

Kriostymulacja czynnikiem antyoksydacyjnym w stwardnieniu rozsianym

ELŻBIETA MILLER

III Miejski Szpital im. K. Jonschera w Łodzi, Oddział Rehabilitacji Neurologicznej, ordynator: dr med. J. Włodarczyk;
Wyższa Szkoła Informatyczna w Łodzi, Wydział Fizjoterapii, kanclerz: A. Bednarek

Kriostymulacja czynnikiem antyoksydacyjnym w stwardnieniu rozsianym

Miller E.

III Miejski Szpital im. K. Jonschera w Łodzi, Oddział Rehabilitacji Neurologicznej; Wyższa Szkoła Informatyczna w Łodzi, Wydział Fizjoterapii

Kriostymulacja jest obecnie coraz częściej stosowaną metodą leczenia w neurorehabilitacji. Stwardnienie rozsiane (sclerosis multiplex – SM) jest przewlekłą złożoną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o zróżnicowanym obrazie patofizjologicznym, na który składają się: demielinizacja, utrata oligodendrocytów, uszkodzenia aksonalne, astroglioza, nieprawidłowa regulacja apoptozy, remielinizacja i procesy naprawcze, zaburzenia przepuszczalności bariery krew–mózg, uszkodzenia oksydacyjne i ekscytotoksyczność. Intensywność występowania tych procesów w populacji chorych na stwardnienie rozsiane nie jest równomierna – stwierdzono indywidualną dominację określonego procesu w danym przypadku. Stres oksydacyjny pełni ważną rolę w patofizjologii tego schorzenia. Większość prowadzonych obecnie badań klinicznych i nowoczesnych terapii w SR dotyczy wczesnego etapu choroby. Konieczny jest zatem rozwój nowych terapii związanych z leczeniem chorych na stwardnienie rozsiane w przewlekłej fazie choroby. Kriostymulacja (krioterapia ogólnoustrojowa) jest metodą krótkotrwałego 2–3-minutowego zabiegu schładzania całego ciała w pomieszczeniu o temperaturze od -100°C do -120°C . Prowadzone obecnie badania kliniczne wskazują na działanie antyoksydacyjne czynnika zimna na organizm człowieka. Istnieje potrzeba dalszych badań nad rolą stresu oksydacyjnego w stwardnieniu rozsianym w celu wyjaśnienia procesów antyoksydacyjnych zachodzących podczas kriostymulacji chorych.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, stres oksydacyjny, kriostymulacja, antyoksydanty

Pol. Merk. Lek., 2011, XXXI, 183, 186

Cryostimulation as an antioxidative factor in sclerosis multiplex

Miller E.

III General Hospital in Łódź, Poland, Department of Neurorehabilitation; College of Computer Science in Łódź, Poland, Department of Physiotherapy

Cryostimulation is becoming popular in medicine and sport. However, changes that occur in the human body subjected to cryogenic temperatures are still not completely understood. Sclerosis multiplex (MS) is a complex disease with several pathophysiological processes: inflammation, demyelination, oxidative stress, axonal damage and repair mechanisms that participate in this disorder. These processes are not uniformly represented in patient populations but can selectively predominate in individual patients. Oxidative stress plays an important role in pathophysiology of MS. Currently approved therapies for relapse–remitting multiple sclerosis target only the onset of multiple sclerosis. There is a need for developing new therapies especially in progressive phase of MS that are more process-specific and can be used in specific patient subpopulations. Cryostimulation is a short term lasted 2–3 min cooling of whole body cryotherapy with temperature between -110°C and -160°C . Currently studies suggested antioxidative role of cryostimulation in MS patients. The further studies of oxidative stress in MS patients are required to explain the role and antioxidative mechanisms of WBCT in MS patients treatment.

Key words: sclerosis multiplex, oxidative stress, cryostimulation, antioxidants

Pol. Merk. Lek., 2011, XXXI, 183, 186

Stwardnienie rozsiane – SR (sclerosis multiplex – SM) jest przewlekłą, złożoną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o zróżnicowanym obrazie patofizjologicznym, na który składają się: demielinizacja, utrata oligodendrocytów, uszkodzenia aksonalne, demielinizacja, astroglioza, nieprawidłowa regulacja apoptozy, remielinizacja i procesy naprawcze, a także zaburzenia przepuszczalności bariery krew–mózg, uszkodzenia oksydacyjne i ekscytotoksyczność [2]. Intensywność występowania tych procesów w populacji chorych na SR nie jest równomierna, lecz występuje indywidualna dominacja określonego procesu w danym przypadku [2–4].

Pod względem częstości występowania choroby wyróżnia się trzy geograficzne strefy zachorowań: wysoką, średnią i niską. Strefa wysokiego zagrożenia to północna i wschodnia Europa, w tym Polska i Rosja, oraz Kanada, Izrael i północne rejony Stanów Zjednoczonych Ameryki, a także Nowa Zelandia i południowo-zachodnia Australia [20, 21]. Polska jest obszarem wysokiego ryzyka zachorowania na SR o współczynniku chorobowości w granicach 60–100/100 000 mieszkańców [17].

Stwardnienie rozsiane jest jednostką chorobową o różnorodnych objawach początkowych i różnym przebiegu klinicznym. Najczęstsze objawy początkowe to zaburzenia widzenia (zapalenie nerwu wzrokowego) oraz zaburzenia czucia (przeczulica, uczucie pieczenia i inne). W rozwiniętym obrazie choroby występują: niedowład spastyczny kończyn, głównie dolnych, objawy mózdkowe (ataksja, drżenie, dysartria, oczopląs), zaburzenia funkcji moczowo-płciowych, zespół zmęczenia, depresja i zaburzenia czucia głębokiego [17]. Ważnym objawem są zaburzenia poznawcze (kognitywne) – deficyty pamięci, koncentracji, zdolności poznawczych.

Schorzenia współwystępujące jako następstwa wtórne to choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa i stawów oraz zmiany przeciążeniowe związane z ciągłym używaniem pomocy ortopedycznych jako kompensacja zewnętrzna [3, 4].

W ponad 80% przypadków początkowy okres SR jest związany z występowaniem postaci remisyjno-nawracającej (RRSR). Charakteryzują ją okresy nawrotów, czyli rzutów, związane z aktywnością przede wszystkim wieloogniskowych procesów zapalnych OUN, obrzękiem i fizjologiczną reakcją pro- i antyzapalnych cytokin. Rzut jest związany najczęściej

ze znacznym ubytkiem neurologicznym w postaci niedowładów (częściej kończyn dolnych). Obecnie skutecznym leczeniem rzutu jest sterydoterapia [17]. Po okresie nawrotu następuje częściowa lub całkowita poprawa stanu neurologicznego – rozpoczyna się okres remisji. Częstość występowania rzutów i ich częstotliwość są jednym z czynników rokowniczych w SR. Im większa ich częstość i częstotliwość, tym rokowanie dotyczące przebiegu klinicznego choroby jest bardziej niepomyślne [19]. Po 10–20 latach lub w wieku około 40 lat u połowy chorych na postać RRSR obserwuje się nieodwracalne ubytki neurologiczne, rzuty przestają występować, a w badaniu metodą rezonansu magnetycznego OUN nie są obserwowane nowe ogniska. Ten okres choroby nazywany jest postacią wtórnie postępującą (SPSR), charakteryzującą się stopniowo przewlekłe postępującym ubytkiem neurologicznym. Postać SPSR i PPSR są zdominowane przez procesy neuro-axonalnej degeneracji, których intensywność koreluje ze stopniem niepełnosprawności oraz zanikiem mózgu i rdzenia kręgowego [18, 24, 25].

W około 20% przypadków mamy do czynienia z postacią pierwotnie-postępującą (PPSR). Charakteryzuje ją mniejsza aktywność procesów zapalnych oraz wcześniejszy i bardziej nasilony proces utraty aksonów. Postać PPSR występuje u osób w późniejszym wieku (około 40. r.ż.) w porównaniu z postacią RRSR [18].

Większość badań klinicznych oraz stosowanych obecnie nowoczesnych terapii dotyczy wczesnego etapu choroby. Istnieje zatem potrzeba opracowania nowych terapii chorych na SR w przewlekłej fazie choroby [2].

Kriostymulacja – krioterapia ogólnoustrojowa (whole body cryotherapy – WBCT) jest metodą krótkotrwałego 2–3-minutowego zabiegu schładzania całego ciała w pomieszczeniu o temperaturze od -100°C do -120°C . Zabiegi krioterapii ogólnej trwają początkowo 2 minuty w temperaturze -110°C . Pod koniec serii temperatura wynosi -120°C , a czas trwania zabiegu – 2–3 minuty. Komora kriogeniczna składa się z dwóch pomieszczeń: pierwszego adaptacyjnego, w którym panuje temperatura -60°C , oraz pomieszczenia głównego, w którym temperatura wynosi od -110°C do -160°C . Jako środek obniżający temperaturę używany jest zazwyczaj ciekły azot [13, 14, 26]. Kriostymulacja jest obecnie coraz częściej stosowaną metodą leczenia takich schorzeń przewlekłych, jak reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zwyrodnieniowa czy wybrane schorzenia neurologiczne, tj. stwardnienie rozсіяne [14]. Krioterapia ogólnoustrojowa jest metodą nową, chociaż schładzanie w temperaturze $6\text{--}10^{\circ}\text{C}$ było stosowane w leczeniu stwardnienia rozсіяnego w celu osiągnięcia poprawy funkcjonalnej chorego [5].

STRES OKSYDACYJNY W STWARDNIENIU ROZŚSIANYM

Stwardnienie rozсіяne jest chorobą o złożonej patofizjologii. W jej patogenezie istotnym czynnikiem jest stres oksydacyjny [12–17]. Jego udział w SR jest związany między innymi z przyspieszonym wytwarzaniem kilku rodzajów RFT (reaktywnych form tlenu): anionorodnika nadadtlenkowego ($\text{O}^{\bullet-}$), rodnika hydroksylowego (HO^{\bullet}), nadtlenu wodoru (H_2O_2) i tlenku azotu (NO^{\bullet}) – głównie przez makrofagi jako zasadnicze czynniki odpowiedzialne za demielinizację i uszkodzenia aksonalne [18]. Związkiem ściśle związanym z czynnym uszkodzeniem tkanki nerwowej jest nadtlenoazotyn ($\text{ONOO}^{\bullet-}$). Ponadto jest ważnym czynnikiem patogenetycznym SR [5, 6, 9, 12, 17, 25]. W fazie remisji SR ($\text{ONOO}^{\bullet-}$) wnika do neuronów i oligodendrocytów, niszcząc komórkę nerwową. Jest również czynnikiem zwiększającym aktywność procesów zapalnych. W fazie przewlekłej także utrzymuje się zwiększone stężenie $\text{ONOO}^{\bullet-}$ [17]. Kwas moczowy jest naturalnym endogennym nieenzymatycznym antyoksydantem neutralizującym nadmierne wytwarzanie nadtlenoazotynu. Zarówno demielinizacja, jak i proces zapalny są związane z wytwa-

rzaniem RFT [9, 12]. Czynnikiem sprzyjającym aktywności procesów prooksydacyjnych indukowanych przez RFT jest duże zapotrzebowanie na tlen neuronów ośrodkowego układu nerwowego oraz mała zawartość endogennych antyoksydantów i innych związków unieszkodliwiających wolne rodniki [6]. Neuronów są słabo zabezpieczone przed uszkodzeniami oksydacyjnymi. Poszukiwanie metod mogących zwiększyć aktywność antyoksydacyjną OUN ma zatem duże znaczenie w leczeniu SR [6, 9, 12, 15–17].

W celu ochrony przed RFT organizm człowieka wytworzył zespół działających przeciwutleniająco substancji, określanych jako bariera antyoksydacyjna. Składają się na nią antyoksydanty enzymatyczne i nieenzymatyczne, wśród których wyróżnia się antyoksydanty niskocząsteczkowe oraz pierwiastki o działaniu antyoksydacyjnym (ściślej – ich jony). Wymienione grupy substancji stanowią charakterystyczne części składowe wspomnianej bariery [12]. Do istotnych dla mózgu antyoksydantów enzymatycznych należą: katalaza (CAT; E.C.1.11.1.6), peroksydaza glutationowa (GPx; E.C.1.11.1.9), reduktaza glutationowa (GR; E.C.1.6.4.2) oraz dysmutaza nadadtlenkowa (SOD; E.C.1.15.1.1), mająca trzy odmiany: Cu, ZnSOD (czyli SOD-1), MnSOD (czyli SOD-2) i pozakomórkową EC-SOD, zawierającą cynk i miedź, podobnie jak SOD-1. Ich aktywność stanowi o prawidłowym funkcjonowaniu neuronów [17]. Prowadzone w ostatnich latach badania wskazują zarówno na większą, jak i mniejszą aktywność SOD w krwinkach czerwonych chorych na stwardnienie rozсіяne. Spośród antyoksydantów niskocząsteczkowych istotną rolę w SR odgrywają przede wszystkim: kwas moczowy, witaminy C, E i D, glutation oraz koenzym Q [6, 12, 15–17].

Możliwości ochrony mózgu przed uszkodzeniami oksydacyjnymi zależą od zdolności antyoksydantów do pokonania bariery krew–mózg (brain–blood barrier – BBB). Bariera ta jest kluczową strukturą w etiopatogenezie stwardnienia rozсіяnego, regulującą transport między krwią i parenchymą mózgu. Przenikalność bariery krew–mózg jest warunkowana odmienną budową śródbłonna naczyń włosowatych (bariera fizyczna). Komórki śródbłonna połączone są ze sobą przez tzw. strefy zamykające, które stanowią ścisłe złącza między komórkami. Nie mają szczelin, porów ani okienek, dlatego też substancje obecne w osoczu mogą pokonywać barierę śródbłonna jedynie na drodze transportu transcelularnego (przekomórkowego). Substancje transportowane na drodze transcytozy nie są przekazywane bezpośrednio do neuronów, tylko do astrocytów. Wypustki astrocytów pokrywają około 90% powierzchni ścian naczyń włosowatych i to właśnie te komórki stanowią drugi komponent (pierwszy to budowa śródbłonna) decydujący o fizycznej barierze – są one łącznikami między ścianką naczynia włosowatego a neuronami. Astrocyty transportują substancje zarówno z naczyń do neuronów, jak i z neuronów do naczyń [17].

Dlatego też rozpuszczalne w lipidach antyoksydanty są znacznie bardziej efektywne. W badaniach klinicznych stwierdzono, że neutralizowanie RFT dzięki zastosowaniu terapii antyoksydantami jest klinicznie możliwą interwencją pozwalającą ograniczyć uszkodzenia OUN [12]. Antyoksydanty w warunkach fizjologicznych ochraniają komórki podczas występowania procesów zapalnych, unieszkodliwiają cytotoksyczne oddziaływanie RFT. Wyniki badań wskazują, że substancje te mogą także chronić komórki przez zmienianie ich sygnałów oraz modulowanie układów wzbudzenia enzymów [17]. Ponadto antyoksydanty są prawdopodobnie substancjami neuroprotektoryjnymi w przypadku chorób neurodegeneracyjnych, w tym stwardnienia rozсіяnego [5, 6].

KRIOSTYMULACJA CZYNNIKIEM ANTYOKSYDACYJNYM

Wyniki prowadzonych w ostatnim czasie badań klinicznych świadczą o działaniu antyoksydacyjnym krioterapii ogóln-

ustrojowej w przypadku chorych na SR. Należy rozróżnić pojedynczą ekspozycję na temperatury kriogeniczne, które są najprawdopodobniej czynnikiem prooksydacyjnym [14], od zastosowania przynajmniej 10 zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej, które mogą być czynnikiem antyoksydacyjnym.

W badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem grupy chorych z wtórnie postępującą postacią SR, a więc bez okresów rzutowych, i ze stopniowym nasilaniem się niesprawności obserwowano znaczący statystycznie wzrost całkowitego potencjału antyoksydacyjnego (TAS) po 10 zabiegach kriostymulacji [13, 14]. Kriostymulacja ułatwia wykonywanie ćwiczeń, najczęściej w ramach treningu aerobowego (bieżnia, ergometr). W przeprowadzonych badaniach klinicznych stwierdzono znaczne zwiększenie ($p < 0,0001$) TAS po zastosowaniu kriostymulacji ogólnoustrojowej [13]. Badania prowadzone przez Rymaszewską i wsp. z wykorzystaniem kwestionariusza skali przeciwdepresyjnej [22] udowodniły pozytywny efekt zastosowania temperatur kriogenicznych u chorych z zespołem depresyjnym. Większa częstość występowania depresji u chorych na SR jest powszechnie znana i wpływa na jakość życia chorego. Badania Miller i wsp. [15] prowadzone z udziałem chorych na stwardnienie rozsiane z współwystępującym zespołem depresyjnym wskazały na niższy poziom TAS u tych chorych w porównaniu z chorymi na SR bez zespołu depresyjnego. Zastosowanie kriostymulacji spowodowało znaczący wzrost TAS u chorych na SR ze współistniejącym zespołem depresyjnym w stosunku do chorych na SR bez tego zespołu, co sugeruje, że kriostymulacja wpływa na uaktywnienie czynników antyoksydacyjnych i tym samym na redukcję stresu oksydacyjnego u chorych na SR, zwłaszcza z zespołem depresyjnym.

Głównym endogennym nieenzymatycznym antyoksydantem w organizmie człowieka jest kwas moczowy [9]. Zwiększone jego stężenie jest związane między innymi z występowaniem schorzeń kardiologicznych. W wielu badaniach stwierdzono mniejsze jego stężenie w przypadku chorych na stwardnienie rozsiane. Badania Guerrero i wsp. [8] wykazały znacząco mniejsze stężenie kwasu moczowego podczas rzutu, korelujące ze stopniem niesprawności chorych na SR ocenianych w skali EDSS (expanded disability status scale).

Kriostymulacja zastosowana u chorych na SR wpływa na zwiększenie stężenia kwasu moczowego na poziomie istotności $p < 0,001$, co jest prawdopodobnie najważniejszym czynnikiem zwiększającym poziom TAS w osoczu po kriostymulacji zastosowanej u tych chorych.

Wyniki dotyczące stężenia antyoksydantów enzymatycznych po zabiegach kriostymulacji w opublikowanych badaniach nie są jednoznaczne. Aktywność katalazy uległa natomiast zmniejszeniu pod wpływem temperatur kriogenicznych u chorych na SR [13, 14].

KRIOSTYMULACJA W STWARDNIENIU ROZSIANYM Z ZESPOŁEM ZMĘCZENIA

Około 70% chorych na stwardnienie rozsiane podaje zmęczenie jako jeden z trzech dominujących objawów chorobowych, a 20–40% jako główny objaw. Cechą wyróżniającą zmęczenie u tych pacjentów jest jego znaczny wpływ na jakość życia. Charakterystyczne dla zmęczenia w przypadku chorych na SR jest jego nasilenie pod wpływem ciepła [11]. U chorych na SR dobrze znany jest objaw *Usthoffa*, polegający na wystąpieniu zaburzeń widzenia pod wpływem ciepła (np. gorąca kąpiel, prysznic), względnie wysiłku [23]. Przyczyną pogorszenia w przypadku oddziaływania ciepła jest jego wpływ na przewodnictwo nerwowe w częściowo zdemielinizowanych włóknach nerwowych. Efektem tego jest wystąpienie bloku przewodnictwa nerwowego w przewężeniach *Ranviera*. Przeprowadzone badania wykazały wpływ ciepła na nasilenie zmęczenia u 69–92% badanych chorych [16, 24]. Nasilenie zmęczenia koreluje ze stopniem niesprawności ruchowej wyrażonej punktacją w skali *Kurtzkego*. Nie

stwierdzono natomiast zależności między zmęczeniem a wiekiem lub płcią chorych na SR. Zmęczenie w stwardnieniu rozsianym może być pierwotne lub wtórne. Pierwotne jest ściśle związane z procesem demielinizacyjnym [16]. Zmęczenie wtórne wiąże się z oddziaływaniem przyjmowanych leków, zaburzeniami snu oraz wpływem depresji, bólu i stresu. Wśród leków, które mogą powodować zmęczenie, wymienia się interferony alfa i beta, analgetyki, leki przeciwdrgawkowe, przeciwzapalne, miorelaksacyjne i sedatywne, a także obniżające ciśnienie tętnicze [23]. W przeprowadzonych badaniach klinicznych stwierdzono, że krioterapia ogólnoustrojowa ma szczególnie korzystne działanie w zespole zmęczenia [16]. Wynika to najprawdopodobniej z przestrojenia hormonalnego organizmu, zwiększonego wydzielania endorfin, działania antydepresyjnego oraz mobilizacji organizmu pod wpływem zimna do większej aktywności fizycznej [16]. Zastosowanie kriostymulacji i kinezyterapii w SR z zespołem zmęczenia wpływa istotnie statystycznie ($p = 0,05$) na zmniejszenie stopnia niesprawności w skali EDSS oraz na poprawę siły mięśnia czworogłowego uda i biodrowo-łędźwiowego w porównaniu z chorymi na SR bez tego zespołu [16].

Stres oksydacyjny jest jednym z mechanizmów uczestniczących w patofizjologii SR. Wolne rodniki mają swój udział w urazach, stanach zapalnych oraz niedotlenieniu. Reaktywne formy tlenu biorą udział w procesach starzenia i chorobach neurodegeneracyjnych [5, 6, 24]. Z prowadzonych ostatnio badań wynika, że temperatury kriogeniczne wywierają działanie antyoksydacyjne [13–15, 17].

WNIOSKI

Prowadzone badania kliniczne wskazują na działanie antyoksydacyjne czynnika kriostymulacji. Istnieje potrzeba dalszych badań nad rolą stresu oksydacyjnego w stwardnieniu rozsianym i procesów pro- i antyoksydacyjnych zachodzących w organizmie pod wpływem temperatur kriogenicznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Adibhatla Muralikrishna R., Hatcher J.F.: *Altered lipid metabolism in brain injury and disorders*. Subcell. Biochem., 2008; 49; 241-268.
2. Bielekova B., Martin R.: *Development of biomarkers in multiple sclerosis*. Brain., 2004; 127; 1463-1478.
3. Compston A., Coles A.: *Multiple sclerosis*. Lancet, 2002; 372; 1221-1231.
4. Compston A., Coles A.: *Multiple sclerosis*. Lancet, 2008; 372; 1502-1517.
5. Gilgun-Sherki Y., Melamed E., Offen D.: *The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis. The need for the effective antioxidant therapy*. J. Neurol., 2004; 251; 261-268.
6. Gonsette R.: *Oxidative stress and excitotoxicity: a therapeutic issue in multiple sclerosis?* Mult. Scler., 2008; 14; 22-34.
7. Grahn D.A., Murray J.V., Heller H.C.: *Cooling via one hand improves physical performance in heat-sensitive individuals with multiple sclerosis: preliminary study*. BMC Neurol., 2008; 12; 14.
8. Guerrero A.L., Gutierrez F., Iglesias F. et al.: *Serum uric acid levels in multiple sclerosis patients inversely correlate with disability*. Neurol. Sci., 2011 [Epub ahead of print].
9. Hooper D.C., Scott G.S., Zborek A. et al.: *Uric acid, a peroxynitrite scavenger, inhibits CNS inflammation, blood-CNS barrier permeability changes, and tissue damage in a mouse model of multiple sclerosis*. FASEB, 2004; 14; 691-698.
10. Liu L., Yenari M.: *Therapeutic hypothermia: neuroprotective mechanisms*. Front. Biosci., 2007; 12; 816-825.
11. Losy J.: *Zmęczenie w stwardnieniu rozsianym*. Farm. Psych. Neurol., 2005; 3; 279-282.
12. Miller E., Mrowicka M., Żołyński K., Kędziora J.: *Oxidative stress in multiple sclerosis*. Pol. Merk. Lek., 2009; 27; 499.
13. Miller E., Mrowicka M., Malinowska K. et al.: *Effects of whole body cryotherapy on total antioxidative status and activities of antioxidative enzymes in blood of patients with multiple sclerosis*. J. Med. Invest., 2010; 57; 168-173.
14. Miller E., Mrowicka M., Malinowska K. et al.: *Effects of whole body cryotherapy on oxidative stress in multiple sclerosis patients*. J. Therm. Biol., 2010; 35; 406-410.
15. Miller E., Mrowicka M., Malinowska K. et al.: *Effects of whole body cryotherapy on a total antioxidative status and activity of antioxidant enzymes in blood of depressive multiple sclerosis patients*. World. J. Biol. Psychiatry, 2010.

16. Miller E.: *Kriostymulacja czynnikiem wspomagającym rehabilitację chorych na stwardnienie rozсіяne z zespołem zmęczenia*. Wiadomości Lek., 2010; 2; 45-49.
 17. Miller E.: *Multiple sclerosis*. In: Shamim I Ahmad (ed.): *Neurodegenerative diseases*. Springer Lands Bioscience, 2011 [w druku].
 18. Pokryszko-Dragan A., Gruszka E., Bilińska M.: *Secondary progressive multiple sclerosis-clinical course and potential predictive factors*. Neurol. Neurochir. Pol., 2008; 42; 6-11.
 19. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. et al.: *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria”*. Ann. Neurol., 2005; 58; 840-846.
 20. Pugliatti M., Sotgiu S., Rosati G.: *The worldwide prevalence of multiple sclerosis*. Clin. Neurol. Neurosurg., 2002; 104; 182-191.
 21. Pugliatti M., Harbo H.F., Holmoy T., Kampman M.T., Myhr K.M., Riise T., Wolfson C.: *Environmental risk factors in multiple sclerosis*. Acta. Neurol. Scand. Suppl., 2008; 188; 34-40.
 22. Rymaszewska J., Tulczyński A., Zagrobelny Z., Kiejna A.: *Influence of whole body cryotherapy on depressive symptoms – preliminary report*. Acta Neuropsychiatrica, 2003; 15; 122-128.
 23. Schwid S., Covington M., Segal B.: *Zmęczenie w stwardnieniu rozсіяnym - aktualne zrozumienie problemu i kierunki przyszłych badań*. Reh. Med., 2004; 8; 51-61.
 24. Stasiolek M., Mycko M., Selmaj K.: *Patogeneza stwardnienia rozсіяnego*. Pol. Przegląd Neurol., 2005; 1; 92-98.
 25. Wck-Guttman B., Jacobs L.D.: *What is New in the treatment of multiple sclerosis?* Drugs, 2000; 59; 401-410.
 26. Zimmer K., Zagrobelny Z.: *Zastosowanie temperatur kriogenicznych w medycynie i fizjoterapii sportowej*. Medycyna Sportowa 1999,94: 8-12.
- Adres: Elżbieta Miller, Oddział Rehabilitacji Neurologicznej, III Miejski Szpital im. K. Jonschera, 93-113 Łódź, ul. Milionowa 14, tel. 42 676 17 74, faks 42 676 17 85, e-mail: betty.miller@interia.pl
-