von der am Anfang des Grundgesetzes die Rede ist, als sinnvoll erweist [17].

Die soziale Würde steht dem Menschen mehr oder weniger zu, sie ist sensibel für Verletzungen

und daher unbestritten ein wichtiges Thema für den psychiatrischen Alltag.

Die fundamentale Würde ist jedem Menschen eigen, unveränderbar und kann auch nicht verloren werden [18]. Jedoch ist, manchen Ansichten nach, strittig, ob sich diese überhaupt in eine psychiatrische Ethik eingliedern lässt.

Was bei solchen Überlegungen aber vollkommen unbeachtet bleibt, ist die enge Verbindung zwischen sozialer und fundamentaler Würde. Sie wurde bereits anhand der davor ausgeführten Beispiele deutlicher. Denn das Missgeschick eines Inkontinenten durch unbewusstes Verhalten an die Öffentlichkeit zu bringen, ist demütigend, doch keine Verletzung der Menschenwürde. Das Ein- und Wegsperrern eines psychisch kranken Menschen ohne dessen Einverständnis, wie es früher in Großpsychiatrien gehandhabt wurde, ist hingegen mehr als nur demütigend. Es ist auf die Art und Weise verletzend, was sich als Verletzung der Menschenwürde bezeichnen lässt.

Somit stellt es nicht nur die Verletzung eines fundamentalen Rechts dar, sondern ist ein Angriff auf die Würde des Betroffenen. Menschenwürdeverletzungen während des Nationalsozialismus, derentwegen erst Art. 1 des Grundgesetzes entstanden ist, waren mit solchen sozialen Entwürdigungen verknüpft. Diese Verbindung zeigt bereits, dass eine Missachtung der sozialen Würde häufig eng an eine Menschenwürdeverletzung gekoppelt ist und daher nicht außer Acht gelassen werden kann.

Selbstverständlich befinden sich Welten zwischen indiscretem Pflegepersonal und den Psychiatern, die die *T4-Aktion* durchgeführt haben und doch ist ihnen gemeinsam, dass ihre Handlungen einen Kernbereich des Menschen angreifen, der als Würde benannt wird. Daher ist es auch unbefriedigend und ungerechtfertigt, soziale Würde und Menschenwürde im psychiatrischen Alltag separat voneinander zu thematisieren. Die soziale Würde ist nicht gleichzusetzen mit Menschenwürde, doch um zu begreifen, welchen Platz der Menschenwürde in der psychiatrischen Ethik zukommt, ist es notwendig sie aus ihrem Verhältnis zur sozialen Würde heraus zu verstehen.

### **Konsequenzen aus der Menschenwürde für den psychiatrischen Alltag**

Aus der sozialen Würde heraus entwickelt sich also der Aspekt, dass mehr als der Körper und die Psyche des Menschen existiert,

was verletzt werden kann. Die Identität des Individuums und die damit verbundene Würde sind ebenfalls gefährdet. Sowohl die Beispiele über Würdeverletzungen in der Psychiatrie, als auch Avishai Margalits Voraussetzungen für eine gute Gesellschaft zeigen, wie viel sich heute diese individuelle Würde bedeutet. Die Bedeutung des Gebots der Achtung der Menschenwürde zeigt sich in drei Folgerungen:

Erstens hat jeder einen Anspruch, nicht in seiner Würde beeinträchtigt zu werden. Somit ist es verboten, einen anderen zu beschämen und zu kränken. Deshalb ist es wichtig, auch alltägliche Würdeverletzungen, wie das Beispiel des indiscreten Pflegepersonals zeigt, als Gefahren für das Prinzip der Menschenwürde zu formulieren. Denn die individuelle Würde des psychisch kranken Menschen gilt es anzuerkennen, das ist die Folgerung, die aus dem Gebot, die Menschenwürde zu achten, entsteht.

Zweitens geht es um die „eigentlichen“ Missachtungen der Menschenwürde, aber nicht in dem Sinn, dass die anderen Demütigungen nichts mit der Würde des Menschen zu tun haben. Die Differenz besteht darin, welche Möglichkeiten solche Verletzungen dem Betroffenen noch lassen, seine individuelle Würde weiterhin aufrecht zu erhalten oder wiederaufzubauen. Für Betroffene gestaltet es sich schwierig, solch eine Verletzung als Teil des Selbstbildes anzusehen und damit die Grundlage, die individuelle Würde wiederherzustellen, zu schaffen. Verletzungen, die das Fundament unserer Existenz, unsere Identität, die Grundlage der individuellen Würde berühren, sind niemals zu rechtfertigen [19]. Man darf brüskiert werden, jedoch niemals auf eine Art und Weise, die einen daran hindert, mit dem Leben zurecht zu kommen.

Drittens existieren, abgeleitet vom Gebot die Menschenwürde zu achten, nicht nur Unterlassungsgebote, sondern auch Verpflichtungen. Wir sind in der Pflicht, uns gegenseitig bei der Aufrechterhaltung unserer Würde zu helfen und zu unterstützen. Deutlich wird das an Menschen, die noch nicht, nicht mehr sowie nie in der Lage sind, sich um die eigene Würde zu kümmern.

Jedoch kommt es immer mal wieder für jeden von uns vor, von der aktiven Unterstützung des Umfeldes abhängig zu sein, um Würde bewahren zu können. Krankheiten sind das beste Beispiel an dieser Stelle, denn manchmal genügt es nicht, nicht herabschauend behandelt zu werden, es



muss einem auch früh genug Unterstützung zukommen, um die Würde bewahren zu können.

### **Empfehlungen für den Umgang mit psychisch kranken Menschen**

Im Folgenden liegt der Fokus auf Bedürfnissen von psychisch langzeiterkrankten Menschen. Im Wort „Langzeit“ findet sich bereits das Verhältnis der Zeit, über das als erstes aufgeklärt werden soll. Wenn die zeitliche Ausdehnung der Betroffenen kalendarisch durch Wochen, Monate oder Jahre artikuliert werden soll, dann wird den besonderen Belangen der chronisch psychisch kranken Menschen und ihrem zeitlichen Ausmaß nicht entsprochen. Für psychisch kranke Menschen hat die kalendarisch messbare Zeit ein anderes Gewicht als das, was psychisch gesunde Menschen unter „gelebter Lebenszeit“ fassen [20]. Eine langanhaltende Dauer durch eine psychische Krankheit eingeschränkt zu sein, meint in Äußerungsmöglichkeiten des Lebens beschnitten und schwach zu sein. Das beinhaltet sowohl die Reduzierung der Zuversicht und Hoffnung, als auch die Verdüsterung des eigenen historischen Lebens. Denn das Wissen um Fragen, woher man kommt, wohin einen die Wege geführt haben und wo sie einen noch hinleiten, ist für das bewusste Sein von existenzieller Bedeutung. Wenn dieses bewusste Sein jedoch durch die lange Dauer einer psychischen Erkrankung wesentlich reduziert wird und der Betroffene im Jetzt bleibt, dann befindet sich derjenige in einem Zustand, dessen Ausmaß sich allein durch kalendarische Messeinheiten nicht erschließen lässt.

Jedes pädagogisch-therapeutische Handeln im Umgang mit psychisch kranken Menschen bedeutet Zumutung für den Adressaten, als auch Wagnis für den Verantwortlichen. Doch die folgenden Aspekte sind unabdingbar für das Verhältnis des Sonderpädagogen mit dem psychisch beeinträchtigten Menschen.

Der Verständnizugang zu der Eigenwelt des anderen eröffnet sich einem am einfachsten durch mitmenschliche Nähe. Damit ist eine Vertrautheit, die durch respektvolle Distanz gekennzeichnet ist, gemeint. Denn in dieser Vertrautheit kommt der ganze Mensch vor und nicht nur eine Person, die auf ihre psychische Krankheit reduziert wird. Kurzgefasst: Man sollte sich zueinander so verhalten, dass man zu gegenseitig lesbaren „beschriebenen Blättern“ wird.

Des Weiteren muss die Gefahr der Einsamkeit vermieden werden. Oft sind psychiatrische Kliniken so strukturiert, dass sie an die Versorgung körperlich kranker Menschen erinnern. Jedoch wird in solchen anonymen Zuständen weder Nähe noch Gemütlichkeit einen Platz finden. Warum wird im Bereich der Psychiatrie noch immer von Stationen geredet, wenn es doch um Wohnbereiche gehen sollte? Ist es nicht mehr der „Umzug in eine neue Wohnung“ als eine „Krankenhausaufnahme“, wenn ein psychisch beeinträchtigter Mensch zu einer stationären Behandlung kommt [21]? Denn auch zur Psychiatrie gehört das Beschäftigtsein. Deswegen sollten Sonderpädagogen sich darum kümmern, dass jeder die Möglichkeit zu einem sinnvollen Tun hat, dass sie den psychisch Kranken helfen, plausible Sinnhaftigkeit zu vermitteln.

### **Pädagogische Erstbegegnung in Würde**

Die erste Begegnung unter Berücksichtigung der Würde ist besonders schwierig, deswegen wird auf folgende wichtige Punkte hingewiesen.

Die Begegnung mit dem Gegenüber, und das ist nicht selbstverständlich, muss gewollt sein, wobei das Ausmaß des eigenen Wollens wesentlich von der inneren Bereitwilligkeit abhängt.

Als pädagogischer Ansprechpartner im psychiatrischen Alltag muss ständig zwischen Möglichkeit und Wirklichkeit unterschieden werden. Vielmehr noch das Gleichgewicht zwischen den beiden gehalten werden, denn nur so erfährt einen und wird seinem Gegenüber, dem psychisch kranken Menschen, offen begegnet. George Devereux hat damals bereits in vielen seiner Schriften betont, dass zwei unterschiedliche Ideen und Wahrnehmungen benötigt werden, wenn von einem Menschen etwas Wahres erfahren werden soll. Denn nur aus der Differenz von mehreren Wahrnehmungen entsteht das Wahre [22]. Daher sollte auch kein psychiatrisches Gutachten verfasst werden, in dem nicht die Berichterstattung mehrerer Menschen und unterschiedlicher im psychiatrischen Alltag tätigen Berufsgruppen berücksichtigt wird.

Darüber hinaus muss die innere Haltung von einem Menschenbild, dass die Einzigartigkeit eines jeden zum Wertvollsten werden lässt, gekennzeichnet sein. Denn nur durch die eigene Neugier auf das Einmalige und Unterschiedliche eines jeden mir begegnenden Menschen kann der fachlichen Wahrnehmung, die einen das

Gleichartige bei verschiedenen Menschen erkennen lässt, entgegengewirkt werden.

Folglich ist es als im psychiatrischen Alltag Tätiger von größter Bedeutung, sich um die Klärung und Definition des eigenen Menschenbildes zu kümmern, damit eine philosophisch „weiche“ Umgebung für die Erstbegegnung entstehen kann. Macht man sich sein eigenes Menschenbild jedoch nicht bewusst, resultiert anstatt der Begegnung eine an harten Tatsachen angelehnte Verobjektivierung und Versachlichung des Menschen – Würde steht dann aber außen vor.

Bei der Entwicklung des Menschenbildes im psychiatrischen Alltag ist es hilfreich von dem verzweifeltsten und eingeschränktesten respektive besonders vulnerablen Menschen auszugehen, um eine würdige Erstbegegnung überhaupt erst zu ermöglichen. Denn ist das eigene Menschenbild hier von einem durchschnittlichen Menschen geprägt, dann befinden sich alle andersartigen Menschen und somit auch die Einzigartigkeit eines jeden außerhalb des Menschenbildes, somit wird der Mensch zur Sache erklärt.

Es ist auch wichtig zu verstehen, dass Sonderpädagogen im psychiatrischen Alltag nur eine Art Austauschfunktion für einen bestimmten Zeitrahmen innehaben. Sie sind nicht der zeitliche Nullpunkt einer schweren Leidengeschichte, denn in der Zeitspanne vor ihnen sind der psychisch beeinträchtigte Mensch und seine Angehörigen bereits miteinander beschäftigt gewesen und umgegangen. Es war einfach zu einem gewissen Zeitpunkt eine dritte Person, die mit sympathischer Distanz den Konflikt löst, nicht vorhanden. Somit stehen psychiatrisch Tätige versinnbildlicht lediglich als Ersatzspieler zur Verfügung und das auch nur so lange, bis ein solcher Dritter überflüssig wird.

Noch dazu muss einem in der pädagogischen Erstbegegnung bewusst werden, dass es gar kein Individuum gibt. Denn der Mensch, der einem gegenübertritt, ist immer auch ein Teil einer Familie, einer Peer-Group, eines Kollektivs. Indem sich auf die Begegnung mit dem psychisch kranken Menschen eingelassen wird, wird in gewisser Weise gleichzeitig auch Verantwortung für die Mitglieder der Familie, die alle auf eine bestimmte Art und Weise unter der jeweiligen Situation leiden und einen Ausweg finden wollen, übernommen. Das zeigt bereits, dass eine Begegnung im psychiatrischen Alltag nie eine

lineare Beziehung zwischen zwei Menschen ist, sondern immer ein trianguläres System aus dem psychisch beeinträchtigten Menschen, den Angehörigen und dem psychiatrisch Tätigen, wodurch sich ein System mit unterschiedlichen Wechselbeziehungen ergibt.

Zusätzlich sollte sich mit der Äußerung „Ich verstehe dich“ zurückgehalten werden, sie sollte sogar unterlassen werden. Denn sie ist nicht nur erkenntnistheoretisch betrachtet unmöglich, sondern sie verfehlt den Auftrag der sonderpädagogischen Begegnung komplett, der sich darin gründet, dass der psychisch Kranke sich wieder besser versteht, dass er wieder zu sich selbst findet und seine Situation besser meistern kann. Der sonderpädagogische Auftrag besteht nicht darin, dass der Betroffene den psychiatrisch Tätigen, seine Absichten und was dieser für Ziele auf dem gemeinsamen Weg hat, besser nachvollziehen kann. Dies ist jedoch eines der meisten Missverständnisse im Umgang mit psychisch kranken Menschen.

Als ein weiteres Leitmotiv für die pädagogische Erstbegegnung lässt sich folgendes Sprachbild heranziehen: „In der Begegnung begegnen sich Gegner.“ [23].

Dadurch wird in der Erstbegegnung die Achtung der generellen Fremdheit des anderen Menschen formuliert, sowohl seine Würde als auch seine eventuelle Gefährlichkeit wird damit anerkannt. Es wird der Respekt sowohl vor der Andersartigkeit als auch der Einzigartigkeit verdeutlicht, wie auch akzeptiert, dass der andere etwas anderes will. Dies resultiert schon bereits daraus, dass der Andere zum einen ein Anderer ist und zum anderen Erstbegegnungen im psychiatrischen Alltag häufig auch eine Zwangsbegegnung darstellen, somit unfreiwillig stattfinden. Der zwanghafte Charakter der Begegnung, und das ist wichtig zu realisieren, ist stetig vorhanden. Das bedeutet auch dann, wenn der psychiatrisch Tätige betont, dass er helfen will und der psychisch kranke Mensch zusichert, dass er diese Hilfe haben möchte [24]. Es ist eben keine Begegnung in einem natürlichen, zufälligen Kontext. Soll die Erstbegegnung professionell abgewickelt werden, sollten psychiatrisch Tätige auch das noch so kleine Helfersyndrom, das sich in ihnen bemerkbar macht, ausblenden. Viele in psychiatrischen Institutionen Tätige haben in ihrem Alltag bereits Beziehungen erlebt, in denen sie sich von Anfang an mit dem Betroffenen gut



verstanden haben, wobei dies oft passiert ist, indem wichtige Aspekte der Gesamtsituation in den Hintergrund gerückt worden sind. Der psychisch kranke Mensch erklärt womöglich noch, dass er sich bisher noch nie so gut verstanden gefühlt hat. **Doch Achtung:** Eine professionelle Beziehung im psychiatrischen Alltag kann durch keine Freundschaft oder zu viel Nähe getragen und ausgehalten werden. Denn aus einer professionellen Distanz, die die Würde des anderen achtet, kann Nähe werden. Doch aus zu viel Nähe bildet sich nie wieder eine konstruktive Distanz heraus.

Auch sollten die Gegenstände während der Erstbegegnung so gewählt sein, dass sich der andere nicht vorrangig als Symptomträger, sondern als Person angesprochen fühlt. Denn mit dem eigenen Interesse und der eigenen Neugier gegenüber dem Anderen lässt sich nicht nur etwas lernen, sondern damit wird dem Gegenüber gleichzeitig auch Glaubwürdigkeit und respektvolles Vertrauen vermittelt.

Zum Schluss dieser Empfehlungen soll noch an das seit langer Zeit bestehende *Konzept der tätigen Gemeinschaft* von Manfred Bleuler erinnert werden [25].

Nach diesem fällt es allen Menschen leichter zu sprechen, wenn sie währenddessen gemeinsam etwas tun, denn dann wirkt das Sprechen nicht so nackt. Dies ist vor allem für die Verletzlichsten in unserer Gesellschaft, also auch für die psychisch kranken Menschen, von besonderer Bedeutung. Ist es denn nötig, dass das Gespräch der Erstbegegnung immer in einem Raum, indem sich gegenüber gesessen wird, stattfinden muss? Kann das erste Gespräch einer neuen Begegnung im psychiatrischen Alltag nicht im Rahmen eines beispielweise gemeinsamen Spaziergangs stattfinden? Denn hier muss sich nicht gegenübergesessen und in die Augen gesehen werden, sondern es ergibt sich die Möglichkeit zum Austausch, indem ein Teil des (Lebens-)Weges miteinander gegangen wird. Ist eine solche Art der Begegnung nicht vertrauensstiftender, schonender und somit auch fruchtbarer? Wird auf diese Art und Weise von Sonderpädagogen bei der gemeinsamen Tätigkeit die Qualität einer Erstbegegnung in Würde nicht eher sichergestellt, als durch eine aktive Konfrontation? Wenn die Würde gewahrt bleiben soll, darf das „Arbeiten mit Menschen“ oft nur beiläufig vonstattgehen [26].

All diese Aspekte deuten darauf hin, dass Sonderpädagogen im Umgang mit psychisch kranken Menschen eine Menge an Herausforderungen und Kompetenzen mitbringen müssen, auch und vor allem, was die Erstbegegnung betrifft. Denn die Erstbegegnung ist es, die den Grundstein für eine respektvolle und vertraute Beziehung, in der sich auf Augenhöhe begegnet werden kann und in der der andere als Mensch gesehen wird, legt.

### **Spezialfall: Kinder – und Jugendpsychiatrie**

Dass die Kinder – und Jugendpsychiatrie und die Sonderpädagogik bei Verhaltensstörung nicht nur benachbarte Gebiete sind, sondern sich überschneiden, somit theoretisch als auch praktisch durch Gemeinsamkeiten verbunden sind, ist eine wesentliche Annahme bei dem Unterfangen, im Hinblick auf den Begriff der Menschenwürde sonderpädagogische wie auch jugendpsychiatrische Ansichten darzulegen.

Im Fall der Kinder – und Jugendpsychiatrie akzentuiert sich die solidarische Verantwortung im Vergleich zur allgemeinen Psychiatrie insofern, dass der noch werdende Mensch besonders von seiner Umwelt, von der ihm begegnenden Welt, abhängig ist. Zwar stimmt es, dass auch der erwachsene Mensch mit dem, was ihm begegnet, verbunden ist, doch ist er in seiner seelischen Konstitution vollendet. Doch das Wesen und die seelische Struktur des Kindes und des Jugendlichen entfaltet, strukturiert und manifestiert sich erst im Erlebnis mit der begegnenden Welt [27].

Der auf Würde basierende Umgang eines Sonderpädagogen zu einem jungen Menschen mit psychischer Erkrankung muss sich auf etwas richten, das noch nicht ist, jedoch sowohl werden als auch verfehlt werden kann. Im Fokus befindet sich hier das nach Nohl „leidenschaftliche Verhältnis eines reifen Menschen mit einem werdenden Menschen“ [28], in das es gilt Antizipation, Hoffnung und Erfahrung einzubringen.

Die stationären Einrichtungen der Kinder – und Jugendpsychiatrie, um deren Alltag es hier geht, benötigen zuerst eine Bestimmung. Oft gelten sie als letzte Zufluchtsorte für junge Menschen, die von ihrem Weg abzukommen drohen, also in ihrem Werden vom Scheitern bedroht sind. Hierher kommen die jungen Menschen, für die die Zuwendung der ambulanten Institutionen, der Heime, selbst durch professionelle ambulante

Anteilnahme erweitert, nicht mehr ausreichend war. Stationäre Kinder – und Jugendpsychiatrie ist oftmals der letzte Ausweg, bei dem ein multiprofessioneller Umgang von medizinischen, psychologischen, pflegerischen und pädagogischen Kompetenzen entscheidend ist. Die Kinder – und Jugendpsychiatrie steht häufig zwei verschiedenen Arten von Skepsis gegenüber.

Zum einen wird versucht das Wort „Psychiatrie“ vor allem wegen seiner etikettierenden Funktion zu umgehen. Doch sollte auch im Hinterkopf behalten werden, dass die hier lebenden Kinder und Jugendlichen bereits als Gescheiterte von der Gesellschaft bestimmt und somit etikettiert wurden.

Zum anderen herrscht sonderpädagogische Skepsis gegenüber medizinischer Nosologie, das meint, einer Krankheit einen Namen zu geben. Denn verfehlt eine nosologische jugendpsychiatrische Diagnose den behandlungsbedürftigen jungen Menschen nicht eher, als dass sie ihn versteht? Indem der Behandlungsbedarf auf das rein Medizinische beschränkt wird, geht die individuelle und einmalige Vielfalt des Einzelnen verloren. Beispielsweise wird die Magersucht auf eine Bewusstseinsstörung und den Zusammenbruch des Stoffwechsels, die Psychose auf eine fibrile Hyperkinese reduziert. Die Verminderung auf eine nosologische Bestimmung führt sowohl zu einem gewissen Vorbehalt als auch zu einer Festlegung des Defizitären [29]. Hier werden die blockierten und noch unvollständig hervorgebrachten und ausgebildeten Potentiale des jungen Menschen weder beachtet, noch gewürdigt. Tatsächlich ist eine kinder – und jugendpsychiatrische Behandlung keine Auseinandersetzung mit Krankheit, sondern eher eine mit Menschen, deren Einschränkungen in mancher Hinsicht auch mehr oder weniger definierte Bezeichnungen zukommen können. Im Zentrum der Begutachtung sollten die blockierten und eingeschränkten Möglichkeiten des jungen Menschen und deren Aufdeckung und Klärung stehen, doch auch die Feststellung dessen, wodurch dieser in seiner Bedingtheit gestört wird. Somit sollte sich die eigentliche und unvermeidliche Diagnose auf die Erkennung des noch nicht Gebildeten, aber zu Bildenden fokussieren und stützen [30].

Bei diesem Ansatz wird bereits deutlich, dass sich die stationäre Kinder – und Jugendpsychiatrie in einem Spannungsfeld zwischen pädagogischer Verantwortung und psychopathologischen Begreifens befindet. Für die Auseinandersetzung

mit diesen jungen Menschen, deren seelische Struktur sich noch nicht in ausreichender Vielfalt begehrender Welt differenziert hat, werden hinreichend unterschiedliche und pädagogisch verantwortende Expositionen benötigt. Denn Kinder und Jugendliche in der Kinder – und Jugendpsychiatrie sind gleichermaßen von der Umwelt, wie auch von der Berücksichtigung ihrer veränderten Erlebnis – und Verarbeitungsweisen abhängig. Das hat zur Folge, dass Geduld in Form von Zeitaufwand und Toleranz, ebenso wie ein sensibler Umgang dringend erforderlich sind [31].

Die Idee der Sonderpädagogik im Alltag der Kinder – und Jugendpsychiatrie sollte auf Handlungen abzielen, die den jungen Menschen dabei behilflich sind, den Alltag wieder neu wahrzunehmen. Der Ausgangspunkt der Erziehung sollte von den Schwierigkeiten ausgehen, die das Kind hat und nicht von denen, die es macht. Sonderpädagogisch verantwortliches Handeln im klinischen Alltag eröffnet die Möglichkeit, Probleme dort aufzugreifen, wo sie sich für das Umfeld stellen, das heißt somit in der alltäglichen Auseinandersetzung angeblicher Banalitäten wie beispielsweise einem geregelten Tagesablauf.

Das bedeutet, dass sonderpädagogisches Handeln in einem kinder – und jugendpsychiatrischen Umfeld nicht in speziellen, vom Alltag abgesonderten, Situationen stattfindet. Denn funktionierende Alltäglichkeit wird dort erzeugt, wo durch gemeinsame Erfahrungen, Unternehmungen und Erlebnisse, Vertrauen durch alltägliche Nähe erzeugt wird, wo Situationen wieder als vorhersehbar und verlässlich erfahren werden können.

Hier wird versucht deutlich zu machen, wie wichtig es ist, dass Alltagshandeln in der Kinder – und Jugendpsychiatrie zu einem pädagogischen Konzept wird, dass professionelle Sachkompetenz und Kenntnis in der Strukturierung von Arbeits-, Lern-, Gruppen – und Gesprächssituationen erfordert. Denn nur so lassen sich die Chancen des vielfältigen, gegensätzlichen und anspruchsvollen Alltags nutzbar gestalten. Elemente wie Abwarten, Aushalten, gemeinsames Handeln und sich aufeinander einlassen sind dabei unverzichtbar.

Sonderpädagogen in der Kinder – und Jugendpsychiatrie müssen die Eigenschaften besitzen zum einen für etwas einzustehen und zum anderen sich zu öffnen. Es ist nötig, dass sie die Fähigkeit besitzen, ein passendes

Gleichgewicht aus Nähe und Distanz zu finden. Denn die unausgeglichene psychosoziale Autonomie des Jugendlichen sollte nie durch pädagogische Handlungen, sind sie auch noch so gut gemeint, gefährdet werden. Es ist wichtig dem jungen Menschen auch mal Freiraum zu geben, ihn alleine zu lassen, nicht das Bedürfnis zu bekommen, alles von ihm mitbekommen zu müssen, ihn nicht durchgehend zu beobachten [32]. Für psychisch kranke junge Menschen übernehmen Sonderpädagogen vor allem dann eine Vorbildfunktion, wenn sie sich als Person und nicht als Professioneller für den anderen interessieren. Nur so wird der Jugendliche einem Autorität zusprechen. Die Fremdheit und die Grenzen des jungen Menschen müssen anerkannt werden und es muss versucht werden den Lebenskontext aus dessen Standpunkt heraus befreien zu können.

Somit ist der Alltag einer Kinder – und Jugendpsychiatrie sowohl auf strukturelle als auch konzeptionelle Optionen, in denen sich der junge Mensch im Umfeld von Therapie, Erfahrung, Erziehung und Selbstlernen entwickeln kann, angewiesen.

### **Exkurs: Auswirkungen der UN-Behindertenrechtskonvention auf psychisch kranke Menschen**

Dieser Exkurs ist vor allem in der heutigen Zeit, in der sich alles um Inklusion und die Gleichstellung von Menschen mit Behinderung mit der restlichen Gesellschaft dreht, besonders wichtig. Denn in diesen Diskussionen wird oft zu frühzeitig ein Entschluss gefasst mit dem Fokus, die Inklusion voranzutreiben. Doch, dass sich der gutgemeinte Wille des Fortschritts der Inklusion schnell zu schwerwiegenden Folgen für bestimmte Gruppen von Behinderungsformen ausweiten kann, soll hier gezeigt werden. Explizit werden hier die Konsequenzen und Lücken dargelegt, die sich aus der Behindertenrechtskonvention für psychisch kranke Menschen ergeben.

Die absolute Gleichstellung von Menschen mit Behinderung mit den sonstigen Mitgliedern der Gesellschaft wird durch die *Konvention der Vereinten Nationen über die Rechte behinderter Menschen* (UN-BRK) gefordert. Das hat zum Ziel, dass eine Behinderung keinen Grund für Einschränkung weder von Bürgerrechten, noch von Teilhabechancen darstellen darf. Die Gesellschaft ist sogar dazu verpflichtet alle nötigen Hilfsmittel, die von behinderten Menschen

für die Umsetzung ihrer Chancen und Rechte benötigt werden, zur Verfügung zu stellen. Doch was folgt aus dieser Forderung für den Umgang mit psychisch kranken Menschen?

Wenn die Behindertenrechtskonvention ihre Ansprüche von den Rechten und Teilhabechancen der Menschen ohne Behinderung ableitet, wird sofort ersichtlich, dass zwischen den allgemeinen gesellschaftlichen Umgang und dem Umgang mit psychisch kranken Menschen massive Differenzen vorhanden sind. Dies wird im Folgenden sowohl am Beispiel der Fremdgefährdung, als auch an der Eigengefährdung näher thematisiert.

Falls eine Person eine andere Person bewusst gefährdet, angreift oder sogar verletzt, greift die Polizei ein und hält den Angreifer, wenn es die Situation erforderlich macht, auch gewaltsam von seinen Handlungen ab und bringt ihn anschließend vorerst unter polizeilichen Gewahrsam. Oft stehen dem Täter dann Geldstrafen, Schadensersatzleistungen bis hin zu Haftstrafen bevor [33]. Kommt jedoch bei gleichem Szenario der Verdacht auf eine psychische Erkrankung des Handelnden auf, wird komplett anders vorgegangen. Um die Bedrohung abwehren zu können, werden häufig Einweisungen in eine psychiatrische Klinikstation vorgenommen. Somit führt dies zur möglichen Frage einer zwangsweisen Behandlung. Forderungen bezüglich Schadensersatzes führen zu keinem Ergebnis und Strafverfahren führen abhängig von der Schuldfähigkeit oft zu einer mildereren Strafe [34].

Falls in einer ärztlichen Behandlung keine psychische Erkrankung im Mittelpunkt steht, darf jeder selbst entscheiden, ob er eine vom Arzt empfohlene Behandlung vollzieht oder nicht, beispielsweise ob man sich bei der Diagnose Krebs einer Chemotherapie aussetzt und im Extremfall steht es jedem Bürger frei auch sein Leben beenden zu können.

Werden jedoch im Zusammenhang einer psychischen Beeinträchtigung Suizidvorhaben geäußert, werden diese notwendigerweise sogar gewaltsam abgewehrt. Auch Zwangsbehandlungen werden in solchen Situationen als plausibel erklärt [35].

Natürlich wird auf diese Differenzen zwischen Psychiatrie und der restlichen Gesellschaft nicht aufmerksam gemacht, um eine Auflösung des psychiatrischen Sonderfalls zu proklamieren. Denn Menschen mit Suizidabsichten auf sich alleine gestellt zu lassen, ist gleichermaßen

menschenunwürdig und verwerflich, wie ein Strafverfahren bei dem die Schuldfähigkeit nicht berücksichtigt wird. Auch die antipsychiatrische Haltung, die Gewalt und Zwang in der Psychiatrie komplett unterbinden will, muss sich bestimmten Fragen stellen: Soll in akuten Krisen verängstigten Personen, die sich mit Gewalt gegen scheinbare Feinde verteidigen, einfach weitere Hilfe vorenthalten werden und sollen sie nur unter polizeilichen Gewahrsam gebracht werden? Oder sollen beispielsweise Maniker in schweren Krisen auf sich gestellt sein, bis die manische Krise ausufert und möglicherweise bis ins Strafverfahren führt?

An dieser Stelle wird das Dilemma, in dem sich die Psychiatrie mit ihren Zwangsmaßnahmen befindet, deutlich [36]. Außerdem zeigt es auf, dass es zweifelsohne Situationen gibt, in denen die psychiatrischen Möglichkeiten der Gefahrenabwehr für die Betroffenen die menschenwürdigere Lösung sein können – richtig, können.

Denn es ist nicht außer Acht zu lassen, dass sich zwischen der Theorie und der Praxis eine große Lücke befindet. Daher ist es umso wichtiger, Gesetznormen und den gelebten Alltag in regelmäßigen Abständen miteinander abzugleichen und zu überprüfen. Wenn die Behindertenrechtskonvention verlangt, die Rechte von Menschen aufgrund ihrer vorherrschenden Behinderung nicht zu begrenzen, so bedeutet das auch, dass die im Gesetz festgehaltenen Bestimmungen zu Zwangsmaßnahmen und – unterbringungen neu aufgesetzt oder zumindest überarbeitet werden müssen, so dass deren Anwendung stark limitiert werden muss.

Außerdem befinden sich Justiz, Polizei und psychiatrische Institutionen in der Pflicht, die Voraussetzungen und Notwendigkeiten für Zwangsmaßnahmen bei psychischen Behinderungen in jedem Einzelfall behutsam zu prüfen und deren Ausführung gründlich zu bewachen und das bedeutet, gewissenhafter und kritischer als es bisher im Alltag stattfindet.

Es ist nachvollziehbar, dass im Hinblick auf Zwangsmaßnahmen in der Psychiatrie von der Mehrheit der Gesellschaft oft der Standpunkt besteht, dass diese würdverletzend und oft verachtenswert sind, da dort die Rechte von Menschen über das gesetzlich sanktionierte Maß hinweg begrenzt werden. Selbst wenn das unter bestem Vorhaben der Helfenden geschieht, so ist es für Betroffene trotzdem häufig extrem

traumatisierend. Die Gründe, weshalb ein wohlmeinender Zwang mit den besten Absichten von Betroffenen als lebensschneidend im negativen Sinne, obwohl er doch im besten Sinne für deren Rehabilitation unterstützend sein soll, wahrgenommen wird, sind im Folgenden angemerkt.

In der Vergangenheit der Psychiatrie wurden oft Maßnahmen mit schwerwiegenden Auswirkungen durchgeführt. Hier sei beispielsweise an die Insulinkur, die psychiatrische Hirnchirurgie, oder aber auch die Elektrokampfbehandlung, welche auch heute noch angewendet wird (wenn auch mit weniger Folgen), erinnert [37]. Auch ein Teil der antipsychotischen Medikamente kann unerwünschte Nebenwirkungen hervorbringen.

Die Anwendung solcher Maßnahmen wurde bereits jeher mit der „Logik des kleineren Übels“ verantwortet, das meint die Annahme, dass der ausgeführten Maßnahme gegenwärtig nichts Besseres, also wirksameres und risikoärmeres, gegenüberstehe. Daher war die Maßnahme, selbst wenn sie fragwürdig war, noch immer die bessere Variante als das Nichtstun. Das eigentliche Übel der Psychiatrie liegt aber nicht in der Vergangenheit, sondern in der auch heutzutage gegenwärtigen Eigenheit, die negativen Seiten ihrer helfenden Maßnahmen vor sich, den Betroffenen und der Gesellschaft zu banalisieren.

Oft fehlt es an vollständigen Informationen zu eventuell auftretenden Nebenwirkungen, was daher kommt, dass einige Spätschäden, die, wenn überhaupt, erst nach einigen Jahren erscheinen können, bei der Abwägungsentscheidung für die Verordnung nicht mit einfließen. Somit sind Betroffene nicht fähig, ihre Rechte komplett wahrzunehmen und haben nicht die Möglichkeit sich bei der einseitigen Darstellung des Nutzens zu behaupten. Auch scheint die Sichtweise auf Menschen in akuten psychischen Krisen es zu erlauben, ihnen die Entscheidung über sich selbst so lange, bis sie wieder fähig sind, für sich zu entscheiden, zwangsweise abzunehmen. Das bedeutet, wenn es erforderlich ist, Betroffene auch in fachspezifische Institutionen einzuweisen und ihnen eine Behandlung zu verordnen, die die Fähigkeit der Selbstbestimmung erneut auslösen kann. Selbst wenn es mittlerweile der Fall ist, Zwangsunterbringungen höchststrichterlichen Grenzen auszusetzen, so muss man sich im

psychiatrischen Alltag darüber bewusst sein, dass schwer psychisch kranke Menschen in akuten Situationen die, durch Neuroleptika erreichte Rückbildung von psychotischen Symptomen nicht zwingend als eine Erweiterung der freien Willensbildung wahrnehmen, sondern oft als „chemische Zwangsjacke“ [38].

Für die aufgezeigten Konfliktsituationen gibt es sicher keine einfachen Lösungswege, wie ein allgemeines Verbot von Neuroleptika oder Zwangsmaßnahmen. Vielmehr ist in jeder Situation eine gewissenhafte Abwägung nötig, bei der alle Beteiligten (das heißt Betroffene, Arzt, Therapeut, Angehörige) mit involviert sein sollten und eine gründliche Überwachung mit einhergehender andauernder Reflexion der vollzogenen Maßnahme stattfinden muss. Ebenso ist es wichtig, dass einfach zugängliche Möglichkeiten zur Beschwerde vorhanden sind. Um realistisch zu bleiben, muss eingesehen werden, dass Zwangsmaßnahmen wahrscheinlich auch zukünftig zum psychiatrischen Alltag gehören werden, obwohl sie für Betroffene extrem würdevollend und traumatisierend sind. Deswegen ist es dringend notwendig und unumgänglich Maßnahmen zu erfassen, die Zwangsbehandlungen als letzten Schritt gar nicht erst, aber auf jeden Fall so selten wie möglich aufkommen lassen. Das erschließt sich auch für die Gesellschaft aus der Forderung der Behindertenrechtskonvention der Vereinten Nationen.

Ambulante Dienste für psychisch kranke Menschen, eine flächendeckende gemeindenahere Versorgung, müssen, wie es bereits damals in der Psychiatrie-Enquête gefordert wurde, weiter und besser ausgebaut werden. Das bedeutet vor allem den Ausbau von Krisendiensten, die für Betroffene rund um die Uhr erreichbar sind, einschließlich ambulanter ärztlicher Behandlung, die durch Krisenwohnungen erweitert werden können. Denn erst, wenn es gelungen ist, die ambulanten Strukturen so weit zu ergänzen, dass sie zum Regelfall bei psychischen Kriseninterventionen werden, können sie stationäre Aufnahmen, und somit Zwangseinweisungen, überflüssig machen, zumindest in einem erheblichen Teil der Situationen. Der ambulante Ausbau muss so weit vorangetrieben werden, dass die Möglichkeit besteht, aufkommende Krisen rechtzeitig mit leistungsfähigen Hilfsangeboten entgegenwirken zu können.

### **Ausblick: Krisenbetten als Beispiel für eine verbesserte ambulante Versorgung**

Wie bereits erwähnt, stellen Krisenbetten eine bereits alte Forderung der Psychiatriereform von 1975 dar, jedoch sind sie bisher in Deutschland nur an wenigen Orten vorhanden. Krisenbetten oder Krisenwohnungen erlauben psychisch kranken Menschen, die während einer akuten Krise nicht in ihrem gewohnten Umfeld bleiben können, eine Rückzugsmöglichkeit jenseits einer Psychiatrie. Charakteristisch für sie ist eine Atmosphäre, die eher einer normalen Wohnung als einem Krankenhausmilieu gleicht und ein einfacher Zugang dieser Hilfe [39]. Auch haben solche Rückzugsräume den Vorteil, dass psychisch kranke Menschen in ihrem Umfeld bleiben können und sie ihnen oft eine Behandlung anbietet, die auf die individuellen Situationen ausgerichtet ist, aber trotzdem die Kontinuität der Bezugsperson sicherstellt. Der Zugang zu solchen Krisenbetten passiert in der Regel über eine Kontaktaufnahme mit dem Hilfsangebot des allgemeinen Krisendienstes. Nachdem zuerst eine telefonische Beratung stattgefunden hat, findet ein persönliches Gespräch, entweder in den Räumlichkeiten des Krisendienstes oder wenn nötig bei einem sofortigen Hausbesuch, statt und daraufhin erfolgt die Aufnahme in eine Krisenwohngruppe. Eine sofortige Aufnahme in heiklen Situationen wird durch ein sogenanntes Notfallbett gewährleistet [40]. Das bedeutet, dass neben den regulär verfügbaren Plätzen der Krisenwohngruppen ein jederzeit belegbares Notfallbett zur Verfügung steht. Der Aufnahmeprozess in Notfällen ist äußerst niederschwellig. In der Regel werden zwar mit Interessenten der Krisenwohngruppe vorab Gespräche abgehalten und Aufnahmevereinbarungen vollzogen, aber in akuten Situationen kann die Aufnahme in die Krisenwohngruppe ohne jegliche Formalitäten, Anforderungen und Verpflichtungen vollzogen werden.

Krisenwohngruppen sind in ein Setting von gemeindepsychiatrischen Hilfsangeboten eingebunden wie einer Tagesklinik, einer Institutsambulanz, vierundzwanzig Stunden Krisendienstes und weiteren, abhängig vom Standort. Dadurch werden Betroffenen der Krisenwohngruppen eine ambulante, ärztliche und nichtärztliche Behandlung, aber auch andere Angebote wie Ergotherapie, psychoedukative Maßnahmen und pädagogische Möglichkeiten



angeboten. Zusätzlich ermöglichen sie eine hauswirtschaftliche Versorgung und eine Betreuung rund um die Uhr [41]. Das Notfallbett kann dabei ambulant für nur wenige Stunden bis über die Nacht und maximal das Wochenende benutzt werden. Dadurch wird ein schneller Zugang zu ambulanten Hilfen gewährleistet. Wenn sich die akute Krise bis zum nächsten Tag nicht gelegt hat, wird mit dem Betroffenen das weitere Vorgehen besprochen. Das kann sich zu einer weiteren Betreuung auf der Krisenwohngruppe, einer Weiterbehandlung durch einen Arzt oder auch zu einem Besuch in einer Tagesklinik entwickeln. Denn die Krisenwohngruppe kann auch in Kombination mit anderen ambulanten Hilfen weiterhin wahrgenommen werden.

Im Mittelpunkt von Krisenwohngruppen steht zuerst die Entlastung und Versorgung, der in akuten Krisen befindenden psychisch kranken Menschen, danach das Wiedererlangen von Alltagskompetenzen und zum Schluss die Unterstützung bei der Orientierung auf das bekannte Umfeld. So wird also ein Rückzugsort mit Strukturen und kompetenter Betreuung bereitgestellt. Das Ziel ist es, Ressourcen der Betroffenen zu wecken, die unterstützend wirken sollen, damit sie ihre Krisen in einem bestimmten Rahmen nach eigenen Anschauungen bewältigen können. Häufig erleben Betroffene, die bereits eine oder mehrere Phasen ihrer psychischen Krankheit hinter sich gebracht haben, dass Wissen um das Vorhandensein eines Krisendienstes und Notfallbettes als stabilisierenden Faktor bei ihrer Krisenbewältigung. Allerdings kann für eine bestimmte Klientel wie Menschen mit akuter Fremd – oder Eigengefährdung, Sucht – oder Demenzkranke keine ausreichende Versorgung angeboten werden und somit sind sie von der Aufnahme ausgeschlossen.

Erwähnenswert ist, dass Krisenwohngruppen für schwer psychisch kranke Menschen gewinnbringend sind. Denn dieser Personenkreis kennt die Psychiatrie oft nur durch Zwangseinweisung. Sie stimmen aber einer stationären Aufnahme nach Aufenthalt in der Krisenwohngruppe vielmals von sich aus zu und somit wird oft ein Ende der „Zwangseinweisungskarrieren“ hervorgebracht [42].

Abhängig von der Situation stehen Krisenwohngruppen als ambulante Hilfe folglich alleine oder auch als Ergänzung zu weiteren Angeboten zur Verfügung. Die Nähe zum Wohnort und die Vernetzung mit anderen

Hilfsangeboten lassen komplexe Unterstützung aus einer Hand zu, ohne dass strukturelle und personelle Brüche wegen eines Ortswechsels zustande kommen können. Das gewohnte soziale Umfeld bleibt bestehen und kann für die Aktivierung von Ressourcen des psychisch kranken Menschen hilfreich sein. Somit bieten Krisenbetten eine vor Ort auf die Person persönlich angepasste Intervention der Krise und verhindern so eine überflüssige, ortsfremde, vollstationäre Behandlung.

Allein durch dieses Beispiel wird schon untermauert, dass die Ziele der Psychiatrie-Enquête, insbesondere der Ausbau ambulanter, wohnortnaher Versorgung, nach wie vor konsequenter und stärker vorangetrieben werden müssen.

### **Schlussfolgerungen für das Verständnis der Menschenwürde im psychiatrischen Alltag**

Wie oben ausführlich beschrieben und diskutiert, ist die Freiheit des Menschen ein zentrales Element der Menschenwürde, daher sind für die Menschenwürde Freiheitseinschränkungen bedrohlich. Deswegen ist es kein Wunder, dass die Menschenwürde oft im Zusammenhang von Zwangsmaßnahmen in der Psychiatrie thematisiert wird. Inwiefern aber Zwangsmaßnahmen gerechtfertigt sind, hängt davon ab, wie sehr diese in die individuelle Würde der psychisch Kranken eingreifen. Das ist natürlich stark kontextabhängig, weshalb zum Abschluss noch Ideen für die Praxis formuliert werden.

Erstens ist es für die Achtung der Menschenwürde wichtig, dass der Mensch als Ganzes und nicht nur als Betroffener in einer bestimmten Situation in den Blick genommen wird. Zweitens bedrohen Zwangsmaßnahmen die Würde eines Menschen, je nach den Umständen, unterschiedlich stark. Deshalb ist es besonders wichtig, den Grad der Entwürdigung durch die Art und Weise wie die Zwangsmaßnahme durchgeführt wird, zu minimieren. Beispielsweise sollte sich darum bemüht werden, dass man die Öffentlichkeit und somit auch eine Bloßstellung durch Unbeteiligte vermeidet. Es ist von besonderer Bedeutung auch im Tonfall deutlich zu machen, dass die Maßnahme in ein respektvolles, zwischenmenschliches Verhältnis eingebettet ist und nicht ein Ausdruck einer grundsätzlichen Geringschätzung oder sogar Abwertung ist. Zwangsbehandlungen spielen, wie bereits erwähnt, eine wichtige Rolle, wenn das Prinzip der Menschenwürde im psychiatrischen Alltag

thematisiert wird, es gibt hier aber auch noch weitere Bedrohungen der Würde des Menschen. Denn das nächste Problem für psychisch kranke Menschen ist die Gefahr der Stigmatisierung. Das Stigma, psychisch krank zu sein, ist mit den meisten Identitäten nur schwer vereinbar und bedroht damit die menschliche Würde. Die Folge davon ist, dass es den betroffenen Menschen schwerfällt, eine lebenswerte Identität aufzubauen. Allerdings geht diese Tendenz viel weniger von der Psychiatrie aus, als vielmehr von dem Umgang mit dem Thema psychischer Krankheit in der Öffentlichkeit durch Medien, Arbeitgeber und Politiker. So zeigte beispielsweise auch der Tod des Fußballtorwarts Robert Enke, dass Menschen mit psychischer Krankheit noch immer befürchten müssen, ausgegrenzt zu werden, sobald ihre Krankheit öffentlich wird. Das Stigma wird so neben der eigentlichen Krankheit zur weiteren Krankheit. Aber auch ganz alltägliche Situationen im psychiatrischen Alltag können die Würde des Menschen bedrohen.

Da die Würde des Menschen an die soziale Würde anknüpft, was bedeutet, dass der Mensch in einem sozialen Umfeld lebt, in der er eine Identität hat, die er bewahren oder weiterentwickeln kann, sind alle Verhaltensweisen, die einen Menschen nicht in seiner Ganzheit, sondern auf seine Krankheit reduziert sehen, generell würdevollverletzend. Auch wenn der Leitspruch „einander auf Augenhöhe begegnen“ banal klingt, umso bedeutender ist dieser jedoch für das Handeln im psychiatrischen Alltag, insbesondere dann, wenn sich die Teilnehmer in einer unterschiedlichen Position befinden.

Bloch benutzt zur Veranschaulichung der menschlichen Würde das Bild des *aufrechten Ganges*, bei dem in einer Gesellschaft alle aufrecht gehen können, auch die Entwürdigten, die Kranken und die psychisch beeinträchtigten Menschen [43].

Es ist die soziale Würde, die das Dilemma besiegt, denn die Gemeinsamkeit aller ausgeführten Verletzungen der Menschenwürde besteht darin, dass sie die soziale Identität der Betroffenen bedrohen. Somit lässt sich festhalten, dass sich Menschenwürde auf den alltäglichen Umgang mit der sozialen Würde des Individuums bezieht, darauf, die Betroffenen auf keine Art und Weise zu erniedrigen, sondern sie bei der Aufrechterhaltung und Entwicklung ihrer Identität zu unterstützen. Die Würde des Menschen stellt also nicht nur einen Anspruch darauf, dass man in der Konstitution und

Aufrechterhaltung der eigenen Identität nicht behindert wird, sondern auch, dass man darin aktiv unterstützt wird. Es gibt viele Situationen, in denen wir füreinander solche Verpflichtungen haben, aber nur wenige, in denen sie von so großer, existenzieller Bedeutung ist wie im Umgang mit psychisch kranken Menschen [44].

### Resumo

Homa digno estas la ĉefa temo por interagi kun mense malsanaj personoj, kaj kompetenco kaj certa sensiveco estas bezonataj. La agado dum ĉiutaga psikiatra rutino, kiam oni interagas kun mense malsanaj homoj ĉiam estas plifortigo kaj ĉiam devas resti diskutebla. Infan- kaj junulpsikiatrio estas aranĝita meze de pedagogia respondeco kaj psikopatologia kompreno. La emocia strukturo de juna homo ja ankoraŭ ne estas firmigita. Tial la percepto de la homo estaĵo fare de homoj laborantaj en psikiatraj departementoj devas esti influita de la valora unuopeco de ambaŭ. Homa digno en psikiatrio estas minacita per perforto kaj antaŭjuĝoj. Des pli gravas, ke la agado en psikiatrio okazas sub la vidpunkto de socia digno. Interagantaj kun mense malsanaj homoj la laborantaj personoj en psikiatrio havas la devon aktive apogi la malsanulojn por savi iliajn identecon kaj dignon. Tiu devo en psikiatrio havas nepran, esencan signifon.

### Literaturverzeichnis

1. Gross, J.; Dörner, K.; Plog, U. (1980): Erfahrungen vom Menschen in der Psychiatrie. Hamburger Psychiatrisch-Medizinische Gespräche. In: Fortschritte der Sozialpsychiatrie, 6. München.
2. Buber, M. (2002): Ich und du. Stuttgart.
3. Hamm, M. (2005): Lebensunwert – zerstörte Leben. Zwangssterilisation und "Euthanasie". Bund der Euthanasie-Geschädigten und Zwangssterilisierten. Frankfurt am Main.
4. Klee, E. (2010): "Euthanasie" im Dritten Reich. Die "Vernichtung lebensunwerten Lebens". Frankfurt am Main.
5. Szasz, T. S. (1980): Recht, Freiheit und Psychiatrie. Auf dem Weg zum "therapeutischen Staat"? Frankfurt am Main.
6. Franklin, L.-L.; Ternstedt, B.-M.; Nordenfelt, L. (2006): Views on dignity of elderly nursing home residents. In: Nursing ethics 13 (2), S. 130–146.
7. Webster, C.; Bryan, K. (2009): Older people's views of dignity and how it can be promoted in a hospital environment. In: Journal of clinical nursing 18 (12), S. 1784–1792.
8. Matiti, M. R.; Trorey, G. M. (2008): Patients' expectations of the maintenance of their dignity. In: Journal of clinical nursing 17 (20), S. 2709–2717.
9. Baillie, L. (2009): Patient dignity in an acute



- hospital setting: a case study. In: *International journal of nursing studies* 46 (1), S. 23–36.
10. Wadensten, B.; Ahlstrom, G. (2009): The struggle for dignity by people with severe functional disabilities. In: *Nursing ethics* 16 (4), S. 453–465.
  11. Finzen, A.: Sozialpsychiatrische Aspekte der Ethik. In: *Ethik in der Psychiatrie*, S. 206–215.
  12. Skorpen, A.; Anderssen, N.; Oeye, C.; Bjelland, A. K. (2008): The smoking-room as psychiatric patients' sanctuary: a place for resistance. In: *Journal of psychiatric and mental health nursing* 15 (9), S. 728–736.
  13. Margalit, A. (1997): *Politik der Würde. Über Achtung und Verachtung*. Berlin.
  14. Margalit, A. (1997): *Politik der Würde. Über Achtung und Verachtung*. Berlin.
  15. Margalit, A. (1997): *Politik der Würde. Über Achtung und Verachtung*. Berlin.
  16. Stoecker, R. (2014): Philosophie der Menschenwürde und die Ethik der Psychiatrie. In: *Psychiatrische Praxis* 41. S. 19 – 25.
  17. Nordenfelt, L. (2004): The varieties of dignity. In: *Health care analysis : HCA : journal of health philosophy and policy* 12 (2), S. 69–81.
  18. Nordenfelt, L. (2004): The varieties of dignity. In: *Health care analysis : HCA : journal of health philosophy and policy* 12 (2), S. 69–81.
  19. Stoecker, R. (2003): Menschenwürde und das Paradox der Entwürdigung. In: *Menschenwürde – Annäherung an einen Begriff*, Bd. 32, S. 133 – 151.
  20. Kitzig, H.-P. (1998): Differenziertes Modell komplementärer Einrichtungen im psychiatrischen Krankenhaus. In: *Kommunale Psychiatrie. Bestandsaufnahme und Ausblick*, S. 67–75.
  21. Kitzig, H.-P. (1998): Differenziertes Modell komplementärer Einrichtungen im psychiatrischen Krankenhaus. In: *Kommunale Psychiatrie. Bestandsaufnahme und Ausblick*, S. 67–75.
  22. Devereux, G. (1985): *Realität und Traum. Psychotherapie eines Prärie-Indianers*. Frankfurt am Main.
  23. Dörner, K. (2013): *Irren ist menschlich. Lehrbuch der Psychiatrie, Psychotherapie*. Köln.
  24. Dörner, K. (2013): *Irren ist menschlich. Lehrbuch der Psychiatrie, Psychotherapie*. Köln.
  25. Bleuler, E.; Bleuler, M. (1983): *Lehrbuch der Psychiatrie*. Berlin.
  26. Dörner, K. (2003): *Der gute Arzt. Lehrbuch der ärztlichen Grundhaltung. Schriftenreihe der Akademie für Integrierte Medizin*. Stuttgart.
  27. Dörner, K. (2013): *Irren ist menschlich. Lehrbuch der Psychiatrie, Psychotherapie*. Köln.
  28. Nohl, H. (1970): *Die pädagogische Bewegung in Deutschland und ihre Theorie*. Frankfurt am Main.
  29. Bock, T.; Naber, D.; Dörner, K. (2011): *Anstöße. Zu einer anthropologischen Psychiatrie*. Bonn.
  30. Bock, T.; Naber, D.; Dörner, K. (2011): *Anstöße. Zu einer anthropologischen Psychiatrie*. Bonn.
  31. Mollenhauer, K. (1980): Einige erziehungswissenschaftliche Probleme zur Erforschung von Alltagswelten Jugendlicher. In: *Pädagogik und Alltag*, S. 97–111.
  32. Schmid, M. (2012): *Handbuch Psychiatriebezogene Sozialpädagogik*. Göttingen.
  33. Henking, T. (2015): *Zwangsbehandlung psychisch kranker Menschen. Ein Leitfaden für die Praxis*. Berlin, Heidelberg.
  34. Henking, T. (2015): *Zwangsbehandlung psychisch kranker Menschen. Ein Leitfaden für die Praxis*. Berlin, Heidelberg.
  35. Henking, T. (2015): *Zwangsbehandlung psychisch kranker Menschen. Ein Leitfaden für die Praxis*. Berlin, Heidelberg.
  36. Simon, A. (2014): Zwischen Selbstbestimmung und Zwang: Zwangsbehandlung in der Psychiatrie aus ethischer Perspektive. In: *Psychiatrische Praxis* 41, S. 58–62.
  37. Felder, B. (2011): Menschenversuche mit Insulin. Die Insulin-Koma-Therapie im Kontext von Eugenik, Euthanasie und wissenschaftlicher Profilierung am Beispiel der klinischen Psychiatrie in den baltischen Staaten der Zwischenkriegszeit 1920–1940. In: *Gesundheitswesen* 73 (08/09).
  38. Tölle, R.; Windgassen, K. (1995): "Chemische Zwangsjacke", Therapie-Ersatz oder Therapeutikum? In: *Deutsches Ärzteblatt* (30), S. 48–50.
  39. Machleidt, W.; Bauer, M. (2004): *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. Stuttgart.
  40. Gaebel, W. (1998): Zwischen Spezialisierung und Integration – Perspektiven der Psychiatrie und Psychotherapie. Wien.
  41. Machleidt, W.; Bauer, M. (2004): *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. Stuttgart.
  42. Heath, D. S. (2004): *Psychiatric home treatment. Mobile crisis home treatment of acute mental disorders*. Philadelphia.
  43. Münster, A.; Bloch, E. (1978): *Tagträume vom aufrechten Gang. Sechs Interviews mit Ernst Bloch*. Frankfurt am Main.
  44. Fischer, M.-L. & Link, P.-C. (2017): Aspekte einer philosophischen Analyse des Begriffs der Menschenwürde. In: *Medicina Internacia Revuo (MIR)*, 1/2017 (108), 163–175.

## EFFECT OF ZINC OXIDE NANOPARTICLES ON THE EXPRESSION OF PRO-INFLAMMATORY PROTEINS IN MURINE MACROPHAGES RAW 264.7 CELLS

OLBERT Magdalena, GRYC Karolina, SROCZYŃSKA Katarzyna, ZAJĄC Anna, LIPKOWSKA Anna, LIBROWSKI Tadeusz, GDULA-ARGASIŃSKA Joanna,

*Department of Radioligands, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University Medical College, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Poland*

### Abstract

*Zinc is a microelement essential for the body. It has a great impact on the proper development and renewal of tissues, reproductive system, skin condition, or immune processes. Zinc is involved practically in all aspects of the immune system and the production and activation of white blood cells.*

*This work aimed to determine the effect of zinc oxide nanoparticles (ZnONP) on the expression of pro-inflammatory proteins in murine macrophages RAW 264.7, activated with lipopolysaccharide (LPS). Using the immunodetection technique the expression of cyclooxygenase 2 (COX-2), prostaglandin E2 synthase (cPGES), prostaglandin F2 $\alpha$  receptor (FP receptor) and nuclear factor Nrf2 was determined. Statistically the highest expression of COX-2, cPGES, and FP receptor was observed in LPS-activated macrophages. RAW 264.7 cells supplementation with ZnONP 100 nmol and 500 nmol and LPS activation resulted in repression of COX-2 and cPGES, and an increased expression of Nrf2 protein when compared to control.*

*The results suggest an anti-inflammatory effect and activation of the antioxidant system by ZnONP in RAW 264.7 macrophages. It seems appropriate to conduct further research on the molecular mechanism of action of ZnONP in eukaryotic cells.*

### Keywords

**inflammation, zinc oxide nanoparticles, COX-2, Nrf2**

### Corresponding author:

**Joanna Gdula-Argasińska; jargasinska@cm-uj.krakow.pl**

### Abbreviations

COX-2, prostaglandin endoperoxide synthase 2 (cyclooxygenase 2); cPGES; cytosolic prostaglandin E2 synthase; FP, prostaglandin F2 $\alpha$  receptor; Nrf2, Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2; ZnONP, zinc oxide nanoparticles

### Introduction

Inflammation is a response of the organism for the harmful factors such as bacteria, injury, viruses etc. Main role in response of the organism for the inflammatory factors is triggered by the immunological system. As a result of the effects of the aforementioned factors, the repair process is initiated, aimed to neutralizing the damaging factor and restoring the homeostasis of the organism [1-3]. Fundamental role in this response play immunological cells and mediators of inflammations like cytokines, chemokines, eicosanoids and

other factors. One of them is zinc, a trace element essential for the proper functioning of cells, its development and function. Macrophages, neutrophils, natural killer (NK) cells and lymphocytes needs zinc for its proper function [1, 3]. Zinc also influences on NF- $\kappa$ B signaling pathway during inflammation. That pathway is activated by the pro-inflammatory stimuli. Zinc is one of the inhibitors of NF- $\kappa$ B pathway and is also responsible for its regulation. It is important during resolution of inflammation and prevents tissue damage by the immunological cells [2,3].

The anti-inflammatory effect of zinc is proved and was widely studied. Research were carried out on man, rodents and on cell lines. The effect of many zinc compounds were investigated. The experiments on rodents prove the anti-inflammatory effect of zinc, and its positive influence

of the anti-inflammatory activity of non steroidal anti-inflammatory drugs [4]. Experiments also involved zinc oxide nanoparticles (ZnONP). Experiments on Wistar rats showed the anti-inflammatory activity of ZnONP in the dose 14 mg/kg intraperitoneally (i.p.) [5]. The research carried out on cell lines also showed promising results. Zinc oxide nanoparticles showed antioxidative and anti-inflammatory activity [6]. On the other hand it was shown, that ZnONP may induce oxidative stress in cells and acts as a pro-inflammatory agent [7]. Depending on nanoparticles features, such as method of synthesis, which determines their surface properties, pro-inflammatory or anti-inflammatory effect were obtained.

The aim of the study was to determine the effect of ZnONP on the pro-inflammatory proteins level in murine macrophages RAW 264.7, activated with lipopolysaccharide (LPS).

## Materials and methods

### Cell cultures

*Mus musculus* monocytes/macrophages (RAW 264.7, TIB-71, ATCC, USA) were cultured in DMEM medium supplemented with 10% Fetal Bovine Serum (FBS) and antibiotics: penicillin (100 IU/mL) and streptomycin (100 µg/mL) in Falcon cell culture vessels (75cm<sup>2</sup>). Cell culture was performed in an air atmosphere containing 5% carbon dioxide, in an incubator, at 37°C until reaching 90% confluence. The cultures were washed with phosphate buffer solution (PBS without Ca and Mg ions). Microscopic observations were performed to demonstrate normal cell morphology. Cell viability was determined by trypan blue exclusion test. Experiments were carried out on 6-well culture plates (Sarstedt, Germany), on which a 264.7 RAW cells were seeded at a density of 1x10<sup>5</sup> cells/mL. After 48 hours cells were incubated for 24 hours with a suspension of ZnONP (Sigma-Aldrich, USA; average  $\varphi$  of nanoparticles below 35 nm) at a concentration 100 and 500 nmol. After this period, 10 ng/mL of LPS was added and macrophages were incubated for another 24 hours. Cells were then collected and prepared for further analysis.

### Western blot analysis

Proteins from cell lysates were isolated using M-PER buffer (Thermo Fisher Scientific Inc., USA) with protease and phosphatase inhibitors (Merck, Germany). After centrifugation at 10,000 × g of cell lysates, the supernatant was taken. Bradford method was used to determine

total protein concentration. Forty µg of protein was solubilized in the Laemmli buffer with 2% 2-mercaptoethanol. Proteins were separated using 10% polyacrylamide gel electrophoresis with addition of sodium dodecyl sulfate (SDS) and were transferred to PVDF membranes by trans-blot (BioRad, USA). After transfer, the membranes were blocked in the presence of a solution of 1% casein in TBST (Tris Buffer Saline with 1% Tween) and incubated with anti-COX-2 (GeneTex, USA), anti-cPGES (GeneTex) anti-Nrf2 (GeneTex) and anti-FP receptor (Cayman Chemical, USA) diluted 1:1000. In addition, endogenous control was the anti- $\beta$ -actin antibody (GeneTex). After membrane rinsing in TBST buffer, the membranes were incubated with horseradish peroxidase conjugated antibody (Thermo Fisher Scientific Inc.). Signal intensities were determined by chemiluminescence using Chemi Doc Camera and Image Lab software (BioRad).

### Statistical analysis

Results are presented as means  $\pm$  SD of at least six independent experiments. A one-way ANOVA along with the Scheffe *post hoc* test were performed to compare the differences between groups. Calculations were made using the STATISTICA 12 software (StatSoft, USA) and statistical significance was established as  $p < 0.05$ .

## Results

Statistically the highest expression of pro-inflammatory proteins: cyclooxygenase 2, prostaglandin E2 synthase and prostaglandin F2 $\alpha$  receptor was reported in LPS-activated macrophages ( $p=0.000$ ). In each case with respect to the control group, the increase in protein expression in LPS-activated 264.7 LPS cells was more than double (Fig. 1A, B, C). The addition of 100 nmol of ZnONP did not affect the expression of Nrf2 (Fig. 1D) and cPGES, but decreased the expression level of COX-2 (Fig. 1A). Increasing the amount of zinc oxide nanoparticles to 500 nmol did not result in significant changes in protein expression as compared to RAW cells 264.7 supplemented with 100 nmol ZnONP. In macrophages after adding 100 and 500 nmol zinc oxide nanoparticles and activated LPS, COX2, cPGES and FP receptor expression were lowered compared to LPS-activated macrophages ( $p=0.000$ ).

## Discussion

After incubation with different ZnONP concentrations (100 and 500 nmol) and after

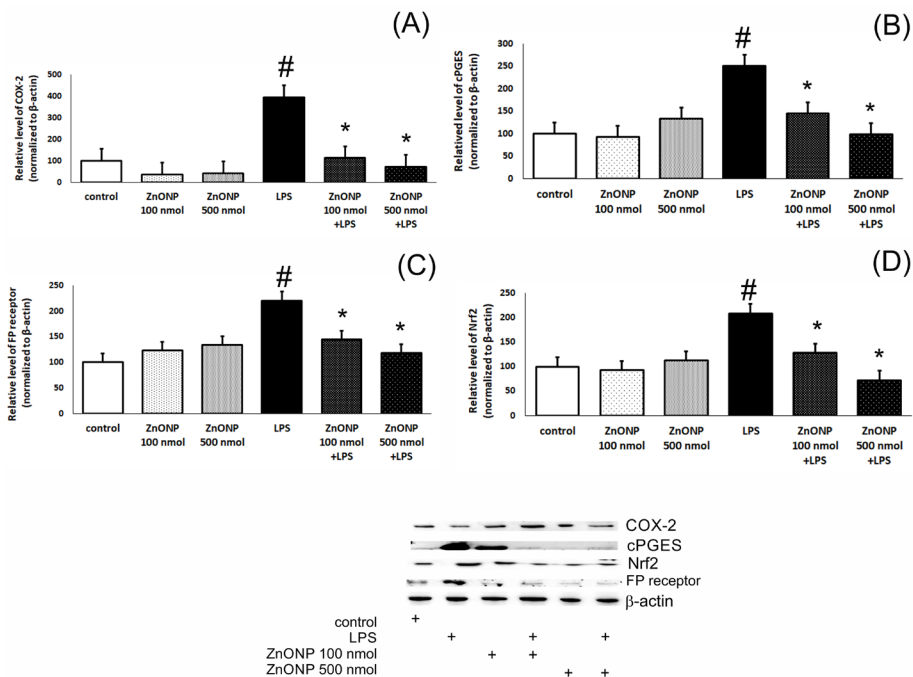


Figure 1. Relative levels of proteins: COX-2 (A), cPGES (B), FP receptor (C) and Nrf2 (D) in RAW 264.7 cells activated with LPS. # vs. control,  $p < 0.001$ ; \* vs. LPS,  $p < 0.001$ .

activation with LPS, the level of pro-inflammatory proteins was decreased in RAW 264.7 cells, in comparison to macrophages incubated only with LPS. This may lead to the hypothesis that zinc oxide nanoparticles acts as anti-inflammatory agent in the murine mouse macrophages. Presented results are consistent with previous study concerning ZnONP and its anti-inflammatory and immunomodulating activity [5]. Our results are consistent with the work of Nagayiothi *et al* [6]. In mentioned research the anti-inflammatory activity of zinc oxide nanoparticles was observed. ZnONP repressed the COX-2 level in activated with LPS RAW 264.7 cells [6].

Zinc is a trace element, essential for the proper anti-inflammatory response of the organism. It is necessary for the proper functioning of the immunological system. Zinc is necessary for the maturation and proper functioning of the neutrophils, natural killer (NK) cells and macrophages [7,8]. It is necessary for the proper humoral and

cellular response. Thymulin (thymus hormone) secretion is also zinc dependent. Thymulin directly influence the functioning of the Th1 cells. Zinc deficiency may lead to the insufficient thymulin secretion, which may cause impaired immunological response of the organism [9]. In case of zinc deficiency the level of T lymphocytes (regulative and helper) is disrupted, the activity of NK cells is decreased. The level of interleukins and interferons is also decreased [8,9].

It is proved that zinc deficiency leads to the increased susceptibility for the infections. Zinc supplementation may positively influence the duration of the viral and bacterial infections [10].

Diet rich in Zn is one of the factors that strengthen the natural immunological response of the body. The natural sources of zinc, rich in that trace element are oysters, beef and mutton, pumpkin seeds and cocoa, dried herbs, most nuts and seeds. The daily requirement for zinc is 6-11 mg/day and depends on many physiological

factors, such as gender, physiological condition, physical activity, pregnancy [6-10].

Zinc oxide nanoparticles are broadly investigated, due to its properties. Previous researches on different cell lines showed that zinc oxide nanoparticles may possess pro-oxidative, cytotoxic activity or anti-oxidative activity [10]. Zinc oxide nanoparticles may show different activity in case of nanoparticles obtained by different synthesis method, different size, shape and electrochemical charge. Experiments were also conducted on rodents, where it was proved that zinc oxide nanoparticles showed anti-oxidative activity [6].

In the presented results zinc oxide nanoparticles in concentration 100 and 500 nmol did not show cytotoxic activity for the RAW 264.7. The obtained results are confirmed by the data obtained by Kim *et al* [11], where it was observed that zinc oxide nanoparticles in concentration range 1-5 µg/mL exceeded minimal influence on the cell viability. Presented results may suppose that zinc oxide nanoparticles acts as immunomodulating and anti-inflammatory agent in RAW 264.7 cells.

## Conclusions

Our results suggested that ZnONP plays a role in enhancement of the anti-oxidant and anti-inflammatory factor and has a high therapeutic value. Supplementation of ZnONP has been beneficial for macrophage viability under LPS activation, and it remains the subject of future studies.

## Resumo

Zinko estas spurelemento esenca por la korpo. Ĝi havas grandan efikon al la konvena evoluo kaj renovigo de histoj, reproduktadsistemo, haŭta funkciado aŭ imunaj procezoj. Zinko praktike influas preskaŭ ĉiujn aspektojn de la imuna sistemo kaj la produktadon kaj aktivigon de la blankaj sangĉeloj. Ĉi tiu laboro celis determini la efikon de zinko-oksidadaj nanopartikloj (ZnONP) al la evoluado de pro-inflamaj proteinoj en makrofagoj de musoj RAW 264.7, aktivigita per lipopolisakarido (LPS). Uzante la teknikon de imuna malkaŝo estis difinita la evoluado de ciklooksigenazo 2 (COX-2), sintezo de E2 prostaglandino (cPGES), prostaglandina receptoro F2α (FP-receptoro) kaj nuklea faktoro Nrf2.

Statistike la plej alta evoluado de COX-2, cPGES, kaj FP-receptoro estis observita ĉe LPS-aktivigitaj makrofagoj. RAW 264.7 helpe de ZnONP 100 nmol kaj 500 nmol kaj LPS-aktiviĝo, kio rezultigis reduktion de evoluado de COX-2 kaj cPGES, kaj pliiĝo de evoluado de Nrf2-proteino kompare kun kontrolaj bestoj.

La rezultoj sugestas kontraŭinflanman efikon kaj aktivigon de la antioksidanta sistemo de ZnONP en makrofagoj de RAW 264.7. Ŝajnas konvena fari pliajn esplorojn pri la molekula mekanismo de efiko de ZnONP en eŭkariotaj ĉeloj.

## References

1. Prasad, A.S.; *Front Nutr*, 2014, 1, 1-14.
2. Liu, M. J., Bao, S., Gálvez-Peralta, M., Pyle, Ch. J., Rudawsky, A. C., Pavlovicz, R. E., Killilea, D. W., Li, Ch., Nebert, D. W., Wewers, M. D., Knoell, D. L.; *Cell Reports*, 2013, 3, 386-400.
3. Jarosz, M., Olbert, M., Wyszogrodzka, G., Młyniec, K., Librowski, T.; *Inflammopharmacology*, 2017, 1,11-24
4. Gaweł, M., Librowski, T., Lipkowska, A.; *Pharmacol Rep*, 2013, 1, 214-219.
5. Olbert M, Gdula-Argasińska J, Nowak G, Librowski T. *Pharmacol Rep*, 2017, 4:679-682.
6. Nagajyothi, P.C., Cha, S. J., Yang, I. J., Sreekanth, T.V.M., Kim, K. J., Shin, H. M.; *J Photochem Photobiol B: Biology*, 2015, 146,10-17.
7. Das, D., Nath, B. Ch., Phukon, P., Kalita, A., Dolui, S. K.; *Colloids Surfaces B: Biointerfaces*, 2013, 111, 556-560.
8. Prasad, A.S.; *Adv Nutr*, 2013,4(2),176-190.
9. Mucchegiani, E., Giacconi, R., Cipriano, C., Muti, E., Gasparini, N., Malavolta, M.; *Immune Ageing*, 2004, 1-5.
10. Aude-Garcia, C., Dalzon, B., Ravanat, J-L., Collin-Faure, V., Diemer, H., Strub, J. M., Cianferani, S., Van Dorselaer, A., Carrière, M., Rabilloud, T.; *J Proteomics*, 2015.
11. Kim C.S., Nguyen H.D., Ignacio R.M., Kim J.H., Cho H.C., Maeng E.H., Kim Y.R., Kim M.K., Park B.K., Kim S.K.; *Int J Nanomedicine*. 2014; 9, 195-205.
12. De Matteis, V. *Toxics*, 2017, 5(4), 29.

## TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE PSYCHOSIS

BLACK Kevin J.

*Washington University in Saint Louis School of Medicine: Saint Louis, MO, United States*

### Abstract

*Early in the course of Parkinson disease (PD), treatment usually goes well. However, after five to ten years, things start to change as treatment requires higher doses of medications and side effects become more problematic. One of the most difficult problems is the development of hallucinations or delusions. Throughout the 20th century, treatment options were unproven and unsatisfactory, but the past 20 years have brought important changes. Two medications that are well tolerated in PD have now proved efficacious in randomized, controlled trials, and others are in development. Here I summarize this history briefly and provide a general plan for treating the patient with PD complicated by psychotic symptoms.*

### Keywords

**Hallucinations/therapy, Delusions/therapy, Parkinsonian Disorders, Delirium, Antipsychotic Agents, pimavanserin**

### Corresponding author

Kevin J. Black; kevin@WUSTL.EDU

### Introduction

James Parkinson's original description of the illness that now bears his name focused on motor signs. However, the 200 years since that description first appeared have revealed that nonmotor features are important in Parkinson's disease (PD) [1]. Among these, one of the most problematic is the development of psychosis. Psychosis primarily refers to hallucinations or delusions; a hallucination is a sensory perception in the absence of a real stimulus, and a delusion is a firm belief in something that is not true despite clear evidence to the contrary. Risk factors for psychosis in PD include duration of illness, the presence of dementia, sensory impairments or insomnia, the use of dopamine agonist medications, and perhaps the ACE (angiotensin converting enzyme) or DAT (dopamine transporter) genes [2-5]. A working group convened by the U.S. National Institutes of Health proposed diagnostic criteria for PD psychosis that included not only these typical psychotic symptoms but also illusions (a misinterpreted real percept, such as thinking that one's bathrobe hung on the door is an intruder) and "presence hallucinations" (the sense that someone else is in the room without seeing anyone) [6]. A broad and inclusive case definition is appropriate when the phenomenon under investigation is not well described, but time will tell

the appropriate nosological position of these less obviously abnormal features. Although most people with PD do not have psychotic symptoms when assessed cross-sectionally, over time a majority of PD patients will eventually develop psychosis [7].

### First steps

The first step in treating psychosis in PD is diagnosis (see Box 1). First one must exclude other causes of psychosis. Appropriate medical history usually can exclude schizophrenia and psychotic mood disorders fairly easily. Excluding delirium is more important. Delirium is characterized by inattention and disorientation, but often is complicated by hallucinations or delusions. Common causes of delirium include infections, recently-added medications, and electrolyte abnormalities, but the diagnosis is made by the clinical syndrome; one cannot always identify a specific single cause. History, mental status and physical examination often suffice for diagnosis of delirium, supplemented as appropriate by laboratory studies [8].

Once PD psychosis is diagnosed, the next step is to prune the list of antiparkinsonian medications. I generally remove them in the following sequence: anticholinergics, amantadine, and then dopamine agonists. Some clinicians also stop monoamine oxidase inhibitors and



catechol-O-methyl transferase (COMT) inhibitors. Parkinsonian symptoms often will increase as a result of these medication changes, requiring increases in levodopa dosage. If psychosis persists after thus simplifying antiparkinsonian treatment, levodopa dosage can be reduced if possible, but often patients already are at the minimum dose tolerated for motor function.

At this stage, adding a medication to treat the psychosis is usually necessary. Of course, as with all treatment decisions in medicine, one must weigh the risks and benefits. Initially, some psychotic symptoms may appear relatively benign, for instance seeing an old friend when no one is present. Such symptoms may not require treatment when they are infrequent and accompanied by insight. However, psychotic symptoms tend to worsen over time in terms of frequency, complexity and loss of insight, and some hallucinations and delusions can lead to dangerous behavior. Thus at a minimum, even "benign" hallucinations should be monitored carefully, and treatment is often indicated.

#### Box 1

#### Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease

Adapted from ref. [6], © 2007, by permission of John Wiley and Sons

- Presence of any of the following:
  - ◊ hallucinations
  - ◊ delusions
  - ◊ illusions
  - ◊ false sense of presence
- Parkinson's disease (UK Brain Bank criteria for PD) prior to development of psychosis
- Symptoms must be recurrent or continuous for at least 1 month
- Not better explained by another illness, such as dementia with Lewy bodies, delirium, major depression with psychosis, or schizophrenia
- May occur with or without any of the following features:
  - ◊ insight
  - ◊ dementia
  - ◊ treatment for Parkinson's disease

#### Specific treatment

#### Medications with proven efficacy for psychosis in PD

In 1999, two studies independently showed clozapine to be superior to placebo for psychosis in PD [9-12]. Some trials reported minor worsening of parkinsonism with clozapine [10,12], but others found improvement in motor signs [13,14]. Expert consensus is that clozapine does not substantially worsen motor signs in PD. One study even suggested that clozapine may reduce mortality [15]. However, along with various dose-related side effects, clozapine carries the risk of severe neutropenia in about 0.3%-1.0% of patients, unrelated to dose [16,17]. This risk is mitigated by weekly to monthly blood tests, but the frequent venipuncture and the coordination between prescriber, laboratory and pharmacy are difficult for many patients. In this population, clozapine is usually started at 6.25 at bedtime. Scheduled monitoring of neutrophil counts must be followed as per accepted guidelines ([www.clozapinerems.com](http://www.clozapinerems.com)). The final total daily dose of clozapine in PD psychosis typically ranges from 12.5mg to 150mg.

Recently pimavanserin, a serotonin 2A receptor inverse agonist, was approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for treatment of psychosis in PD. Phase II studies had shown good tolerability and a nonsignificant trend for better efficacy compared to placebo [18]. The pivotal clinical trial was a randomized double-blind study in which pimavanserin at 34mg daily reduced psychotic symptoms significantly more than placebo [19,20]. The decrease in psychotic symptoms was evident at 2 weeks, but separated from placebo only at the 4-week follow-up visit, with further improvement at 6 weeks. Therefore 4-6 weeks at full dose likely are required for a reasonable trial of pimavanserin. Sleep pattern, caregiver burden and other exploratory outcome measures also improved significantly more with active drug. Importantly, pimavanserin did not worsen motor function.

#### Poorly tolerated or unproven treatments

Until recently, the only available treatments for psychosis consisted of reducing dopaminergic tone. At its extreme, this consisted of removing all antiparkinsonian medications for a period of time, a so-called "drug holiday." As Friedman observed, however, this was "not a holiday in the usual sense," since motor function quickly worsened [21]. In fact, patients could

develop a neuroleptic malignant syndrome-like presentation, which occasionally could be lethal. Dopamine D2-like receptor (D2R) antagonists prior to the 1990s all had unacceptable motor side effects.

In the 1990s and 2000s, newer (“atypical”) antipsychotics were tried eagerly in PD psychosis in hopes of better tolerability [22]. Like their predecessors, they block dopamine at D2-like receptors, but have more complex pharmacology, often including serotonin 5HT2 receptor antagonism or lower affinity for striatal D2Rs, and cause fewer motor side effects in patients with schizophrenia [23]. Small, open trials with remoxipride and zotepine generally seemed positive, but several patients experienced intolerable motor side effects [24-28]. Risperidone at low dose showed some promise in early reports [29-31], but intolerable motor side effects in others [32]. In the only controlled trial with risperidone in PD, it was more effective than clozapine but less well tolerated [33]. In controlled trials, olanzapine proved superior to placebo for PD psychosis [34], but worsened motor function [35-37].

Ziprasidone showed minimal deterioration in motor signs in open studies [38,39] and in a blind comparison with clozapine [40]. However, some patients do show motor worsening on ziprasidone, e.g. 1 of 5 patients in a small series [41], and the drug is not widely accepted as benign in this population. Melperone was well tolerated in a double-blind, placebo-controlled trial in 90 PD patients with psychosis, but unfortunately the groups did not differ significantly in terms of psychotic symptoms [42] (see also ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00125138>). The D2R partial agonist aripiprazole produced mixed results in small, open series, with worsening of parkinsonism in 25-36% of patients [43,44].

Case series and open trials of quetiapine in PD psychosis reported good tolerability and overall improvement in psychosis. Some measures of psychosis improved in one RCT of quetiapine [45], and comparative studies found similar benefit with quetiapine and clozapine [14,46]. However, other studies found greater antipsychotic benefit from clozapine than from quetiapine [47], or found improvement with clozapine in most patients who had not improved on quetiapine [48]. Finally, no controlled trials of quetiapine in PD have yet found superiority to placebo on the primary outcome measure [45,46,49-53]. Nevertheless, given its good tolerability, many

physicians still turn first to quetiapine in PD. Typical final doses range from 25-150mg nightly, though daily doses as high as 600mg have been used [52].

A number of other drugs, and electroconvulsive therapy, have been reported to be helpful for PD psychosis in case series or open studies [54-56], but none of these has proven better than placebo in a controlled trial [57]. Some clinicians recommend a trial of cholinesterase inhibitors, suggested by experience in Lewy body dementia, though evidence for efficacy in PD is limited [58-63]. Various nonsomatic treatments have also been suggested, from keeping a light on at night to a caregiver-implemented psychosocial support intervention [54,64]. Optimizing the environment to maximize orientation is often recommended, and is a benign and inexpensive intervention. However, none of these nonsomatic interventions have been tested in a controlled trial for efficacy in PD.

### Conclusion

With the background above, one can lay out a reasonable plan for treatment of psychosis in PD

#### Box 2

#### Treatment strategy for psychosis in Parkinson's disease

1. Psychosis in Parkinson's disease is a serious medical condition, and treatment should be directed by an appropriately trained physician who can adapt the suggestions below to the specific situation of the individual patient
2. Confirm the diagnosis
  - ◊ careful history and mental status examination
  - ◊ exclude or treat delirium
3. Simplify antiparkinsonian medications
  - ◊ remove anticholinergics, amantadine and dopamine agonists
  - ◊ increase dose of levodopa as needed for motor function
4. If symptoms persist, add medication targeting psychotic symptoms
  - ◊ pimavanserin is an appropriate first choice in most cases
  - ◊ switch to clozapine if an adequate trial of pimavanserin is ineffective
5. If these treatments are ineffective, review diagnosis and medication list and consider quetiapine or other treatment options



(see Box 2). As in all of medicine, patients' symptoms and response to treatment vary, and individual adaptation may be needed. None of the currently available treatments is effective in every patient, and new treatment research is needed. Several clinical trials are currently active as of this writing ([http://bit.ly/PDP\\_clinical\\_trials](http://bit.ly/PDP_clinical_trials)). Additional future studies could include testing higher doses of pimavanserin if the usual dose is ineffective, or identifying patient characteristics that predict better response to clozapine. In summary, for Parkinson's disease patients who develop psychosis, the prognosis is much better now than 20 years ago, and one can reasonably expect further progress over the next 20 years.

### Resumo

Frue dum la evoluado de malsano de Parkinson (MP), traktado kutime sukcesas. Tamen, post kvin aŭ dek jaroj, la stato komencas ŝanĝi pro tio, ke la paciento bezonas pli altaj dozoj de medikamentoj, kaj krome fikoj fariĝas pli problemaj. Unu el la plej seriozaj problemoj estas la apero de halucinoj aŭ iluzioj. Dum la 20-a jarcento, kuracadoj estis nepruvita kaj nekontentiga, sed la pasintaj 20 jaroj alportis gravajn ŝanĝojn. Du medikamentoj, kiuj estas bone tolerablaj en MP jam montriĝis efikaj en lotumataj, kontrolitaj provoj, kaj oni disvolvas aliajn. Ĉi tie mi mallonge resumas tiun historion kaj provizas ĝeneralan planon por trakti MP komplikata de psikozaĵ simptomoj.

### Acknowledgments

Portions of this article were adapted from other material written by the author [65,66]. A preprint appeared on Authorea (<https://www.authorea.com/212941>).

### Competing interests

The author served on an advisory board and speakers bureau for Acadia Pharmaceuticals, and participated in a clinical trial supported by Sunovion Pharmaceuticals, Inc. Neither company contributed to or authorized the content of this article.

### Grant information

Supported in part by a research grant from The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research (MJFF), and by the Washington University Institute of Clinical and Translational Sciences grant UL1TR000448 from the National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) of the National Institutes of Health

(NIH). The content is solely the responsibility of the author and does not necessarily represent the official view of the MJFF or of the NIH.

### References

1. Kehagia, A. A. *Front Psychiatry* 2016, 7, 110.
2. Kaiser, R.; Hofer, A.; Grapengiesser, A.; Gasser, T.; Kupsch, A.; Roots, I.; Brockmüller, J. *Neurology* 2003, 60 (11), 1750–1755.
3. Lin, J. J.; Yueh, K. C.; Lin, S. Z.; Harn, H. J.; Liu, J. T. *J Neurol Sci* 2007, 252 (2), 130–134.
4. Pascale, E.; Purcaro, C.; Passarelli, E.; Guglielmi, R.; Vestri, A. R.; Passarelli, F.; Meco, G. *J Neurol Sci* 2009, 276 (1-2), 18–21.
5. Factor, S. A.; Steenland, N. K.; Higgins, D. S.; Molho, E. S.; Kay, D. M.; Montimurro, J.; Rosen, A. R.; Zabetian, C. P.; Payami, H. *Mov Disord* 2011, 26 (12), 2190–2195.
6. Ravina, B.; Marder, K.; Fernandez, H. H.; Friedman, J. H.; McDonald, W.; Murphy, D.; Aarsland, D.; Babcock, D.; Cummings, J.; Endicott, J.; Factor, S.; Galpern, W.; Lees, A.; Marsh, L.; Stacy, M.; Gwinn-Hardy, K.; Voon, V.; Goetz, C. *Mov Disord* 2007, 22, 1061–1068.
7. Forsaa, E. B.; Larsen, J. P.; Wentzel-Larsen, T.; Goetz, C. G.; Stebbins, G. T.; Aarsland, D.; Alves, G. *Arch Neurol* 2010, 67, 996–1001.
8. Knysz III, W.; Coffey, C. E. In *Guide to Neuropsychiatric Therapeutics*; Coffey, C. E., McAllister, T. W., Silver, J. M., Eds.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2007; pp 14–23.
9. Parkinson Study Group. *N Engl J Med* 1999, 340, 757–763.
10. The French Clozapine Parkinson Study Group. *Lancet* 1999, 353, 2041–2042.
11. Factor, S. A.; Friedman, J. H.; Lannon, M. C.; Oakes, D.; Bourgeois, K. *Mov Disord* 2001, 16, 135–139.
12. Pollak, P.; Tison, F.; Rascol, O.; Destée, A.; Péré, J. J.; Senard, J. M.; Durif, F.; Bourdeix, I. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004, 75, 689–695.
13. Friedman, J. H.; Koller, W. C.; Lannon, M. C.; Busenbark, K.; Swanson-Hyland, E.; Smith, D. *Neurology* 1997, 48, 1077–1081.
14. Morgante, L.; Epifanio, A.; Spina, E.; Di Rosa, A. E.; Zappia, M.; Basile, G.; La Spina, P.; Quattrone, A. *Neurol Sci* 2002, 23 Suppl 2, S89–S90.
15. Factor, S. A.; Feustel, P. J.; Friedman, J. H.; Comella, C. L.; Goetz, C. G.; Kurlan, R.; Parsa, M.; Pfeiffer, R. *Neurology* 2003, 60, 1756–1761.
16. Alvir, J. M.; Lieberman, J. A.; Safferman, A. Z.; Schwimmer, J. L.; Schaaf, J. A. *N Engl J Med* 1993,

- 329, 162–167.
17. Drew, L. *Australas Psychiatry* 2013, 21, 335–337.
18. Meltzer, H. Y.; Mills, R.; Revell, S.; Williams, H.; Johnson, A.; Bahr, D.; Friedman, J. H. *Neuropsychopharmacology* 2010, 35, 881–892.
19. Cummings, J.; Isaacson, S.; Mills, R.; Williams, H.; Chi-Burris, K.; Corbett, A.; Dhall, R.; Ballard, C. *Lancet* 2014, 383, 533–540.
20. Mills, R.; Friedman, J.; Ondo, W.; Pahwa, R.; Black, K.; Chi-Burris, K.; Williams, H. *Parkinsonism Relat Disord* 2016, 22 (Suppl 2), e92.
21. Friedman, J. H. *Arch Intern Med* 1985, 145, 913–915.
22. Molho, E. S.; Factor, S. A. In *Parkinson's Disease and Nonmotor Dysfunction*; Pfeiffer, R. F., Bodis-Wollner, L., Eds.; Current Clinical Neurology; Humana Press: Totowa, NJ, 2005; pp 49–74.
23. Stahl, S. M. In *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application*; Cambridge University Press: New York, 2013; pp 129–236.
24. Mendis, T.; Mohr, E.; George, A.; Rusk, I. N.; Gray, P.; Grimes, J. D. *Mov Disord* 1994, 9 (2), 197–200.
25. Lang, A. E.; Sandor, P.; Duff, J. *Clin Neuropharmacol* 1995, 18 (1), 39–45.
26. Sandor, P.; Lang, A. E.; Singal, S.; Angus, C. J. *Clin Psychopharmacol* 1996, 16 (5), 395–399.
27. Arnold, G.; Trenkwalder, C.; Schwarz, J.; Oertel, W. H. *Mov Disord* 1994, 9 (2), 238–240.
28. Spieker, S.; Stetter, F.; Klockgether, T. *Mov Disord* 1995, 10 (6), 795–797.
29. Meco, G.; Alessandria, A.; Bonifati, V.; Giustini, P. *Lancet* 1994, 343 (8909), 1370–1371.
30. Workman Jr., R. H.; Orengo, C. A.; Bakey, A. A.; Molinari, V. A.; Kunik, M. E. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997, 9, 594–597.
31. Mohr, E.; Mendis, T.; Hildebrand, K.; De Deyn, P. *Mov Disord* 2000, 15, 1230–1237.
32. Ford, B.; Lynch, T.; Greene, P. *Lancet* 1994, 344, 681.
33. Ellis, T.; Cudkovic, M. E.; Sexton, P. M.; Growdon, J. H. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000, 12, 364–369.
34. Breier, A.; Sutton, V. K.; Feldman, P. D.; Kadam, D. L.; Ferchland, I.; Wright, P.; Friedman, J. H. *Biol Psychiatry* 2002, 52, 438–445.
35. Ondo, W. G.; Levy, J. K.; Vuong, K. D.; Hunter, C.; Jankovic, J. *Mov Disord* 2002, 17, 1031–1035.
36. Goetz, C. G.; Blasucci, L. M.; Leurgans, S.; Pappert, E. *J Neurology* 2000, 55, 789–794.
37. Nichols, M. J.; Hartlein, J. M.; Eicken, M. G.; Racette, B. A.; Black, K. J. *F1000Res* 2013, 2, 150.
38. López del Val, L. J.; Santos, S. *Rev Neurol* 2004, 39, 661–667.
39. Gómez-Esteban, J. C.; Zarranz, J. J.; Velasco, F.; Lezcano, E.; Lachen, M. C.; Rouco, I.; Barcena, J.; Boyero, S.; Ciordia, R.; Allue, I. *Clin Neuropharmacol* 2005, 28, 111–114.
40. Pintor, L.; Valldeoriola, F.; Baillés, E.; Martí, M. J.; Muñiz, A.; Tolosa, E. *Clin Neuropharmacol* 2012, 35, 61–66.
41. Schindehütte, J.; Trenkwalder, C. *Clin Neurol Neurosurg* 2007, 109, 188–191.
42. Friedman, J. H. *Mov Disord* 2012, 27, 803–804.
43. Fernandez, H. H.; Trieschmann, M. E.; Friedman, J. H. *Clin Neuropharmacol* 2004, 27, 4–5.
44. Friedman, J. H.; Berman, R. M.; Goetz, C. G.; Factor, S. A.; Ondo, W. G.; Wojcieszek, J.; Carson, W. H.; Marcus, R. N. *Mov Disord* 2006, 21, 2078–2081.
45. Fernandez, H. H.; Okun, M. S.; Rodriguez, R. L.; Malaty, I. A.; Romrell, J.; Sun, A.; Wu, S. S.; Pillarisetty, S.; Nyathappa, A.; Eisenschenk, S. *Int J Neurosci* 2009, 119, 2196–2205.
46. Morgante, L.; Epifanio, A.; Spina, E.; Zappia, M.; Di Rosa, A. E.; Marconi, R.; Basile, G.; Di Raimondo, G.; La Spina, P.; Quattrone, A. *Clin Neuropharmacol* 2004, 27, 153–156.
47. Merims, D.; Balas, M.; Peretz, C.; Shabtai, H.; Giladi, N. *Clin Neuropharmacol* 2006, 29, 331–337.
48. Klein, C.; Prokhorov, T.; Miniovich, A.; Dobronevsky, E.; Rabey, J. M. *Clin Neuropharmacol* 2006, 29, 215–219.
49. Kurlan, R.; Cummings, J.; Raman, R.; Thal, L. *Neurology* 2007, 68, 1356–1363.
50. Shotbolt, P.; Samuel, M.; Fox, C.; David, A. S. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009, 5, 327–332.
51. Ondo, W. G.; Tintner, R.; Voung, K. D.; Lai, D.; Ringholz, G. *Mov Disord* 2005, 20, 958–963.
52. Prohorov, T.; Klein, C.; Miniowitz, A.; Dobronevsky, E.; Rabey, J. M. *J Neurol* 2006, 253, 171–175.
53. Rabey, J. M.; Prokhorov, T.; Miniowitz, A.; Dobronevsky, E.; Klein, C. *Mov Disord* 2007, 22, 313–318.
54. Goetz, C. G.; Diederich, N. J.; Fénelon, G. In *Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease*; Chaudhuri, K. R., Tolosa, E., Schapira, A. H. V., Poewe, W., Eds.; Oxford University Press, 2014; pp 184–208.
55. Rich, S. S.; Friedman, J. H. In *Medical-Psychiatric Practice*; American Psychiatric Press, 1995; Vol. 3, pp 151–182.
56. Gelfin, E.; Kaufman, Y.; Korn-Lubetzki, I.; Bloch, B.; Kremer, I.; Javitt, D. C.; Heresco-Levy, U. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012, 15, 543–549.

57. Seppi, K.; Weintraub, D.; Coelho, M.; Perez-Lloret, S.; Fox, S. H.; Katzenschlager, R.; Hametner, E. M.; Poewe, W.; Rascol, O.; Goetz, C. G.; Sampaio, C. *Mov Disord* 2011, 26 Suppl 3, S42–S80.
58. Reading, P. J.; Luce, A. K.; McKeith, I. G. *Mov Disord* 2001, 16 (6), 1171–1174.
59. Burn, D.; Emre, M.; McKeith, I.; De Deyn, P. P.; Aarsland, D.; Hsu, C.; Lane, R. *Mov Disord* 2006, 21 (11), 1899–1907.
60. Sobow, T. *Neurol Neurochir Pol* 2007, 41 (3), 276–279.
61. Oh, Y. S.; Kim, J. S.; Lee, P. H. *J Mov Disord* 2015, 8 (2), 98–102.
62. Cummings, J.; Lai, T. J.; Hemrungronj, S.; Mohandas, E.; Yun, K. S.; Nair, G.; Dash, A. *CNS Neurosci Ther* 2016, 22, 159–166.
63. Perez-Lloret, S.; Peralta, M. C.; Barrantes, F. J. *Expert Opin Pharmacother* 2016, 17, 2405–2415.
64. Ballard, C.; Brown, R.; Fossey, J.; Douglas, S.; Bradley, P.; Hancock, J.; James, I. A.; Juszcak, E.; Bentham, P.; Burns, A.; Lindsay, J.; Jacoby, R.; O'Brien, J.; Bullock, R.; Johnson, T.; Holmes, C.; Howard, R. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009, 17, 726–733.
65. Black, K. J. *Parkinson's Link: Newsletter of the American Parkinson Disease Association Greater St. Louis Chapter* 2016, 30 (3), 5,12. [Online]. Available at: <http://works.bepress.com/kjb/64/> (accessed July 20, 2017)
66. Stacy, M.; Nasrallah, H.; Black, K. J.; Fredericks, D.; Isaacson, S.; Pahwa, R.; Stahl, S. "Parkinson's disease psychosis: Considerations for switching from antipsychotics to pimavanserin," submitted.

## SELENIUM – MEANING IN THE PREVENTION AND THERAPY OF CANCER DISEASES

(Org. Selen – znaczenie w profilaktyce i  
terapii schorzeń nowotworowych)

MOLENDAnita<sup>1</sup>, MUSZYŃSKABożena<sup>2</sup>

- <sup>1</sup> Center of Oncology – Marii Skłodowskiej-Curie Memorial Institute, Branch in Kraków, 31-115 Kraków, ul. Garncarska 11
- <sup>2</sup> Department of Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University, Medical College, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Poland

### Abstract

*Selenium is a trace element supplied to the human body with food of plant and animal origin. It is a component of many enzymes with antioxidant activity, such as: glutathione peroxidase, selenoprotein P, thioredoxin reductase and phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. Being a component of enzymes, it protects cells against deformation and genetic damage thanks to the properties that inhibit the processes of lipid peroxidation, nucleic acids (DNA, RNA).*

*The human body contains about 10-15 mg of selenium, 60% of which is found in erythrocytes, and 40% in blood. The problem of Poland and neighboring countries is the lack of this element in the soil, and therefore in the organisms of herbivorous farm animals. The lack of selenium in the meat of these animals causes significant deficiencies in the human body. In addition, due to the lack of this element in the soil, vegetables and preparations obtained from it do not constitute a suitable dietary source and intensify the problem of deficiency of this element in Europeans.*

*Many studies indicate that both organic and inorganic selenium compounds reduce the progression of cancer by reducing the migration of cancer cells, inhibiting angiogenesis, and consequently reduce metastases.*

### Keywords

anticancer activity, selenium compounds, Selol,

### Corresponding author

Bożena Muszyńska; e-mail: [muchon@poczta.fm](mailto:muchon@poczta.fm)

### Wstęp

Selen to pierwiastek śladowy dostarczany do organizmu człowieka z żywnością pochodzenia roślinnego i zwierzęcego. Jest on składnikiem wielu enzymów o działaniu antyoksydacyjnym takich jak np.: peroksydazy glutationowej, selenoproteiny P, reduktazy tioredoksynowej oraz fosfolipidowej wodoronadtlenkowej peroksydazy glutationowej. Związki selenu ochraniają komórki przed deformacją i uszkodzeniami genetycznymi dzięki właściwościom hamującym procesy peroksydacji lipidów, kwasów nukleinowych (DNA, RNA). W wyniku suplementacji selenem zwiększa się również humoralna i komórkowa odpowiadź układu immunologicznego. W żywieniu występują organiczne formy selenu, jak np. selenometionina (Se-Met) i selenocysteina

(Se-Cys) oraz nieorganiczne seleniany(IV) lub seleniany(VI) [1–7]. Selenometionina i selenocysteina są elementami budulcowymi dla kilkudziesięciu białek strukturalnych i enzymatycznych. Selenometionina, selenocysteina, seleniany(IV) i seleniany(VI) ulegają przemianie do selenowodorków, które są bezpośrednim donorem selenu podczas syntezy selenoprotein. W organizmach żywych metylowe pochodne selenu jako produkty metabolizmu są usuwane z organizmu z mocem lub wydychane z powietrzem [5].

Selen zapobiega rozwojowi miażdżycy, zmniejsza ryzyko zawału serca i udaru mózgu. Nazywany jest pierwiastkiem "młodości", gdyż współdziałając z witaminą E opóźnia starzenie się organizmu człowieka, przyspiesza regenerację komórek oraz łagodzi dolegliwości

menopauzalne. Uczestniczy w metabolizmie hormonów tarczycy, jako katalizator syntezy ich aktywnych form. Posiada także właściwości przeciwzapalne i antywirusowe (hamuje progresję zakażenia wirusem HIV ograniczając rozwój choroby – AIDS). Pierwiastek ten jest konieczny do prawidłowego wzrostu i odgrywa ważną rolę w przekazywaniu impulsów nerwowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Bierze udział w eliminacji wolnych rodników i metali ciężkich takich jak arsen, kadm, srebro i rtęć [5].

Organizm człowieka zawiera około 10–15 mg selenu, z czego 60% znajduje się w erytrocytach, a 40% w surowicy. Źródłem tego pierwiastka dla organizmu człowieka są orzechy (brazylijskie, laskowe, nerkowce), soczewica, ziarno sezamowe, kielki pszenicy, otręby pszenne, ziarna kukurydzy, jęczmień, soja, pomidory, czerwone winogrona, żółtka jajek (dodatkowo wraz z witaminą E), grzyby, sól morską i kopalna – kamienna, ziarna z pełnego przemiału oraz pieczywo razowe, owoce morza, seler, cebula, czosnek. Problem w Polsce i w krajach sąsiednich to brak tego pierwiastka w glebie, a z tego powodu w organizmach zwierząt roślinożernych w tym hodowlanych, a konsekwencją braku selenu w mięsie tych zwierząt są znaczne niedobory w organizmie człowieka. Dodatkowo z powodu braku selenu w glebie warzywa oraz przetwory z nich otrzymywane nie są jego źródłem, co zwiększa problem niedoboru tego pierwiastka u Europejczyków.

Badania dotyczące około 200 gatunków z 21 rodzin grzybów jadalnych wykazały, że selen zawsze występuje w ich owocnikach i są jego doskonałym źródłem dietetycznym. Zawartość tego pierwiastka np. w rodzinie Borowikowatych wynosi 20  $\mu\text{g/g}$  s.m. (np. w *Boletus edulis* – Borowik szlachetny), w dziko rosnących Pieczarkowatych 5  $\mu\text{g/g}$ , w pozostałych gatunkach nie mniej niż 1  $\mu\text{g/g}$  s.m. Dla porównania żywność pochodzenia roślinnego zawiera od 0,02 do 0,12  $\mu\text{g/g}$  s.m selenu, przykładowo w warzywach od 0,01 do 0,09  $\mu\text{g/g}$  s.m, natomiast owoce są ze względu na obecność skrobi właściwie całkowicie pozbawione tego pierwiastka. Wyższe zawartości selenu oznaczono jedynie w białku ryb morskich i owoców morza (0,56 do 2,00  $\mu\text{g/g}$  s.m) [6].

Bioprzyswajalność tego pierwiastka jest zróżnicowana i uzależniona od formy występowania, składu pożywienia, od zawartości w wodzie i glebie, a także od stanu odżywienia organizmu człowieka. Do przewlekłego niedoboru selenu

predysponują: chroniczne niedożywienie, żywienie pozajelitowe, upośledzenie wchłaniania składników pokarmowych w jelitach (choroba Leśniowskiego-Crohna, resekcja jelita cienkiego, marskość wątroby, choroby nowotworowe, choroba zapalna jelit, chroniczna niewydolność nerek). Niedobór selenu prowadzi do miopatii, dystrofii i zwapnienia mięśni, sprzyja zaburzeniom skurczu mięśnia sercowego, zwyrodnieniom naczyń krwionośnych, wystąpieniu choroby Keshana, impotencji oraz ogólnemu spadkowi odporności [8–10]. Niedobór selenu w surowicy (niezależnie od genotypu) wiąże się z wysokim ryzykiem zapadalności na choroby nowotworowe – raka płuc, krtani, jelita grubego, żołądka, trzustki, jajnika oraz prostaty [11–14]. Ze względu na wąski zakres tolerancji nadmiar selenu powoduje takie objawy jak dolegliwości żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu nerwowego, problemy skórne łąmliwość paznokci, utrata włosów, zmęczenie oraz zwiększenie ryzyka wystąpienia chorób nowotworowych [15].

Niedobór selenu u zwierząt był rozpoznany u 23% krów mlecznych i 31% cieląt w regionach Republiki Czeskiej [16] i z tego powodu w latach 60. ubiegłego wieku zdiagnozowano białą chorobę mięśni wśród młodych przeżuwaczy [17]. Kolejne wyniki badań przeprowadzonych na bydło wykazały, że suplementacja tym pierwiastkiem krów z deficytem selenu ma pozytywny wpływ na ich płodność, funkcję odpornościową, wzrost oraz stymulację układu immunologicznego [18].

Związek selenu w żwaczku (część czterokomowego żołądka zwierząt roślinożernych) byłą są metabolizowane przez występujące w nim drobnoustroje, które mogą go połączyć z aminokwasami lub zredukować do nie przyswajalnego związku, który jest wydalany z kałem [19]. Nieorganiczny selen jest szybciej wychwytywany niż przez bakterie w przewodzie pokarmowym niż organiczne źródła selenu [20]. Zaspokojenie zapotrzebowania na selen krów w ciąży i ich potomstwa oceniane jest przy użyciu wskaźników, takich jak np.: skuteczność transferu selenu przez łożysko [21]. Wyniki badań przeprowadzonych w przypadku owiec i kóz wykazały, że wartości tych wskaźników są modulowane przez chemiczne formy związków selenu (organiczne, nieorganiczne) [21, 22]. Podane wyniki sugerują, że wskaźniki te należy rozważyć przy równoważeniu wartości zawartości selenu w paszy dla bydła.

W 1949 roku udowodniono, że selen może zapobiegać formowaniu się guza wątroby u szczurów oraz udowodniono, że można zapobiegać rozwojowi tej choroby podając drożdże piwne. W 1957 – dr Klaus Schwartz wykazał, że martwicę wątroby u szczurów można zapobiegać, stosując ekstrakty zawierające selen. W latach 60. badania wykazały też, że selen może zapobiegać dystrofii mięśni u świń, kur i cieląt, a z tego powodu zatwierdzono używanie selenu jako dodatku do pasz zwierząt hodowlanych. Pierwszym krajem, gdzie na wielką skalę w tym celu zastosowano selen była Nowa Zelandia (1967). W tym samym roku fińscy weterynarze posłużyli się selenem do leczenia chorób mięśni u zwierząt domowych.

W Japonii, gdzie średnie spożycie selenu wynosi około 500 µg/dzień, współczynnik zachorowalności na raka jest pięciokrotnie mniejszy niż w innych krajach, gdzie ludzie przyjmują z pożywieniem połowę tej dawki. Zespół Kliniki Hematologicznej w Krakowie dowiódł, że selen uniemożliwia aflatoksyny i tym samym chroni komórki przed rakotwórczym działaniem tych trucizn – mykotoksyn. Ponadto selen wpływa niszcząco na pleśnie, które je produkują i może być wykorzystywany do ochrony zbóż i ziemniaków. Pod koniec lat 60-tych ubiegłego stulecia stwierdzono, że pierwiastek ten odgrywa istotną rolę w zapobieganiu procesom proliferacji i wzrostu nowotworów. Selen wpływa hamująco na proces proliferacji komórek nowotworowych poprzez oddziaływanie na ekspresję p53 – genu supresorowego nowotworzenia oraz Bcl-2 – genu supresorowego apoptozy. Niezależnie od rodzaju komórki selen zatrzymuje podziały komórkowe w fazie G1 cyklu komórkowego, hamując ekspresję genów dla licznych białek (w tym cyklin). Zwiększa natomiast ekspresję genów dla białka P19, białka P21, dysmutazy ponadtlenkowej, transferazy S-glutationowej, hamuje syntezę osteopontyny – białka istotnego w tworzeniu przerzutów [7].

W 1997 roku stwierdzono odwrotną zależność między ilością przyjmowanego z pożywieniem selenu a umieralnością z powodu raka płuc i jelita grubego [23]. Wykazano też, że selen może redukować nie tylko zachorowalność na raka, ale także redukować śmiertelność u osób chorych o ponad 40% [24]. Stężenie selenu w surowicy może być wykorzystywane, jako marker selekcji badań profilaktycznych takich jak kolonoskopia czy tomografia komputerowa w diagnostyce chorób nowotworowych. Jaworska (2013) wykazała, że

częstość występowania raka płuc u osób ze stężeniem selenu w surowicy powyżej 80 µg/L jest 10 razy mniejsza niż u osób ze stężeniem poniżej 60 µg/L [25]. Grodzki (2013) również wykazał, że wykrywalność raka płuca w tomografii komputerowej zwiększyła się dwukrotnie dzięki pierwotnej selekcji badanych ze stężeniem selenu w surowicy poniżej 75 µg/L [26]. Lenner (2013) przebadł 169 osób cierpiących na raka jelita grubego oraz taką samą liczbę osób zdrowych i stwierdził, iż częstość występowania raka jelita grubego jest trzynastokrotnie wyższa u pacjentów ze stężeniem selenu w surowicy poniżej 40 µg/L w porównaniu do osób, u których to stężenie wynosi powyżej 72 µg/L [27].

Należy pamiętać, iż optymalne stężenie selenu w surowicy może się różnić ze względu na daną populację, np. w USA zaobserwowano najmniejsze ryzyko wystąpienia polipów dla stężeń powyżej 150 µg/L [28]. W Polsce średnie stężenie selenu w surowicy to 70 µg/L, a większość nowotworów trzustki, żołądka, krtani, płuc i jelita grubego występuje przy stężeniu poniżej 60 µg/L. Szacunkowo 5% naszego społeczeństwa prezentuje powyższą wartość i wtedy właśnie wskazane jest selenowanie przy użyciu 25-50 µg seleninu/dzień, tak aby dążyć do optymalnej wartości czyli u kobiet 75-85 µg/L, a u mężczyzn 85-120 µg/L. U osób, u których wyjściowo wartość ta wynosi powyżej 120 µg/L suplementacja nie jest wskazana i może być szkodliwa i wywoływać odwrotny skutek [5]. Dłuższe spożywanie selenu w formie selenometioniny drożdży selenowanych również może być ryzykowne, ze względu na wbudowywanie się selenometioniny do białek [5]. Schrauzer (2000) stwierdził po wieloletniej suplementacji związkami selenu we krwi obecność niefizjologicznej selenoalbuminy [29].

### Zastosowanie selenu w chemioterapii

Cyklofosfamid jest to lek przeciwnowotworowy, immunosupresyjny, który mimo wysokiej skuteczności, może powodować poważne działania niepożądane, m.in. krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego. Przeprowadzono eksperyment na szczurach dotyczący potencjalnego ochronnego efektu seleno-L-metioniny na indukowane cyklofosfamidem krwotoczne zapalenie pęcherza i wykazano jego pozytywny wpływ na przebieg leczenia. Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego podczas terapii cyklofosfamidem jest spowodowane narastającym stresem oksydacyjnym i wyczerpaniem się enzymów



typu peroksydaza glutationowa i/lub stanem zapalnym. Selen podany w odpowiednim stężeniu chroni struktury pęcherza moczowego przed stresem oksydacyjnym i może stanowić skuteczny lek zapobiegający działaniom niepożądanym cyklofosfamidu [30].

Antracykliny (doksorbicyna, daunorubicyna, epirubicyna) wykazują kardiotoxyczność związaną z tworzeniem reaktywnych form tlenu przez antracyklinowy rodnik semichinonowy oraz nasilonym procesem peroksydacji lipidów błony mitochondrialnej. W efekcie następuje spadek stężenia glutationu (GSH) w osoczu oraz spadek aktywności peroksydazy GSH zależnej od seleniu, który może zwiększać aktywność mitochondrialnej peroksydazy GSH i osłabiać akumulowanie produktów peroksydacji lipidów (np. dialdehydu malonowego) w mięśniu sercowym. Selen będący kofaktorem peroksydazy GSH poprawia stan obrony antyoksydacyjnej mięśnia sercowego i zapobiega występowaniu uszkodzeń komórek serca (podobnie jak L-karnityna i koenzym Q10).

Zaleca się podawanie 1000 µg seleninu sodu w 100 mL 0,9% NaCl godzinę przed chemioterapią oraz doustnie 500 µg/dzień co pozwala osiągnąć stężenie 150–180 µg/mL (w krwi pełnej) [31].

W trakcie przeprowadzonych badań wykazano, że u szczurów, którym doustnie podawano selen w dawce 2,5 mg/kg przez 8 tygodni zostały zahamowane symptomy kardiomiopatii indukowanej przez doksorubicynę. Ponadto pierwiastek ten hamował rozwój kardiotoxyczności również u królików. Jednak ochronny wpływ seleniu na mięsień sercowy narażony na działanie doxorubicyny nie został potwierdzony w przypadku badań przeprowadzonych na psach oraz na myszach [32].

Do terapii cisplatyną powinno się włączać organiczne związki seleniu, np. ebselen, co zmniejsza jej nefro- i neurotoksyczność, nie wpływając na działanie antynowotworowe. Mechanizm prowadzący do niewydolności nerek w trakcie terapii cisplatyną wiąże się w dużej mierze z działaniem wolnych rodników. W badaniach na zwierzętach wykazano, że dieta uboga w selen nasila neurotoksyczność cisplatyny, natomiast wzrost stężenia seleniu i glutationu w nerkach, powoduje metabolizowanie seleniu do metyloseleńolu i tworzenie kompleksów cisplatyna-selenol, co osłabia nefrotoksyczność cisplatyny. Selen zwiększa także odporność organizmu i łagodzi objawy neurotoksyczne oraz uszkodzające szpik

kostny przez cisplatynę, a także zapobiega spadkowi masy ciała.

Winorelbina należy do inhibitorów mitozy. Poza tym, że częstym działaniem niepożądanym tego leku jest neuro i mielotoksyczność, to przy podaniu dożylnym wywołuje miejscowe zapalenie żył, będące efektem mikroangiopatycznego stanu zapalnego. Selen będący kofaktorem peroksydazy glutationowej uczestniczy w procesie przeciwzapalnym – osłabia procesy utleniające i prozapalne, zapobiega akumulacji toksycznych form tlenu, utrudniając aktywację kaskady kwasu arachidonowego prowadzącej do powstawania mediatorów stanu zapalnego [31].

Jedno z najbardziej przekonujących działań seleniu związanych z naprawą DNA powstało podczas badań kobiet, z grupy zwiększonego ryzyka raka piersi, w wyniku mutacji w genie BRCA1. Białko kodowane przez ten gen zaangażowane w naprawę uszkodzeń DNA i u osób, które dziedziczą wadliwą kopię genu BRCA1 występuje znacznie zwiększone ryzyko rozwoju raka sutka, jajnika oraz prostaty. [33]

W trakcie terapii chorób nowotworowych i w chemioterapii stosuje się u dorosłych dawki lecznicze seleniu 500–540 µg dziennie na około 60 kg masy ciała. U dzieci – odpowiednio mniejsze – przeliczeniowo około 90 µg na 10 kg masy ciała. Dzięki suplementowaniu tym pierwiastkiem osiąga się wartości do 200–300 µg/L w krwi pełnej. Za zbyt wysokie dawki seleniu uznaje się dopiero przekroczenie granicy 2,4 mg dziennie. Szkodliwość seleniu w wyniku przekroczenia dawki leczniczej stwierdzono w 1933 roku i określono, że dopiero 1 mg na 1 kg masy ciała podawany dziennie po pewnym okresie czasu mógłby wywołać zatrucie. Nie ma, zatem potrzeby przyjmowania aż tak wysokich dawek seleniu, tym bardziej, iż skutecznie działa on już w małych dawkach 60–70 µg dziennie [34].

W grupie kobiet bez mutacji genu BCRA1 stężenie seleniu w surowicy powyżej 100 µg/L wiąże się z kolei ze wzrostem ryzyka zachorowania na raka piersi [5].

### **Selen a radioterapia**

Podsumowano 16 badań klinicznych dotyczących zastosowania suplementacji selenem prowadzonych w latach 1987–2012, które objęły łącznie 1303 pacjentów poddawanych radioterapii. Poziom seleniu w osoczu oraz krwi pełnej badanych pacjentów był oznaczany zarówno przed jak i po radioterapii. Doustna suplementacja selenitem sodu w dawkach 200–500 µg dziennie

Tabela 1. Dawkowanie preparatów selenu w profilaktyce i leczeniu nowotworów oraz innych ciężkich stanów chorobowych [31]

PROFILAKTYKA NOWOTWORÓW	700–200 µg/d	p.o.
Leczenie	200–500 µg/d	p.o.
Zabieg	2 dni przed: 1000 µg/d ; 1h przed: 1000 µg/d; po: 500 µg/d	p.o.; i.v.; p.o.
CR/RT	1h przed: 1000 µg/d; pomiędzy: 300 µg/d	i.v., p.o.
Po CR	100–300 µg/d (docelowo 137 µg/L we krwi)	p.o.
kardiomiopatia	100–300 µg/d	p.o.
Dializy	po: 500 µg/d	p.o., i.v.
Niedobory immunologiczne (HIV, AIDS)	100–300 µg/d	p.o., i.v.
Nieswoiste zapalenie jelit	Remisja: 200 µg/d selenitu sodu Zaostrzenie: 1000 µg/d od 3–5 dnia, następnie 300 µg/d przez 2–3 tygodnie	p.o. i.v. p.o.
Ostre zapalenie trzustki	1 dz. 2000 µg/d selenitu sodu 2–5 dz. 1000 µg/d selenitu sodu, następnie 200–500 µg/d	i.v. i.v. p.o., i.v.
RZS	100–300 µg/d selenometioniny	p.o.
Sepsa	bolus. 2000 µg/d selenitu sodu Potem 1000 µg/d selenitu sodu	i.v.

doprowadziła do wzrostu jego poziomu w osoczu i krwi pełnej pacjentów, poprawiła ich kondycję, jakość życia, zapobiegła ona też działaniom niepożądanym radioterapii, a przy tym nie powodując spadku jej efektywności radioterapii, ani też nie wywołała toksyczności. Efekty te były spektakularne u pacjentów z wyjściowo za niskim poziomem selenu, a najlepsze wyniki stwierdzono w przypadku osób z nowotworami głowy i szyi [35]. Inne badania potwierdzają, iż wskazana jest suplementacja selenem w trakcie radioterapii, ze względu na zmniejszenie objawów choroby popromiennej, zapobieganie obrzękom przy jednoczesnym braku wpływu na skuteczność terapii [36–40].

### Selol

Jak wiadomo, nieorganiczna forma selenu na IV stopniu utlenienia (selenian(IV) sodu) w badaniach na zwierzętach wykazuje działanie przeciwnowotworowe. Jest on jednak silnie toksyczny i uszkadza również komórki zdrowe. W aptekach można kupić preparaty zawierające selenian(IV) sodu w dawce 0,2 mg. Prof. dr. hab. Piotr Suchocki opracował Selol, preparat 30 razy mniej toksyczny od selenianu(IV) sodu. Selol może działać korzystnie w różnych chorobach cywilizacyjnych, przebiegających z niskim stężeniem glutationu w komórkach, w tym w mózgu. Należą do nich m.in. wszystkie rodzaje

nowotworów, choroba Alzheimera i Parkinsona, cukrzyca, a także choroby tarczycy, sercowo-naczyniowe oraz liczne choroby autoimmunologiczne. Glutation jest peptydem pełniącym funkcje antyoksydacyjną, stymulującą odporność, przeciwwirusową, przeciwbakteryjną oraz przeciwnowotworową, bierze udział w neutralizowaniu licznych leków i trucizn. Najbardziej powszechne przyczyny niedoboru glutationu to stres, zanieczyszczenie środowiska, zła dieta, promieniowanie, zakażenia, urazy, skaleczenia i starzenie się organizmu. Selol pozbawia komórki nowotworowe glutationu, nie pozwalając im dalej funkcjonować, podczas gdy w zdrowych narządach stymuluje jego powstawanie. Likwidowanie komórek nowotworowych odbywa się w ciągu pierwszych kilku godzin od zastosowania Selolu, a potem powstający glutation redukuje selen z +4 do –2. Zdrowe komórki odbudowują glutation w nocy. Selenoenzymy naprawiają DNA, błony komórkowe, mitochondria. Selen z selenotriglicerydów zawartych w Selolu wiąże metale ciężkie w postaci rozpuszczalnych w wodzie kompleksów, wydalanych z moczem. Włączenie Selolu do terapii przeciwnowotworowej pozwoliłoby zmniejszyć działanie toksyczne chemioterapii, obniżyć dawki oraz zwiększyć skuteczność leczenia poprzez zniwelowanie oporności wielolekowej. Jedynym poważnym zaobserwowanym

skutkiem ubocznym po zastosowaniu wysokich dawek Selolu jest wyplukiwanie cynku z organizmu, poniewaz po oczyszczeniu organizmu z metali cięzkich Selol zaczyna wiązac cynk. Należy, więc uzupełniac ten pierwiastek w trakcie stosowania tego preparatu.

W Ulan Bator znajduje się fabryka produkująca olej z endemicznego rokitnika, który rośnie tylko na dwóch stanowiskach w Mongolii. Zawiera on wysokie stężenia selenu. W Mongolii i Rosji nadal wyciska się olej z rokitnika. W Rosji mieszany jest on z olejem roślinnym, m.in. ze słonecznika i dystrybuowany, jako specyfik medycyny naturalnej, o niewielkim stężeniu selenu. Mongolowie wytwarzają ten preparat selenowy bez dodatku oleju roślinnego, dzięki czemu uzyskują wyższe stężenie selenu, lecz nie tak wysokie, jakie potrafi uzyskać Prof. dr hab. Piotr Suchocki. Obecnie 23 kraje wprowadziły Selol do stosowania. Francja, Niemcy i Finlandia nie wyraziły zgody na wprowadzenie Selolu. W trakcie terapii Seloem nie jest wskazana rezygnacja z leczenia zalecanego przez specjalistę onkologa, należy także ustalić z lekarzem prowadzącym możliwość przyjmowania tego preparatu. 150 mL Selolu w płynie wystarcza na ok 35–37 dni przy zastosowaniu maksymalnych dawek (wystarcza na wypełnienie ok. 300 kaps – do 1 kaps należy wlać 0,5 mL Selolu). Selol w płynie można podawać bez jakichkolwiek modyfikacji, w trakcie jedzenia, jednak w przypadku uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego (np. po chemioterapii) mogą wystąpić nudności, wymioty lub biegunka. Dopuszczalne jest aby odmierzoną porcję wymieszać z pokarmem (np. gęsta zupa, kefir, jogurt, gęste soki).

W przypadku nudności i wymiotów należy stosować dwa razy po 10 000 jednostek preparatu kreon podczas stosowania Selolu. Preparatu w płynie nie wolno popijać wodą – można pić dopiero po 15–30 minutach. W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych (szczury) wykazano, że toksyczność preparatu przy podaniu doustnym wynosi  $LD_{50} = 100$  mg selenu/kg masy ciała, natomiast przy podaniu pozajelitowym nie zaobserwowano jakiegokolwiek toksyczności, nawet w dawce 500 mg selenu/kg masy ciała. Toksyczność Selolu w dawce jednorazowej dla szczura doustnie wyrażona, jako  $LD_{50}$ , wynosi 100 mg/kg masy ciała w przeliczeniu na selen. Selol nie jest mutagenny oraz nie występuje po jego stosowaniu toksyczność kumulacyjna. Zalecane dawki jednorazowe Selolu, są około 350 razy mniejsze od  $LD_{50}$ .

W trakcie radioterapii preparat ten zmniejsza też skutki choroby popromiennej [41–43].

### Podsumowanie

Suplementacja selenem stymuluje układ immunologiczny, łagodzi negatywne skutki radioterapii, zmniejsza urotoksyczność, kardiotoxyczność, neurotoksyczność występujące podczas chemioterapii przeciwnowotworowej, które to działania niepożądane mogą być czynnikiem limitującym dawkę leku i tym samym decydującym w znacznym stopniu o skuteczności leczenia. Na podstawie badań stwierdzono, iż zarówno organiczne jak i nieorganiczne formy selenu zmniejszają progresję nowotworu, poprzez zmniejszanie migracji komórek nowotworowych oraz wpływ hamujący na angiogenezę, czyli ograniczających tworzenie przerzutów. Nadzieją na przyszłość w uzupełnieniu niedoboru selenu jest polski lek – Selol.

### Resumo

Seleno estas spurelemento provizita al la homa korpo kun manĝaĵo devenanta de plantoj kaj bestoj. Ĝi estas komponanto de multaj enzimoj kun antioksidanta aktiveco, kiel: glutationa peroksidazo, selenoproteino P, tioredoksina reduktazo kaj glutationa peroksidazo kun hidroperekso de fosfolipido.

Estante komponanto de enzimoj, ĝi protektas ĉelojn kontraŭ deformado kaj genetika damaĝo dank'al la ecoj, kiuj malhelpas la procezon de lipidaj peroksidaj kaj nukleaj acidoj (DNA, RNA). La homa korpo enhavas ĉirkaŭ 10-15 mg de seleno, 60% el kiuj troviĝas en eritrocitoj kaj 40% en la sango. La problemo de Pollando kaj najbaraj landoj estas la manko de ĉi tiu elemento en la grundo, kaj tial en la organismoj de plantmanĝantaj bestoj. La manko de seleno en la viando de ĉi tiuj bestoj kaŭzas signifajn mankojn en la homa korpo. Krome, pro la manko de ĉi tiu elemento en la grundo, legomoj kaj preparoj akiritaj de ili ne estas bona fonto kaj intensigas la problemon de manko de ĉi tiu elemento ĉe eŭropeanoj. Multaj studoj indikas, ke ambaŭ organikaj kaj neorganikaj selenaj komponoj malhelpas la progreson de kancero, reduktante la migradon de kancero-ĉeloj kaj angiogenezon, kaj sekve la metastazojn.

### Piŝmiennictvo

1. Hatfield, D.L., Schweizer, U., Tsuji, P.A., Gladyshev, B.A.: Selenium, Its Molecular Biology and Role In Human Health, 4 edition, 2016.
2. McKenzie, R., Rafferty, T., Beckett, G.; Immunol Today 1998, 19, 342-354.
3. Combs, G.F., Gray, J.W.; 1998, Pharmacol Ther. 79:

- 179-92.
4. Ganther, H.E.; *Carcinogenesis* vol. 20 no. 9 pp. 1657-1666, 1999.
5. Lener, M., Jaworska-Bieniek, K., Muszyńska, M., Sukiennicki, G., Durda, K., Gromowski, T., Marciniak, W., Serrano-Fernández, P., Kładny, J., Wiechowska-Kozłowska, A., Grodzki, T., Jaworowska, E., Lubiński, J., Górecka-Szyld, B., Wilk, G., Huzarski, T., Byrski, T., Cybulski, C., Gronwald, J., Dębniak, T., Tołoczko-Grabarek, A., Morawski, A., Scott, R.J., Jakubowska, A., Lubiński, J.; opracowanie do celów edukacyjnych, <http://www.read-gene.com/files/ckfinder/file/Selen%20i%20rak.pdf>.
6. Opoka, W., Muszyńska, B., Rutkowska, A., Schlegel-Zawadzka, M., Płonka, M.; Właściwości fizykochemiczne i biologiczne wybranych pierwiastków Wydawnictwo ZOZ Ośrodka UMEA Shinoda-Kuracejo, Kraków, 2015.
7. Putowski, M., Piróg, M., Padała, O., Pieciewicz-Szczęśna, H., Zukow, W.; *Journal of Education, Health and Sport*. 2015; 5:73-84. ISSN 2391-8306.
8. Rayman, M.P.; *Proc Nutr Soc* 2005, 64: 527-542.
9. Raymann, M.P.; 2012a. *Lancet*. 379: 1256-68.
10. Raymann, M.P.; 2012b. International conference. *Clinical genetics of hereditary cancers*. Pp. 30-31.08.2012, Szczecin, Poland.
11. Zwolak, I., Zaporowska, H.; 2012, *Cell Biol Toxicol* 28: 31-46
12. Reid, M., E., Duffield-Lillico, A., J., Garland, L., Turnbull, B.W., Clark, L.C., Marshall J.R.; 2002, *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 11:1285-91.
13. Reid, M., E., Duffield-Lillico, A., J., Sunga, A., Fakh, M., Alberts, D.S, Marshall, J.R.; 2006, *Int J Cancer*. 118: 1777-81.
14. Hatfield, D.L., Tsuji, P.A., Carlson, B.A., Gladyshev, V.N.; *Trends In Biochemical Sciences*, (2014) 39(3):112-20.
15. Rathner, Z.; 2014, *JNCl*, 919: 677.
16. Pechova, A., Pavlata, L., Illek, J.; 2005, *Acta Veterinaria Brno* 74, 483-490.
17. Muth, R., Muth, M.F.; 1958, *Comments Postscript. Politics: Who Gets What, When, How*. New York: Meridian-World, 181-211.
18. Mehdi, Y., Dufrasne, I. (2016), *Molecules*, 21, 545.
19. Galbraith, M.L., Vorachek, W.R., Estill, C.T., Whanger, P.D., Bobe, G., Davis, T.Z., Hall, J.A. 2016, *Biol Trace Elem Res*. 171(2):338-343.
20. Panev, A., Hauptmanová, K., Pavlata, L., Pechová, A., Filípek, J., Dvořák, R.; 2013, *Czech J. Anim. Sci.*, 58, (1): 37-46.
21. Stewart, W.C., Bobe, G., Vorachek, W.R., Pirelli, G.J., Mosher, W.D., Nichols, T., Van Saun R.J., Forsberg N.E., Hall J.A.; (2012), *Journal of Animal Science*, 90, 577-584.
22. Pavlata, L., Misurova L., Pechova, A., Husakova, T., Dvorak, R.; 2012. *Weterynaria Medicina* 57, (5): 219-223.
23. Schrauzer, G., N., White, D.,A. and Schneider, C.,J. ;1977, *Bioinorg Chem*. 7: 23-31.
24. Duffield-Lillico, A.J., Reid, M.E, Turnbull, B.W, Combs, G.F, Jr, Slate, E.H, Fischbach, L.A, Marshall, J.R, Clark, L.C.; 2002, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 11: 630.
25. Jaworska, K., Durda, K., Gupta, S., Muszyńska, M., Sukiennicki, G., Grodzki, T., Waloszczyk, P., Jaworowska, E., Lubiński, J., Kładny, J., Wilk, G., Górecka, B., Sikorski, A., Gołab, A., Wokołorczyk, D., Cybulski, C., Tołoczko-Grabarek, A., Huzarski, T., Jakubowska A.; 2011, *Wsp. Onkol*. 15: 39-43.
26. Grodzki, T., Wojcik, J., Jakubowska, A., Wojcik, R., Muszyńska, M., Kubisa, B., Jaworska-Bieniek, K., Pierog, J., Gupta, S., Alchimowicz, J., Gromowski, T., Jankowski, H., Sukiennicki, G., Bielewicz, M., Lubiński, J. 2013; International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). 15th World Conference on Lung Cancer, October 27th – 30th, Sydney, Australia, In: *Journal of Thoracic Oncology*. 8: 328.
27. Lener, M.R, Gupta, S., Scott, R.J, Tootsi, M., Kulp, M., Tammesoo, M.L, Viitak, A., Metspalu, A., Serrano-Fernandez, P., Kładny, J., Jaworska-Bieniek, K., Durda, K., Muszyńska, M., Sukiennicki, G., Jakubowska, A., Lubiński, J. 2013, *BMC Cancer*.13: 214.
28. Ou, Y., Jiang, B., Wang, X., Ma, W., Guo, J. 2012, *Nutr Cancer*; 64:1153-9.
29. Schrauzer, G., N.; 2000. *J. Nutri*. 130:1653-1656.
30. Adnan, A. i wsp.; 2010, *Biol Trace Elem Res*, 134:98-108.
31. Grober, U.: *Leki i mikroskładniki odżywcze*, MedPharm, Wrocław 2010.
32. Piasek, A., Bartoszek, A., Namieśnik, J.; 2009, *Postępy Hig Med Dosw*, 63: 142-158
33. Zagrodzki, P.; 2004, *Postępy Hig Med Dosw*, 58: 140-149, 140.
34. Lubinski, J., Jaworska, K., Durda, K., Jakubowska, A., Huzarski T., Byrski, T., Stawicka, M., Gronwald, J., Górski, B., Wasowicz, W., Kilar, E., Szwiec, M., Surdyka, D., Marczyk, E., Sun, P., Narod, S.A.; *Hered Cancer Clin Pract*. 2011; 9 (Suppl 2): A5.
35. Puspitasari, I.M., Abdulah, R., Yamazaki, C., Kameo, S., Nakano, T., Koyama, H.; 2014, *Radiat Oncol*. 9: 125.
36. Bruns, F., Bruntzel, J., Mucke, R., Schonekaes,

- K., Kisters, K., Micke, O.; *Med. Princ Pract.*, 2004, 13(4):185-190.
37. Weiss, J.F., Landauer, M.R.; *Ann NY Acad Sci* 2000, 899: 44-60.
38. Dennert, G., Horneber, M.; *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 3: CD005037.
39. Franca, C.A., Nogueira, C.R., Ramalho, A., Carvalho, A.C., Vieira, S.L., Penna, A.B.; *Ann Oncol* 2011, 22: 1109-1112.
40. Elango, N., Samuel, S., Chinnakkannu P; *Clin Chim Acta* 2006, 373: 92-98.
41. Flis-Borsuk, A., Śliwka, L., Suchocka Z., Borsuk, J., Fijałek, Z., Lubelska, K., Suchocki, P.; *Biul. Wyzd. Farm. WUM*, 2016, 3, 17-24.
42. Dudkiewicz-Wilczyńska J., Książek I., Nowak, K., Suchocki, P., Flis, S., Kiljan, M., Anuszevska, E.; *CHEMIK* 2011, 65, 2.
43. Fitak, B., Grabowski, M., Suchocki, P.; *Pol.PI.* 176530 (CI. A6K31/095), 1999.

## PREVALENCE OF DENTAL CARIES AND ORAL HYGIENE HABITS IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE LIVING IN URBAN AND RURAL REGIONS OF SOUTHERN POLAND

SZCZEKLIK Katarzyna<sup>1</sup>, OWCZAREK Danuta<sup>2</sup>, ŹAROW Maciej<sup>3</sup>,  
PYTKO-POLONCZYK Jolanta<sup>1</sup>, MACH Tomasz<sup>2</sup>

- <sup>1</sup> Department of Integrated Dentistry, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland
- <sup>2</sup> Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland
- <sup>3</sup> Private Dental Clinic and Postgraduate Course Centre "NZOZ SPS Dentist", Krakow, Poland

### Abstract

*Patients with Crohn's disease (CD) prefer carbohydrates and foods, which easy to digest, both risk factors of caries disease. The aim of this study was to evaluate the dental caries prevalence and oral hygiene habits in CD patients who live in urban and rural areas of the southern part of Poland in comparison to controls. Seventy one adult patients with CD and 61 age – and sex – matched volunteers were enrolled; 52% of patients were living in urban areas, 48% in rural regions. We studied: findings on clinical examination, calculation of BMI, blood hemoglobin and serum CRP levels, oral examination according to the WHO recommendations, with assessment of oral hygiene habits, dental history, visits to dentists. Presence of decayed (D), missing (M), filled teeth (F) were assessed, and the "Decayed, Missing, and Filled Teeth Index" (DMF-T) was calculated. Statistical methods included non-parametric tests and Spearman correlation coefficient estimation. Dental caries assessed by DMF-T index was higher in CD patients compared to controls. DMF-T was similar in patients from urban and rural areas (14.2±4.7 vs 15.4±2.1, respectively). M and F scores were comparable in both groups, but D score was higher in CD patients ( $p<0.01$ ). No correlation was found between DMF-T index and place of living. Patients from rural areas less frequently used tooth brushing (68% vs 57%,  $p<0.05$ ) and dental floss (11% vs 5%,  $p<0.05$ ). Patients from urban areas visited dentists more frequently than those from rural regions. The prevalence of dental caries in the middle aged CD patients living in the southern region of Poland is higher in comparison to healthy controls. The prevalence of caries disease and oral hygiene habits in CD patients is comparable between patients living in urban areas and in rural regions.*

### Keywords:

**Crohn's disease, dental caries, DMF-T index, oral hygiene, rural area**

### Corresponding author:

**Tomasz Mach; tmach@su.krakow.pl**

### Introduction

Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory process of unknown pathogenesis affecting any part of the gastrointestinal tract, including the oral cavity [1,2]. In the pathogenesis of CD the combination of genetic susceptibility, immunologic dysregulation and exposure to environmental factors, such as dietary and microbiota changes, are currently proposed [1,3,4]. Inflammatory lesions are mostly localized to the ileocaecal area but also to small and large intestines, and can lead to serious intraabdominal complications or extraintestinal manifestations [1]. The course of

CD is chronic with characteristic periods of active disease with clinical symptoms and remissions. In the active CD patients suffer from abdominal pain, diarrhea, fever, with various consequences like sideropenic anemia, malnutrition, weight loss [1]. The incidence of CD has been increased during the last decade in many countries and is considered to be caused by "westernized" style of life [1,2,4]. Prior to the start of the treatment based on immunomodulators or biological therapy, patients require a detail oral examination and exclusion of potential infectious foci [1,2,4,5,6].



Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with Crohn's disease and the control group

Variable	Crohn's disease			Control group			p - value
	Urban areas	Rural areas	Total	Urban areas	Rural areas	Total	
Number	37	34	71	32	29	61	NS
Gender; female/ male	11/26	13/21	24/47	12/20	12/17	24/37	NS
Age (years)	32.5 ± 3.5	34.1 ± 3.2	33.4 ± 3.1	35.2 ± 4.6	37.2 ± 3.3	36.2 ± 2.8	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.5 ± 2.1	21.4 ± 1.9	22.0 ± 1.7	24.6 ± 2.3	23.6 ± 2.1	24.1 ± 2.1	<0,05
Disease duration (years)	8.4 ± 1.5	7.2 ± 1.9	7.8 ± 1.6	-	-	-	-
Previous resective surgery	6/16%	9 /26%	15/21.1%	-	-	-	-
Hemoglobin (g/dl)	13.3 ± 0.9	12.9 ± 0.6	13.0 ± 0.6	14.2 ± 0.9	13.6 ± 1.0	14.0 ± 0.9	<0,05
CRP (mg/l)	25.2 ± 1.1	21.9 ± 1.6	23.9 ± 0.9	2.4 ± 0.2	3.0 ± 0.5	2.8 ± 0.4	<0,001
Location of lesions (%)							
Ileo-cecal region	46%	41%	43%				
Small intestine	19%	22%	21%				
Large intestine	12%	15%	15%				
Perianal lesions	13%	10%	12%				
CDAI (points)	202.4 ± 15.2	195.6 ± 13.9	201.7 ± 15.1				

Data are presented as mean ± SD, or number/percentage. Abbreviations: p – significance calculated with the Mann-Whitney U test; NS – not significant; CDAI – Crohn's disease activity index; BMI – body mass index; CRP – C- reactive protein.

Extraintestinal manifestations of CD can involve any organ [1,2,7]. Oral lesions occur in 20-50% of adult patients, and might be the first clinical symptoms of CD [7,8,9,10]. Oral CD are divided into lesions characterized by noncaseous granulomas in the mucosa and nonspecific

ones [2,11,12]. The specific lesions like polypoid tag lesions, cobblestoning, gingivitis, diffuse lip and buccal swelling are less common [11,12]. The nonspecific oral manifestations are deep ulcers or aphthous ulcers, angular cheilitis, atrophic glossitis, middleline lip fissuring, white coated

Table 2. Dental status as measured by the DMF-T index (DT – decayed, MT – missed, FT - filled teeth) in patients with Crohn's disease and controls living in urban and rural areas.

Index of teeth status	Crohn's disease			Control group			P - value CD vs controls
	Urban areas (n = 37)	Rural areas (n = 34)	p	Urban areas (n = 32)	Rural areas (n = 29)	p	
DMF-T	14.2 ± 4.7	15.4 ± 2.1	NS	12.5 ± 2.6	13.6 ± 2.3	NS	0.04
DT	5.5 ± 0.8	6.1 ± 0.9	NS	4.0 ± 0.5	4.5 ± 0.9	NS	0.01
MT	1.8 ± 0.4	2.2 ± 0.7	NS	2.1 ± 0.5	2.0 ± 0.8	NS	NS
FT	7.9 ± 2.1	7.2 ± 1.3	NS	6.3 ± 1.6	6.7 ± 1.3	NS	NS

Data are presented as mean ± SD, p - significance calculated with Mann-Whitney U test, NS – not significant. Abbreviations: DMF-T – decayed, missed, filled teeth; DT – decayed teeth, MT – missed teeth, FT – filled teeth.

tongue, and others which can occur in patients with other diseases as well as in normal population [8,10,11,13].

Table 3. Correlation between dental caries assessed by DMF-T index and place of residence (urban or rural areas) of patients with Crohn's disease

Paired parameters	Spearman's correlation			
	N	R	t(N-2)	p
DMF-T index and urban areas	37	-0.018	-0.141	0.887
DMF-T index and rural areas	34	-0.026	-0.196	0.695

Several studies from various countries have reported higher prevalence of dental caries and poor oral health in patients with CD in comparison to people without CD [6,14,15,16]. Except few observations on the small groups of patients, the dental studies and assessment of oral hygiene in CD patients living in Poland have not been evaluated [17,18]. We have accepted the hypothesis that environmental factors such as urbanization affect dental health in patients with CD.

The aim of this study was to evaluate the dental caries prevalence and oral hygiene habits in patients with CD living in urban and rural areas of southern part of Poland (Malopolska province) in comparison to healthy subjects.

### Material and Methods

In this prospective study conducted between June 2010 and November 2012 we enrolled 71 adult patients with established diagnosis of CD. We studied 24 women and 47 men, aged from 18 to 60 years (mean  $33.4 \pm 3.1$  years). The control group consisted of 61 volunteers without CD, 24 women and 37 men, aged 18-57 (mean  $36.2 \pm 2.8$  years). Diagnosis of CD was based on clinical, endoscopic, histological and radiological criteria [1].

All studied patients were living in the Malopolska province and in Krakow, the province capital city. Fifty two percent of patients with CD were urban patients defined as coming from cities with over 5.000 inhabitants (Krakow and other cities), and 48% of rural patients lived in places with less than 5.000 inhabitants (Table 1). Patients were attending the outpatient clinic of gastroenterology department of the University Hospital in Krakow, which is a leading CD center

in Malopolska province of southern Poland. All participants completed a questionnaire that covered place of residence, demographic and medical history data. Clinical activity of CD was classified according to the CD activity index (CDAI), which is a composite scoring system based on selected clinical symptoms [19]. CDAI values of 150 or less are associated with remission, values above 150 indicate active disease; values 150 to 219, as mild activity, 220 to 450, moderate activity, and above 450, as severe activity [19]. Exclusion criteria were: severe chronic disease, diabetes, alcoholism, tobacco smoking. The study involved careful clinical examination, calculation of body mass index (BMI) and laboratory analyses of blood samples (serum hemoglobin and CRP levels). Patients were on the therapy with azathioprine (2 mg/kg/day), and those with inflammatory process in the colon were additionally on mesalazine (2 g/day) according to the ECCO guidelines [1].

Oral examination involved detailed medical history and careful systematic assessment of the oral cavity, and was performed according to the World Health Organization recommendations by the dentists (KS, MZ) who were blind to study groups [20]. The anamnesis was related to the oral hygiene habit, dental history, frequency of tooth brushing, use of supplementary means of oral hygiene, visits to the dentists. Oral examination was conducted in a dental office according to sanitary requirements, under artificial light, using a disposable dental mirror and explorer [20].

Dental examination included the number of total teeth present and the presence of decayed teeth (DT), missing teeth due to caries (MT) and filled teeth (FT) [20,21]. DMF-T index with the total numbers of DT, MT and FT was calculated, and the DMF-T value above zero indicates the present or past caries [20,21].

The study protocol was approved by the Bioethics Committee at the Jagiellonian University in Krakow, Poland (KBET/88/B/2010). The study was conducted in full adherence with good clinical practice and the ethical principles of the Declaration of Helsinki. The informed consent was obtained from each participant before entering the study.

The results were analyzed using the Statistica software version 10.0 (StatSoft, Inc., Tulsa, Oklahoma, USA). The results were expressed as means and standard deviation (SD). The Shapiro-Wilk test was applied to assess the concordance between the distribution of continuous variables

Table 4. Oral hygiene habits in patients with Crohn's disease and controls depending on the place of living (urban areas or rural areas).

Variable	Crohn's disease			Control group			P - value CD vs controls
	Urban areas (n = 37)	Rural areas (n = 34)	p	Urban areas (n = 32)	Rural areas (n = 29)	p	
Frequency of tooth brushing							
Irregular	6%	10%	NS	10%	14%	NS	NS
Once per day	15%	24%	NS	19%	23%	NS	NS
Two times daily	68%	57%	0.05	62%	58%	NS	NS
Three times daily	11%	9%	NS	9%	5%	NS	NS
Complementary measures of oral hygiene and prevention							
not applicable	85%	93%	NS	83%	88%	NS	NS
dental thread	11%	5%	0.05	9%	7%	NS	NS
mouthwash solution	4%	2%	NS	8%	6%	NS	NS
The frequency of dental visits							
less than 1 time per year	24%	47%	0.01	43%	54%	NS	NS (*)
1 visit per year	57%	43%	0.05	41%	32%	NS	<0,01
1 visit per half a year	11%	8%	NS	13%	10%	NS	NS
1 visit per 3 months	8%	2%	NS	3%	4%	NS	NS

NS (\*) = CD patients vs controls with exception of CD patients from urban areas.

with normal distribution, and showed a significant deviation from normality. The nonparametric Mann-Whitney U test was used to compare variables between different groups. The relationship between parameters was examined by non-parametric Spearman's correlation coefficient. Pvalues less than 0.05 were considered statistically significant.

## Results

The characteristic of patient with CD and the control groups is presented in Table 1. Study groups did not differ in terms of number, age and sex and hemoglobin levels. CD patients had a significantly lower BMI, lower hemoglobin levels and higher CRP levels in serum compared with controls. However, the results of BMI values, hemoglobin and CRP levels were not significantly different between CD patients from urban and rural areas (Table 1). The average CDAI score of the CD patients was  $201.7 \pm 15.1$  points, indicating a mild activity of the disease [1,19].

The frequency of dental caries assessed by the DMF-T index was significantly higher in CD patients compared to controls. The DMF-T index

in patients with CD and in control group is presented in Table 2. Statistical analysis showed that the intensity of dental caries was similar in CD patients living in urban areas compared to patients living in rural areas. There were no differences between the values of DMF-T index depending on the living environment of CD patients. The average value of DMF-T in patients with CD living in urban areas was  $14.2 \pm 4.7$  and living in rural areas was  $15.4 \pm 2.1$  ( $p > 0.05$ ; Mann-Whitney U test), and in control groups was  $12.5 \pm 2.6$  and  $13.6 \pm 2.3$ , respectively ( $p > 0.05$ ). However, the results of DMF-T indexes were significantly higher in CD patients from urban and rural regions in comparison with controls ( $p < 0.04$ ) (Table 2). The DMF-T index mainly depended on the number of tooth decay and in lesser degree of the number of missed or filled teeth. No significant differences were found between CD and control groups regarding missing and filled teeth score values, except of decayed teeth (DT) score which was higher in the whole group of CD patients (both urban and rural regions) compared to controls ( $p < 0.01$ ) (Table 2). Again, analysis of the DMF-T values

and its components (DT, MT, FT) did not reveal any significant differences among CD patients living in both environmental regions of southern Poland; similar relations was observed in control groups. Moreover, Spearman's correlations did not present any relationship between DMF-T index and place of living of patients with CD (Table 3).

The results of the careful dental history taken from the CD patients and controls living in urban and rural areas are presented in Table 4. They have shown the compliance with the general guidelines of oral hygiene in the patients. In this respect, group of patients with CD was not practically different from control group. However, there were observed differences between the frequency of dental visits and some hygienic procedures including tooth brushing and usage of complimentary measures in CD patients living in urban compared to rural areas (Table 4). Patients with CD living in rural region less frequently used tooth brushing (68% versus 57%,  $p < 0.05$ ) and dental floss (11% versus 5%,  $p < 0.05$ ).

Patients with CD visited more frequently the dentists compared to controls. CD patients from urban areas visited dentists at least one time per year but more frequently than patients from rural regions (Table 4). This might be a result of careful medical care of these patients, and regular dentist examination to exclude any infection foci in the oral cavity. In addition we observed that patients living in the city of Krakow (capital of Malopolska province) visited dentists more often compared to patients living in small towns and villages (Table 4).

## Discussion

In patients with CD the dental caries could be a major clinical problem because of the relatively commonly used insufficient nutrition and diet mostly based on easy digestible carbohydrate products and possible limited adherence to oral hygiene measures [14,15,16,22]. Examining the caries incidence in patients with CD, some authors have confirmed that the intensity of caries disease was significantly higher than in healthy controls [14,15,23].

In this study we have shown that the frequency of dental caries assessed by the DMF-T index was slightly higher in patients with CD in comparison to controls. The average value of DMF-T in CD patients was 14.1 and in controls this score reached insignificantly lower value of 10.4.

Moreover, we have not observed any differences between CD patients and controls regarding decayed, missing and filled teeth scores. There were also no differences between the values of DMF-T index depending on the living environment of CD patients. Thus, the intensity of dental caries in CD patients from urban areas was comparable to DMF-T indexes of patients living in rural areas of Malopolska province in southern Poland. Moreover, we did not reveal any significant correlations between DMF-T index and place of living of CD patients and controls.

In the study concerning the oral hygiene status of CD patients living in urban areas and rural areas we have shown the compliance with the general guidelines of oral hygiene. In this respect, CD patients were practically not significantly different from controls. However, CD patients from urban areas declared more frequent visits in dental offices and some hygienic procedures including tooth brushing and usage of complimentary measure in comparison with patients living in rural areas. Moreover, concerning the patients living in urban areas the results suggest a better access to dentists in towns. In general, the results of this study might be explained by a careful medical care of CD patients in southern Poland and adherence to recommendations for regular dentist examination to exclude any dental problems and potential infection foci in the oral cavity. Surprisingly, the analysis of results has shown that CD patients living in the city of Krakow (capital of Malopolska province) visited dentists more often compared to patients living in small towns and villages.

Dental caries is the most common chronic oral disease in many populations. It is well established that intake of dietary sugars is the most important risk factor for caries [2,6,16]. CD patients with exacerbation of symptoms usually change their diet which mostly consists of carbohydrates and easy to digest foods [9,14,16]. The high prevalence of dental caries in CD patients may be caused by several factors. In this respect it should be taken into consideration a specific diet, malabsorption, adverse effects of drugs, and changes in oral microbiota. [2,16,25,26].

Dietary factors play an underestimated role in the etiopathogenesis and course of CD. In CD patients is advised a diversified and well balanced diet which may facilitate achieving or prolonging stages of remission and improve comfort and quality of life. Dietary recommendations are

addressed for patients depending on the course of the disease, past surgical procedures and type of pharmacotherapy used. Patients after resective intestinal surgery should avoid restricted diet rich of carbohydrates in order to maintain a good nutritional status. Supplementation with well-absorbed monounsaturated fats and vitamin B12 is advised in those after resection of ileo-cecal region (27).

Halme et al. observed in 53 patients with active CD more frequent dental caries and periodontal infectious foci in comparison to CD with inactive disease [24]. The authors showed in a radiologic study the high incidence of inflammatory foci within the oral cavity in patients with active CD and they drew attention to the fact that dental health should be taken into account in the assessment of patients with active CD, as they may pose a potential source of infection [24].

Szymanska et al. have recently published that CD patients living in Sweden have a higher prevalence and risk for dental caries compared to people without CD [14]. They observed that CD patients reported a more frequent consumption of sweetened drinks between meals. Moreover, these and other authors observed that CD patients who had resective surgery and changes in diet with increased consumption of sugar had a higher DMFT score, higher counts of Lactobacilli and Streptococcus mutans in saliva, and more dental plaque compared to the controls [14,15,23,25].

The patients with CD are in immunocompromised conditions because of chronic immunomodulatory therapy. Therefore, early diagnosis of dental caries and potential infectious foci and outbreaks of oral infections with subsequent appropriate treatment are particularly important in order to prevent the bacteria spread. Scheper and co-authors presented a recommendation for dental patients with CD for the early diagnosis of any pathology and therapeutic implementation [11]. They emphasized the importance of frequent inspection of the oral cavity towards the possible manifestations of CD, and early diagnosis and treatment of any hot spots in the mouth. They also recommended carrying out frequent check-ups with an emphasis on prevention of dental caries and proper oral hygiene instruction [11].

The results of the study in CD patients living in various regions of southern Poland have also other aspects. They might suggest the important role of the oral hygiene measures in CD

patients which can modify the gastrointestinal microbiota and influence on the course of CD. However, these relations might be elucidated in the further study.

There are some limitations to the study that should be mentioned. First, we did not analyze other parameters which might be important in dental caries development, like e.g. saliva flow rate and saliva components. The other limitations of our study are: lack of assessment of both diet and medication effects on the dental caries and lack of radiographic examination of dental status of patients.

## Conclusions

The study highlights the higher prevalence of dental caries in the middle age patients with CD living in the southern region of Poland in comparison to the healthy persons. However, the prevalence of caries disease and oral hygiene habits in CD patients were generally comparable between patients living in urban areas and in rural regions.

## Acknowledgements

The study was supported by the grants from the Jagiellonian University Medical College in Krakow (K/ZDS/002284 and K/DSC/000019).

## Resumo

Pacientoj kun la malsano de Crohn (CD) preferas karbohidratojn kaj facile digesteblajn nutraĵojn, kiuj estas risiko-faktoroj de kario-malsano. La celo de ĉi tiu studo estis taksii la damaĝojn de dentaj karioj kaj higienaj kutimoj en CD-pacientoj vivantaj en urbaj kaj kamparaj regionoj de suda parto de Pollando kompare kun kontrolgrupoj. Oni invitis sepdek plenkreskajn pacientojn kun CD kaj 61 volontuloj egaligitaj laŭ aĝo kaj sekso; 52% de pacientoj loĝis en urbaj terenoj, 48% en kamparaj regionoj. Ni pristudis: rezultojn de la klinikaj ekzamenoj, kalkulon de BMI indekso, koncentritecon de hemoglobino en sango kaj nivelo de CRP en serumo, la buŝekzameno laŭ la malapero de la rekomendoj de la OMS, kun pritakso de higienaj kutimoj de la buŝo, stomatologia anamnezo, vizitojn ĉe dentkuracistoj. Oni pritaksis la ĉeeston de difektitaj (D), mankantaj (M), riparitaj dentoj (F) kaj kalkulis la indekson de la malapero, manko kaj riparitaj dentoj (DMF-T). Statistikaj metodoj inkluzivis ne-parametrajn provojn, kaj Spearman-korelacian koeficientan taksadon. Dentaj karioj taksitaj per DMF-T-indekso estis pli altaj ĉe pacientoj kun CD kompare kun kontrolgrupo. DMF-T estis simila ĉe pacientoj de urbaj kaj kamparaj regionoj ( $14.2 \pm 4.7$  vs  $15.4 \pm 2.1$ , respektive). La rezultoj M kaj F

estis kompareblaj en ambaŭ grupoj, sed D-poentaro estis pli alta ĉe pacientoj kun CD ( $p < 0.01$ ). Neniu korelacio estis trovita inter DMF-T-indeksa kaj loĝloko. Pacientoj de kamparaj regionoj malpli ofte uzis dentbroŝojn (68% kontraŭ 57%,  $p < 0.05$ ) kaj dentpurigajn fadenojn (11% vs 5%,  $p < 0.05$ ). Pacientoj de urbaj regionoj vizitis dentkuraciston pli ofte ol de kamparaj regionoj.

La ofteco de dentaj karioj en la mezaĝaj pacientoj en la suda regiono de Pollando estas pli alta kompare al sanaj kontrolgrupoj. La ofteco de kario kaj kutima higieno de buŝa kavado ĉe pacientoj kun CD estas kompareblaj inter pacientoj loĝantaj en urbaj regionoj kaj en kamparaj regionoj.

## References

- Gomollón, F.; Dignass, A.; Annese, V.; Tilg, H.; Van Assche, G.; Lindsay, J. O.; Peyrin-Biroulet, L.; Cullen, G. J.; Daperno, M.; Kucharzik, T.; Rieder, F.; Almer, S.; Armuzzi, A.; Harbord, M.; Langhorst, J.; Sans, M.; Chowers, Y.; Fiorino, G.; Juillerat, P.; Mantzaris, G. J.; Rizzello, F.; Vavricka, S.; Gionchetti, P.; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J. Crohns Colitis*. 2017, 11, 3-25.
- Lankarani, K. B.; Sivandzadeh, G. R.; Hassanpour, S. Oral Manifestation in Inflammatory Bowel Disease: a Review. *World J. Gastroenterol*. 2013, 19, 8571-8579.
- Brown, S. J.; Mayer, L. The Immune Response in Inflammatory Bowel Disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2007, 102, 20582069.
- Hou, J. K.; Abraham, B.; El-Serag, H. Dietary Intake and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease: a Systematic Review of the Literature. *Am. J. Gastroenterol*. 2011, 106, 563-573.
- Singhal, S.; Dian, D.; Keshavarzian, A.; Fogg, L.; Fields, J. Z.; Farhadi, A. The Role of Oral Hygiene in Inflammatory Bowel Disease. *Dig. Dis. Sci*. 2011, 56, 170-175.
- Rikardsson, S.; Jonsson, J.; Hultin, M.; Gustafsson, A.; Johannsen, A. Perceived Oral Health in Patients with Crohn's Disease. *Oral Health Prev. Dent*. 2009, 7, 277-282.
- Greenstein, A. J.; Janowitz, H. D.; Sachar, D. B. The Extra-intestinal Complications of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: a Study of 700 Patients. *Medicine (Baltimore)*. 1976, 55, 401-402.
- Rowland, M.; Fleming, P.; Bourke, B. Looking in the Mouth for Crohn's Disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 2010, 16, 332-337.
- Harty, S.; Fleming, P.; Rowland, M.; Crushell, E.; McDermott, M.; Drumm, B.; Bourke, B. A Prospective Study of the Oral Manifestations of Crohn's Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2005, 3, 886-891.
- Szczeklik, K.; Owczarek, D.; Pytko-Polonczyk, J.; Kesek, B.; Mach, T. H. Proinflammatory Cytokines in the Saliva of Patients with Active and Non-active Crohn's Disease. *Pol. Arch. Med. Wewn*. 2012, 122, 200-208.
- Scheper, H. J.; Brand, H. S. Oral Aspects of Crohn's Disease. *Internat. Dental J*. 2002, 52, 163-172.
- Zervou, F.; Gikas, A.; Merikas, E.; Peros, G. Oral Manifestations of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Am. Gastroenterol*. 2004, 17, 395-401.
- Mays, J.W.; Sarmadi, M.; Moutsopoulos, N.M. Oral Manifestations of Systemic Autoimmune and Inflammatory Diseases: Diagnosis and Clinical Management. *J. Evid. Based Dent. Pract*. 2012, 12 (Suppl), 265-282.
- Szymanska, S.; Lördal, M.; Rathnayake, N.; Gustafsson, A.; Johannsen, A. Dental Caries, Prevalence and Risk Factors in Patients with Crohn's Disease. *PLoS One*. 2014, 9e, 91059.
- Rooney, T. P. Dental Caries Prevalence in Patients with Crohn's Disease. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol*. 1984, 57, 623-624.
- Schütz, T.; Drude, C.; Paulisch, E.; Lange, K. P.; Lochs, H. Sugar Intake, Taste Changes and Dental Health in Crohn's Disease. *Dig. Dis*. 2003, 21, 252-257.
- Waško-Czopnik, D.; Karczarek, U.; Sołtan, E.; Cader, J.; Paradowski, L. Oral Condition and Some Salivary Parameters in Patients with Crohn's Disease. *Polish J. Environ. Stud*. 2007, 16, 15-19.
- Kłaniecka, B.; Kaczmarek, U. Oral Cavity Condition and Selected Salivary Parameters in Children and Adolescents Suffering from Inflammatory Bowel Diseases. *Dent. Med. Probl*. 2016, 53, 210-215.
- Best, W. R.; BecktelHYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Becktel%20JM%22%5BAuthor%5D", J. M.; Singleton, J. W.; Kern, F. Jr. Development of a Crohn's Disease Activity Index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *GastroenterologyHYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1248701". 1976, 70, 439-444.*
- World Health Organization. *Oral Health Surveys: Basic Methods*. 5th ed. Geneva WHO, 2013.



21. Brito, F.; de Barros, F. C.; Zaltman, C.; Carvalho, A. T.; Carneiro, A. J.; Fischer, R. G.; et al. Prevalence of Periodontitis and DMFT Index in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *J. Clin. Periodontol.* 2008, 35, 555-560.
22. Cosnes, A.; Dupuy, A.; Revuz, J. Longterm Evolution of Oral Localisation of Crohn's Disease. *Gastroenterology.*1998, 114, A 956.
23. Scully, C.; Cochran, K. M.; Russell, R. I.; Ferguson, M. M.; Ghouri, M. A.; Lee F. D.; MacDonald, D. G.; McIntyre, P. B. Crohn's disease of the mouth: an indicator of intestinal involvement. *Gut.* 1982, 23, 198-201.
24. Halme, L.; Meurman, J. H.; Laine, P.; von Smitten, K.; Syrjänen, S.; Lindqvist, C.; Strand-Pettinen, I. Oral Findings in Patients with Active or Inactive Crohn's Disease. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1993, 76, 175-181.
25. Sundh, B.; Emilson, C. G. Salivary and Microbial Conditions and Dental Health in Patients with Crohn's Disease: a 3-year Study. *Oral. Surg. Oral Med. Oral. Pathol.* 1989, 67, 286-290.
26. Stein, J. M.; LammerthYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Lamert%20F%22%5BAuthor%5D", F.; Zimmer, V.; Granzow, M.; Reichert, S.; Schulz, S.; Ocklenburg, C.; Conrads, G. Clinical Periodontal and Microbiologic Parameters in Patients with Crohn's Disease with Consideration of the CARD15 Genotype. *J. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20373538"PeriodontolHYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20373538".* 2010, 81, 535-545.
27. Owczarek D, Rodacki T, Domagała-Rodacka R, Cibor D, Mach T. Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2016 January 21; 22(3): 895-905

## WARSAW DOCTORS – CREATORS OF THE POLISH OTORHINOLARYNGOLOGY

KIERZEK Andrzej

*Karkonoska Państwowa Szkoła Wyższa, Zakład Fizjoterapii, ul. Lwówecka 18, 58-503 Jelenia Góra 5, Sekcja Historyczna Polskiego Towarzystwa Otorinolaryngologów – Chirurgów Głowy i Szyi*

### Abstract

*The achievements of 19th-century Warsaw physicians and the first decades of the twentieth century who created the Polish otorhinolaryngology are presented briefly. The most famous of them are Teodor Heryng, Alfred Sokolowski and the surgeons Franciszek Jawdyński and Julian Kosiński. Other well-known doctors in Warsaw, whose merit were significant, are also analyzed.*

### Keywords

history of otorhinolaryngology, history of medicine in Warsaw

### Corresponding author

Andrzej Kierzek; [andrzejkierzek@wp.pl](mailto:andrzejkierzek@wp.pl)

The beginning of the Warsaw otorhinolaryngology took place in the first years of the XIX century. Warsaw was at that time under Prussian and Russian annexation. The development of science of medicine was very difficult.

An important and decisive role in the development of otorhinolaryngology in Warsaw in those times of such surgeons as Ignacy Fijałkowski, Jan Tomorowicz, Józef Czekierski and such internists as August F. Wolff is well-known [6].

The first Warsaw phoniatriest was Jan Sistrzyński (1788-1824), the physician of Institute for the Deaf and Dumb in Warsaw, an author of the work "The theory and mechanism of the speech" (1820). Sistrzyński started his work with deaf children using his own phonetic method instead of the mimic method in their rehabilitation [4,6].

The laryngoscopy was introduced to the medical care in Warsaw on the turn of the 5th and 6th decades of the XIX century by Konstanty Karwowski (1834-1918) and Ignacy Baranowski (1833-1919). In the second half of the XIX century the achievements of such Warsaw surgeons as Polikarp Girsztowt, Hipolit Korzeniowski, Julian Kosiński and Franciszek Jawdyński for the development of the otorhinolaryngology in the Polish territories were very considerable.

The first total laryngectomy (total removal of the larynx), was performed in 1873 by Christian Albert Theodor Billroth (1829-1894),

a well-known Viennese surgeon and a pupil of Bernhard Rudolph von Langenbeck (1810-1887). This Billroth's achievement was an epoch-making event in the history of surgery and also laryngology [7].

The first total laryngectomy in Polish territories performed in 1877 by Julian Kosiński (1833-1914), head of the Surgical Clinic of Imperial Warsaw University was very important attainment. It was the 14th operation of this kind in the world. Several total laryngectomies were carried out by Franciszek Jawdyński (1851-1896), called the father of Polish head and neck surgery. Jawdyński performed the different head and neck surgical interventions in the treatment of rhinoscleroma, juvenile angiofibroma, severe inflammatory complications in the neck due to foreign bodies, partial mandibular resection in actinomycosis, laryngoplasty in laryngeal stenosis and resections of laryngeal and pharyngeal tumours [1]. Jawdyński was the first Pole to excise a malignant neck cancer together with the lymph nodes. He was a world pioneer of radical neck dissection on account of neck malignant tumours [2,3,6,8,9].

The failures of the first laryngectomies were due to such factors as the ignorance of shock pathophysiology, the inability to ensure the patency of the airways during and after the operation, which would result in lung and mediastinum infections, massive haemorrhages and so on.

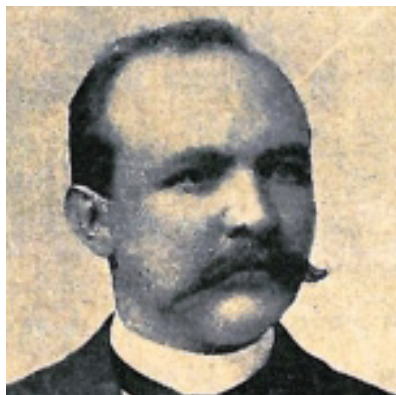


Figure 1 Franciszek Jawdyński

But the primary cause was the lack of constructive collaboration between the laryngologists and the surgeons.

The date of birth of Warsaw otorhinolaryngology was 1881. Main of professional and scientific centres in otorhinolaryngology were the Varsovian hospitals. The origin of several otorhinolaryngological institutions in Warsaw: rhinolaryngological ward of St. Roch Hospital founded in 1881 by Teodor Heryng (1847-1925), otological ward of Ujazdowski Hospital founded also in 1881 by Teodor Heiman (1848-1917), laryngological out-patient ward of St. Spirit Hospital founded in 1883 by Alfred Marcin Sokołowski (1850-1924) – played an important professional and scientific role in otorhinolaryngology. The major otorhinolaryngological operations were performed however at surgical wards. The foundation of otolaryngological ward at Orthodox Jew Hospital, the first otolaryngological ward in Warsaw founded in 1903 by Leopold Lubliner (1863-1937) was a very significant achievement. The importance of various otorhinolaryngological institutions: hospital wards out-patient clinics, infirmaries and consulting-rooms in the formation of the new specialization – otorhinolaryngology was appreciable. Mentioned above the Deaf and Dumb Institute in Warsaw, established in the beginning of the XIXth century was the first phoniatrial infirmary in Warsaw. The best known were: "The Warsaw Infirmary for the Disturbances of Speech" founded in 1892 by Władysław Ołtuszewski, "The Karol Benni and Ludwik Guranowski's Otological Infirmary" founded in

1894, "The Zdzisław Dmochowski's Rhinological Infirmary" established in 1895. Many Warsaw physicians practiced in otolaryngology in private infirmaries for the poor and in consulting-rooms. The formation of those specialistic otological and laryngological institutions was a decisive factor for the development of otolaryngology [5].

Teodor Heryng was one of the pioneers of Polish and world laryngology. His achievements are

of the results of his work as a physician, scientific researcher and superb organizer. He worked at the Rudolph Virchow Institute of Pathological Anatomy in Berlin. It was here that Heryng became interested in laryngology and he later went to Vienna and Paris to further his studies at the clinics of contemporary masters namely Leopold Schroetter, Karl Stoerck, Johann Schnitzler, Joseph Gruber, Adam Politzer, Hermann Nothnagel, and Pierre Charles Fauvel. The many-sided

medical education of this physician in various European medical centers together with his energy and uncanny resourcefulness made possible to him to contrive original therapeutic methods (for example the method of surgical therapy of larynx tuberculosis by curettement) and to devise instruments and apparatuses of surprising technical sophistication (apparatus for inhalations, diaphanoscopy for the diagnosis and treatment of laryngeal diseases).

Tuberculosis was one of the most important problems of contemporary laryngology. This Warsaw physician dedicated most of his and his collaborator works to this subject. In 1872 Heryng published his work on the possibility



Figure 2 Teodor Heryng



Figure 3 Alfred M. Sokołowski

of inoculation of tuberculosis in "Proceeding of the Warsaw Medical Society" ("Pamiętnik Towarzystwa Lekarskiego Warszawskiego") ten years before Robert Koch discovered bacillus of tuberculosis. Heryng HH

Curettement was an admitted extraordinary surgical methods for those days, method of choice in the treatment of some forms of larynx tuberculosis, using instruments of his own invention. This original method was published by Heryng in 1888 in "Deutsch medizinsche Wochenschrift" and also later published in Germany, France and Russia.

In 1889 Heryng published his method of transillumination of the maxillary sinus with a lamp of his own invention. This method he also applied to the internal organs especially to the stomach.

The widespread contacts of Heryng with the European scientific world as well as his active participation in many medical meetings, congresses, consultations are well known. In 1892 he was offered the post of head of Laryngological Department at the University of Innsbruck, which he declined. In 1889 Heryng founded the Otolaryngological Section of the Warsaw Medical Society, the first Polish society of otolaryngologists. He was an ordinary and honorary member of numerous scientific societies in Polish territories and abroad (Berlin, Budapest, Liege, London, New York, Odessa, Petersburg)

In 1905 this an unusually inquisitive and scrupulous researcher published "The methods of medical examination and local therapy of disease



Figure 4. Karol Benni

of the larynx". It was one of the best handbooks on laryngology in the beginning of the XXth century containing the comprehensive medical knowledge of this time. This textbook was published also in Russia in 1909 and in France in 1912.

Teodor Heryng, Teodor Heiman, Alfred Marcin Sokołowski and Leopold Lubliner were the creators of rhinological, ontological and otorhinolaryngological schools in Warsaw. They were good teachers of a great number of distinguished otolaryngologists.

The achievements of such Warsaw otorhinolaryngologists as: Karol Benni (1843-1916) – otiatrics, social care organizer and lover of literature and fine arts, Zdzisław Dmochowski (1864-1924) – otolaryngologist, anatomopathologist, afterwards head anatomopathological department at the University of Lvov, Konrad Dobrski (1840-1915) – rhinologist and internist,

the man who helped Henryk Sienkiewicz, a famous Polish writer in his literary début, Feliks Antoni Erbrich (1874-1938) – otolaryngologist, head of otolaryngology department at the University of Warsaw, Gustaw Fritsche (1838-1891) – otiatrist, deontologist, social activist, Ludwik Guranowski (1853-1926) – otiatrist, publisher, Bronisław Karbowski (1884-1940), – otolaryngologist, labyrinthologist, Władysław Ołtuszewski (1853-1922) – phoniatriest, the organizer of the first Polish phoniatic department, Jan Sędziak (1861-1932) – otolaryngologist, well-known in Anglo-Saxon countries, the author of famous rhinolaryngological books, especially “Die bösartigen Geschwülste des Kehlkopfes und ihre Radicalbehandlung” (Wiesbaden 1897), Zygmunt Srebrny (1860-1941) – otolaryngologist, social activist, Jan Szmurło (1867-1952) – otolaryngologist, the author of the first complete otolaryngological handbook, afterwards head of otolaryngological department at the University of Vilnius, Bronisław Taczanowski (1840-1912) – otiatrist, psychiatrist, the author of the first otolaryngological books – for the Polish otorhinolaryngology are permanent [4].

Their achievements determined the progressive trend of Polish science at the second half of the XIXth century and the beginning of the XXth century.

The level of the Warsaw otorhinolaryngology of the XIXth century corresponded, in general, with the European one. The Warsaw’s doctors dealing with diagnosis and curing of ear, nose, throat and larynx diseases rather did not stray from the foreign doctors in their medical knowledge especially regarding the larynx diseases.

Many diagnostic and therapeutic innovations were within up-to-date European medical knowledge. For instance, Siestrzyński’s nad

Ołtuszewski’s achievements in phoniatriy, Hellin’s operative procedure of ozaena, Jawdyński’s and Kosiński’s attainments in surgery of throat and larynx or Heryng’s achievements in operative surgery of the larynx curettage in tuberculosis treatment have become a progressive trend of the Polish medical knowledge of that time.

The Warsaw otolaryngologists were equivalent partners with European and world scientists.

## Resumo

Mallonge oni prezentas la atingojn de kuracistoj de la 19-a jarcento kaj la unuaj jardekoj de la 20-a jarcento, kiuj kreis la polan otorinolaringologion. La plej konataj estas Teodor Heryng, Alfred Sokołowski kaj kirurgoj Franciszek Jawdyński kaj Julian Kosinski. Aliaj konataj Varsoviaj kuracistoj, kies meritoj estis signifaj, ankaŭ estis prilumitaj

## References

1. Bień, S., Kierzek, A., Wojnar, A.: Otorinolaryng. Przeg. klin. 2012, 11, 3, 95-100
2. Ferlito, A, Johnson, J.T., Rinaldo A., Pratt, L.W., Fagan, J. J., Weir, N and all: Laryngoscope 2007, 117, 797-802
3. Folz, B. J., Ferlito, A., Silver, C. E., Oloffson, J., Bradley P. J., Bień, S.: Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2007, 264, 455-460
4. Kierzek, A.: Otolaryngolodzy warszawscy w XIX wieku. Wrocław 1998, 287-296
5. Kierzek, A.: Otolaryng. Pol. 2003, 57, 5, 761-764
6. Kierzek, A.: Rozwój warszawskiej myśli otolaryngologicznej w XIX wieku. Wrocław 1997, 22-27
7. Kierzek, A., Paprocka-Borowicz, M., Pozowski, A., Kuciel-Lewandowska, J.: Contemp. Oncology 2013, 17, 6, 473-476
8. Kosiński, J.: Pam. Tow. Lek. Warsz. 1877, 73, 3, 498-505
9. Olszewski, E.: Otolaryng. Pol. 1975, 29, 2, 189

## Table of contents

THE ROLE OF ADENOSINE A <sub>2</sub> A RECEPTORS IN AN ANTIDEPRESSANT ACTIVITY IN EXPERIMENTAL ANIMAL MODEL OF DEPRESSION.....	228
<i>DZIUBINA Anna, ZYGMUNT Małgorzata, FILIPEK Barbara, SALAT Kinga, BRYŁA Adrian, LIBROWSKI Tadeusz, GDULA-ARGASIŃSKA Joanna</i>	
WOOD DECAY MUSHROOMS OF THE GENUS <i>GANODERMA</i> AS A SOURCE OF BIOLOGICALLY ACTIVE TRITERPENES (ORG. GRZYBY NADREWNOE Z RODZAJU <i>GANODERMA</i> ŹRÓDŁEM BIOLOGICZNIE AKTYWNYCH TRITERPENÓW) .....	237
<i>SUŁKOWSKA-ZIAJA Katarzyna, PIECHACZEK Małgorzata, PAĆLAWSKA Aneta, MUSZYŃSKA Bożena</i>	
THE CONCEPT OF HUMAN DIGNITY AS A VALUE BASIS OF PSYCHIATRY (ORG. DAS KONZEPT DER MENSCHENWÜRDE ALS WERTEFUNDAMENT DER PSYCHIATRIE).....	246
<i>FISCHER Marie-Luise, LINK Pierre-Carl</i>	
EFFECT OF ZINC OXIDE NANOPARTICLES ON THE EXPRESSION OF PRO-INFLAMMATORY PROTEINS IN MURINE MACROPHAGES RAW <sub>264.7</sub> CELLS .....	262
<i>OLBERT Magdalena, GRYC Karolina, SROCZYŃSKA Katarzyna, ZAJĄC Anna, LIPKOWSKA Anna, LIBROWSKI Tadeusz, GDULA-ARGASIŃSKA Joanna,</i>	
TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE PSYCHOSIS .....	266
<i>BLACK Kevin J.</i>	
SELENIUM – MEANING IN THE PREVENTION AND THERAPY OF CANCER DISEASES (ORG. SELEN – ZNACZENIE W PROFILAKTYCE I TERAPII SCHORZEŃ NOWOTWOROWYCH).....	272
<i>MOLENDAN Anita, MUSZYŃSKA Bożena</i>	
PREVALENCE OF DENTAL CARIES AND ORAL HYGIENE HABITS IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE LIVING IN URBAN AND RURAL REGIONS OF SOUTHERN POLAND .....	280
<i>SZCZEKLIK Katarzyna, OW CZAREK Danuta, ŻAROW Maciej, PYTKO-POŁOŃCZYK Jolanta, MACH Tomasz</i>	
WARSAW DOCTORS – CREATORS OF THE POLISH OTORHINOLARYNGOLOGY.....	288
<i>KIERZEK Andrzej</i>	