

Katarzyna Pikora*¹, Joanna Jamiołkowska*¹, Piotr Janosz¹, Joanna Betlejewska¹,
 Jędrzej Warpechowski¹, Katarzyna Kapica-Topczewska², Agata Czarnowska²,
 Anna Supronik², Jan Kochanowicz², Alina Kułakowska²

Received: 03.02.2022

Accepted: 18.10.2022

Published: 07.12.2022

Zespół Flammera – charakterystyka i występowanie wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym


Flammer syndrome – characteristics and prevalence among multiple sclerosis patients

* Pierwszy autor

¹ Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Białystok, Polska² Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

Adres do korespondencji: Katarzyna Pikora, ul. Kościuszki 35B/4, 07-200 Wyszków, tel.: +48 783 283 710, e-mail: kat.pikora@gmail.com

ORCID iDs

1. Katarzyna Pikora  <https://orcid.org/0000-0002-1793-7962>2. Joanna Jamiołkowska  <https://orcid.org/0000-0002-6411-1952>3. Piotr Janosz  <https://orcid.org/0000-0002-5649-2353>4. Joanna Betlejewska  <https://orcid.org/0000-0001-8509-2159>5. Jędrzej Warpechowski  <https://orcid.org/0000-0002-7245-5165>6. Katarzyna Kapica-Topczewska  <https://orcid.org/0000-0002-9720-3204>7. Agata Czarnowska  <https://orcid.org/0000-0003-2920-1271>8. Anna Supronik  <https://orcid.org/0000-0002-9142-8277>9. Jan Kochanowicz  <https://orcid.org/0000-0003-0382-6193>10. Alina Kułakowska  <https://orcid.org/0000-0002-5458-2830>

Streszczenie

Zespół Flammera jest niedawno opisaną w literaturze jednostką chorobową, złożoną z dwóch podstawowych komponentów: pierwotnej dysregulacji naczyniowej oraz objawów niezwiązanych bezpośrednio z czynnością naczyń krwionośnych (wydłużony czas zasypiania, niski próg bólu czy swoiste cechy charakteru). Obserwuje się także pewne skutki prozdrowotne – zmniejszone ryzyko miażdżycy tętnic czy zespołu metabolicznego. Zespół Flammera najczęściej współwystępuje z chorobami okulistycznymi, przede wszystkim jaskrą normotensyjną, oraz neurologicznymi, takimi jak stwardnienie rozsiane. Rozpoznanie opiera się na szczegółowym badaniu podmiotowym, nie ma jednak wystandardyzowanych metod diagnostycznych. Terapia zespołu Flammera dzieli się na trzy komponenty: odpowiedni styl życia, prawidłowe odżywianie oraz leczenie farmakologiczne w postaci preparatów magnezu lub niewielkich dawek blokerów kanału wapniowego. Badania kliniczne przeprowadzone w latach 2016 i 2019 wykazały wyższą częstość pojawiania się charakterystycznych objawów zespołu Flammera u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu z grupami kontrolnymi. Dotyczyło to występowania zawrotów głowy, niskiej masy ciała, niemigrenowych bólów głowy, zmniejszonego odczuwania pragnienia, wydłużonego czasu zasypiania czy tendencji do perfekcjonizmu. Ani etiologia zespołu Flammera i stwardnienia rozsianego, ani przyczyna korelacji klinicznych między nimi nie zostały dotąd wyjaśnione, niemniej poszerzenie badań może się przyczynić do poprawy opieki nad osobami ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na stwardnienie rozsiane oraz udoskonalenia terapii i wsparcia dla pacjentów – z uwzględnieniem problemów mogących wynikać ze współistnienia obu jednostek chorobowych.

Słowa kluczowe: zespół Flammera, stwardnienie rozsiane, pierwotna dysregulacja naczyniowa

Abstract

Flammer syndrome, which has been described in literature only recently, combines two basic components: primary vascular dysregulation and symptoms not directly related to vascular function (prolonged sleep onset time, low pain threshold or specific personality traits). Some health-protective effects, such as a reduced risk atherosclerosis and metabolic syndrome, have also been noted. Flammer syndrome most often coexists with ocular diseases, normal tension glaucoma in particular, as well as with neurological disorders, such as multiple sclerosis. Diagnosis is based on a detailed physical examination; however, standardised diagnostic methods are missing. A three-component therapeutic strategy, including appropriate lifestyle, proper nutrition and pharmacotherapy in the form of magnesium preparations or low-dose calcium channel blockers, is used for Flammer syndrome. Clinical studies in 2016 and 2019 showed that multiple sclerosis patients are significantly more likely to develop typical symptoms of Flammer syndrome compared to controls. These included dizziness, low body weight, non-migraine headaches, reduced feeling of thirst, prolonged sleep onset time, and a tendency towards perfectionism. Although the aetiology of Flammer syndrome and multiple sclerosis or the causes underlying the clinical correlations between them have not been clarified so far, expanded research may contribute to better care for those at increased risk of developing multiple sclerosis, as well as improved therapy and support for patients, with consideration given to challenges that may arise from the coexistence of both diseases.

Keywords: Flammer syndrome, multiple sclerosis, primary vascular dysregulation

WSTĘP

Zespół Flammera (*Flammer syndrome*, FS) jest niedawno opisaną w literaturze jednostką chorobową. Pierwsze doniesienia o odpowiadającym mu obrazie klinicznym u pacjentów z jaskrą pojawiły się w latach 80. XX wieku. Początkowo posługiwano się pojęciem „pierwotna dysregulacja naczyniowa” (*primary vascular dysregulation*, PVD). Po bardziej kompleksowych badaniach z 2013 roku wprowadzono nazwę „zespół Flammera”, pochodzącą od nazwiska szwajcarskiego okulisty Josefa Flammera (Konieczka *et al.*, 2014).

W Europie FS obserwuje się częściej u kobiet, u osób pracujących w pomieszczeniach zamkniętych oraz u pracowników akademickich, przy czym przyczyna ostatniego z wymienionych zjawisk nie została wyjaśniona, a wnioski wysnuto najprawdopodobniej na podstawie badań ankietowych i statystycznych (Konieczka i Erb, 2017).

Obecnie sugeruje się, że FS to jednostka złożona z dwóch podstawowych komponentów: PVD oraz objawów niezwiązanych bezpośrednio z czynnością naczyń krwionośnych, takich jak wydłużony czas zasypiania, niski próg bólu czy swoiste cechy charakteru – skłonność do tłumienia gniewu lub perfekcjonizm. Schorzenie to ma także kilka istotnych skutków prozdrowotnych, do których należy zmniejszone ryzyko miażdżycy tętnic czy zespołu metabolicznego. Podejrzuje się, że FS częściej występuje w przebiegu chorób okulistycznych, przede wszystkim jaskry normotensyjnej, oraz neurologicznych, m.in. stwardnienia rozsianego (łac. *sclerosis multiplex*, SM).

ETIOPATOGENEZA I OBJAWY KLINICZNE

Podstawą FS jest odmienna reakcja na wybrane bodźce – zimno, stres fizyczny lub emocjonalny – która powoduje nadmierną odpowiedź naczyniową organizmu. Lokalna regulacja naczyniowa zapewnia odpowiedni przepływ krwi

zależnie od czasowych potrzeb każdego narządu. Z powodu chorób, przykładowo miażdżycy lub wad naczyń krwionośnych, może być ona niewystarczająca. Również w naczyniach o prawidłowej budowie regulacja bywa zaburzona w wyniku nieprawidłowego napięcia naczyń krwionośnych. Objawia się to czerwonymi i białymi plamkami na szyi występującymi u niektórych zestresowanych osób. Pozwala to zobrazować, czym jest dysregulacja naczyń krwionośnych – nieodpowiedni dopływ krwi do danego narządu, nieprzystosowany do aktualnych potrzeb, spowodowany nadmiernym skurczem lub nadmiernym rozszerzeniem naczyń krwionośnych (Flammer *et al.*, 2013).

Diagnostyka PVD polega na postępowaniu klinicznym, ponieważ nie zidentyfikowano dotąd żadnego szczegółowego patomechanizmu, który mógłby z pewnością potwierdzić hipotezę wysuniętą przez Flammera. Aby rozpoznać PVD, należy wykluczyć wtórną dysregulację naczyniową i zmiany morfologiczne w naczyniach krwionośnych (Konieczka *et al.*, 2014). Niewielkie zaburzenia ukrwienia nie pociągają za sobą długoterminowych skutków, jednak znaczne nieprawidłowości prowadzić mogą do zawału niedokrwiłnej tkanki (Konieczka *et al.*, 2014). PVD w narządach cechujących się autoregulacją ukrwienia (gałka oczna, mózg) prowadzi do powstawania wolnych rodników tlenowych (WRT), których nadmiar może odpowiadać za uszkodzenia danego narządu (Konieczka *et al.*, 2014).

W przypadku PVD podejrzewa się podłoże genetyczne, ponieważ większość pacjentów zgłasza występowanie choroby u rodzica. FS zaczyna się w trakcie okresu dojrzewania albo krótko po nim, a objawy łagodnieją wraz z wiekiem. Zespół zdecydowanie częściej rozwija się u kobiet niż u mężczyzn. Dodatkowo może pojawić się u kobiet po menopauzie stosujących estrogenową terapię zastępczą, co sugeruje związek PVD z estrogenami (Flammer *et al.*, 2013).

Zespół Flammera powiązано z wieloma innymi chorobami. Najlepiej opisane zostały jednostki okulistyczne związane z FS – jaskrowa neuropatia nerwu wzrokowego, dziedziczna

Pytanie	Odpowiedź (tak/nie)
Zimne ręce i/lub stopy	Tak
Uczucie zimna	Tak
Niskie ciśnienie krwi	Tak
Zawroty głowy	Tak
Przedłużony czas zasypiania	Tak
Nieodczuwanie pragnienia	Tak
Bóle głowy/napady migreny	Tak
Objawy towarzyszące w trakcie bólów głowy (także podczas napadów migreny), np. zaburzenia widzenia	Tak
Nadwrażliwość na działania uboczne leków	Tak
Zmienione odczuwanie bólu, nadwrażliwość na dotyk i ból	Tak
Silne odczuwanie zapachu	Tak
Szczupła sylwetka	Tak
Tendencja do perfekcjonizmu	Tak
Szumy w uszach	Tak
Białe lub czerwone plamy na skórze – występujące okresowo w sytuacjach stresowych	Tak

Tab. 1. Przykładowy zestaw pytań służący do rozpoznawania FS

neuropatia nerwu wzrokowego Lebera, zespół ciasnoty nerwu wzrokowego, barwnikowe zapalenie siatkówki, okluzyje naczyniowe, centralna chorioretinopatia surowicza (Konieczka *et al.*, 2020) – a także jednostki neurologiczne: migrena i SM. Inne schorzenia mogące mieć związek z FS to: choroby nowotworowe (w szczególności rak piersi), choroba wysokościowa, *anorexia nervosa*, zaburzenia funkcji tarczycy czy angina Prinzmetala.

Według niektórych autorów nieznacznie podwyższony poziom endotheliny 1 (ET-1) u zdrowych osób z PVD występuje przy zmianie pozycji ciała lub po ekspozycji na zimno. Prawidłowa funkcja naczyń zależy od równowagi między stężeniem ET a stężeniem tlenu azotu. Przy niskim ciśnieniu tętniczym obserwuje się dużą gęstość receptorów dla ET. Warto też zauważyć, że przy prawidłowych barierach krew–mózg oraz krew–siatkówka osoczowa ET-1 nie przechodzi do siatkówki i do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Podwyższony poziom ET-1 wiąże się z zapaleniem, aktywacją mikrogleju i uszkodzeniem bariery krew–mózg (Freeman *et al.*, 2016). Neuroendokrynne hormony wydzielane pod wpływem stresu prowadzą do dysregulacji immunologicznej i do wzrostu produkcji cytokin (Stojanovich i Marisavljević, 2008). Źródłem cytokin, szczególnie interleukiny 6 (IL-6), są komórki endotelialne. Ponadto większość stanów zapalnych, zwłaszcza autoimmunologicznych, wiąże się ze wzrostem stężenia ET-1, a więc indukuje wtórną dysregulację naczyń (Flammer i Konieczka, 2015). Podwyższony poziom ET-1 w płynie mózgowo-rdzeniowym jest markerem złego rokowania w pozagłównym zapaleniu nerwu wzrokowego w przebiegu SM (Castellazzi *et al.*, 2019).

U chorych z SM poziom ET-1 jest znacznie wyższy niż w populacji ogólnej, co ma związek z aktywacją limfocytarną i naciekiem okołozylnym z przerwaniem bariery krew–mózg. W związku z powyższym nie można obecnie – mimo podobnych cech obrazu etiopatogenetycznego – udowodnić korelacji patogenetycznej między FS a SM.

Zidentyfikowano pewne cechy predysponujące do rozwoju FS. Do ogólnych objawów mogących sugerować FS należą częste występowanie ochłodzenia dystalnych części kończyn przy prawidłowej temperaturze tułowia oraz pojawianie się odwracalnych białych i czerwonych plam na skórze pod wpływem stresu. Dodatkowo pacjenci mogą się cechować obniżonym ciśnieniem tętniczym krwi, niskim wskaźnikiem masy ciała (*body mass index*. BMI) czy zmniejszoną aktywnością autonomicznego układu nerwowego (*autonomic nervous system*, ANS). Można również stwierdzić zmniejszoną prędkość przepływu krwi w kapilaroskopii paznokciowej, nieme niedokrwienie mięśnia sercowego, nieznacznie podwyższony poziom ET-1 w osoczu i zmianę ekspresji genów mierzonych na limfocytach. Najdokładniej zbadane zostały objawy oczne FS, do których można zaliczyć dysfunkcje naczyniowe siatkówki: zwiększoną sztywność naczyń czy podwyższone ciśnienie żyłne. Dodatkowo obserwuje się spadek zdolności do autoregulacji przepływu krwi w oku, zmniejszoną waskularną czynność

śródbłonna naczyń krwionośnych – wyrażoną jako osłabiona odpowiedź na światło migające (sprężenie neurowaskularne) – i podwyższony opór przepływu krwi w naczyniach zaocznych.

DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie FS bazuje na znalezieniu charakterystycznych objawów i przeprowadzeniu badania przedmiotowego (Konieczka *et al.*, 2014). W przypadku wątpliwości można wykonać badania dodatkowe: kapilaromikroskopię stymulowaną zimnem, dynamiczną analizę przepływu krwi w naczyniach krwionośnych przy stymulacji światłem migającym, pomiar ciśnienia żylnego w siatkówce czy poziomu ET-1 we krwi (Konieczka *et al.*, 2014). Obecnie nie ma wystandaryzowanych metod diagnostycznych. W tab. 1 przedstawiono przykładowy zestaw pytań pomocny w ustaleniu rozpoznania FS.

LECZENIE

Terapia FS opiera się na trzech filarach: odpowiednim stylu życia, prawidłowym odżywianiu i leczeniu farmakologicznym (Konieczka *et al.*, 2014). Osoby z FS powinny przede wszystkim unikać stresu. Podwyższa on bowiem osoczowe stężenie ET-1, będącej wazokonstryktorem. Rezultatem jest nieme niedokrwienie mięśnia sercowego u około 1/3 pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych. Zaleca się również przyjmowanie odpowiednich ilości płynów, gdyż ET-1 w wysokim stężeniu zwiększa ilość prostaglandyny E-2, hormonu hamującego ośrodek pragnienia w mózgu. Ponadto osoby z FS powinny rzucić palenie, ponieważ nikotyna zmniejsza przepływ krwi w naczyniach siatkówki i prowadzi do uogólnionego wzrostu stresu oksydacyjnego. Ze względu na niskie ciśnienie krwi obserwowane u osób z FS zaleca się wzrost spożycia soli (Vahedian *et al.*, 2017). Dieta pacjentów z FS powinna być bogata w produkty z wysoką zawartością antyoksydantów, takie jak: kawa, herbata, czerwone wino, miłorząb dwuklapowy, ogórecznik, niebieskie owoce i jagody, kwasy tłuszczowe omega-3, kakao (Vahedian *et al.*, 2017). Leczenie farmakologiczne polega na podawaniu magnezu w dawce 10–20 mmol dziennie. Jeśli terapia jest nieskuteczna, można dodać niewielkie ilości blokerów kanału wapniowego (Konieczka *et al.*, 2014).

ZESPÓŁ FLAMMERA A STWARDNIENIE ROZSIANE

Aktualny stan wiedzy wskazuje na autoimmunologiczne tło SM (Sen *et al.*, 2020), natomiast FS wynika z zaburzeń regulacji perfuzji (Flammer i Konieczka, 2017). Pomimo odmiennej patogenetyki obie jednostki chorobowe wykazują szereg podobieństw (Konieczka *et al.*, 2016). W obu schorzeniach występują dysfunkcja ANS i przewaga zachorowalności kobiet, co jest typowe dla większości chorób autoimmunologicznych. W FS dominuje komponenta

współczulna. Powiązania dysfunkcji ANS z PVD pozostają niejednoznaczne. Z jednej strony złe funkcjonowanie układu wegetatywnego może prowadzić do zmiennego napięcia naczyń przez niego unerwianych, z drugiej zaś dysfunkcja naczyniowa prowadzi do przewlekłej hipoksji, co odruchowo zwiększa napięcie układu współczulnego. Ponadto w FS PVD dotyczy również naczyń nieunerwianych przez włókna układu współczulnego, takich jak naczynia siatkówki (Flammer *et al.*, 2013). W SM dysfunkcja ANS także występuje i objawia się hipotonią ortostatyczną (de Rodez Benavent *et al.*, 2019) oraz zespołem posturalnej tachykardii ortostatycznej (Sternberg, 2012). Dokładna częstość dysfunkcji ANS w SM nie jest znana, co wynika z niejednoznacznych kryteriów jej diagnozowania (Racosta *et al.*, 2015). W przebiegu SM dysfunkcja ANS pojawia się wcześniej i koreluje z progresją choroby i niesprawnością (Cosentino i Marino, 2013).

W PVD wolne rodniki tlenowe powstają w niedokrwiionych tkankach wskutek nieadekwatnej regulacji perfuzji; u pacjentów z PVD i jaskrą stwierdza się większą liczbę pęknięć podwójnej nici DNA w krążących limfocytach (Flammer *et al.*, 2013). Według doniesień WRT mogą odgrywać rolę w inicjacji i progresji SM – uszkodzają śródbłonek, a przez to barierę krew–mózg, zwiększając też ekspresję molekuł adhezyjnych (Tavassolifar *et al.*, 2020).

Jak wspomiano wcześniej, FS wiąże się z zaburzeniami autoregulacji naczyń (Gugleta *et al.*, 2006). U badanych chorych przepływ krwi w naczyniach ocznych był powiązany z krążeniem obwodowym, co w przypadku powtarzających się nieznacznych spadków ciśnienia perfuzyjnego prowadziło do zmiennego dopływu tlenu i zwiększonego lokalnego stresu oksydacyjnego mitochondriów (Fan *et al.*, 2015). Długotrwała niestabilność perfuzji prowadzi do powstawania zmian niedokrwiennych i urazów reperfuzyjnych (Flammer, 2001), będących przyczyną wzrostu stężenia ET-1 w śródbłonku naczyń (Cellini *et al.*, 2012) i wzrostu metaloproteiny 9 w limfocytach krążących (Golubnitschaja *et al.*, 2004).

W dwóch badaniach z poprzedniej dekady (Konieczka *et al.*, 2016; Uzunköprü i Beckmann, 2019) porównywano częstość występowania charakterystycznych objawów FS wśród pacjentów z SM i w grupie kontrolnej. W pierwszym badaniu ocenie poddano 58 chorych z SM [34 kobiety i 16 mężczyzn w wieku 36–76 lat, z punktacją w skali EDSS (Expanded Disability Status Scale, Rozszerzona Skala Niepełnosprawności) w zakresie 2,5–8,5], a grupa kontrolna obejmowała 259 zdrowych osób (150 kobiet i 109 mężczyzn w wieku 18–89 lat) (Konieczka *et al.*, 2016). Drugie badanie objęło 222 hospitalizowanych pacjentów z SM (162 kobiety i 60 mężczyzn w wieku 12–68 lat, z punktacją EDSS w zakresie $2,09 \pm 1,75$) oraz grupę kontrolną liczącą 203 zdrowe osoby (127 kobiet i 76 mężczyzn w wieku 12–78 lat) (Uzunköprü i Beckmann, 2019). Badani wypełniali kwestionariusz złożony z 15 pytań dotyczących typowych objawów FS i określali częstotliwość ich występowania (często, czasami, nigdy, nie wiem). Do objawów ocenianych w badaniach należały: zimne dystalne części kończyn, zmniejszone

odczuwanie pragnienia, niskie ciśnienie krwi, zawroty głowy, większa wrażliwość na określone leki, migrena, bóle głowy, szum w uszach, niska masa ciała, uczucie zimna, wydłużony czas zasypiania, zwiększona wrażliwość na zapachy, niski próg bólu, obecność białych lub czerwonych plam na skórze, skłonność do perfekcjonizmu.

W obu badaniach wykazano częstsze występowanie objawów FS u pacjentów z SM niż w grupie kontrolnej. W badaniu z 2016 roku stwierdzono istotną statystycznie różnicę dla zawrotów głowy, niskiego BMI, zimnych dystalnych części kończyn, tendencji do perfekcjonizmu, zmniejszonego odczuwania pragnienia i częstego uczucia zimna. Co warto podkreślić, tylko jeden z objawów (zwiększona wrażliwość na zapachy) pojawiał się istotnie statystycznie rzadziej u pacjentów z SM.

W badaniu z 2019 roku w grupie chorych z SM wykazano istotnie częstsze występowanie zmniejszonego odczuwania pragnienia, zimnych palców rąk i stóp, zawrotów głowy, większej wrażliwości na działania uboczne leków, niemigrenowych bólów głowy, niskiej masy ciała, częstego uczucia zimna, wydłużonego czasu zasypiania i pojawiania się plam na skórze. Nie wykazano zależności między objawami FS a czasem trwania SM lub punktacją w skali EDSS.

Przywołane badania wskazują na możliwą korelację między SM a objawami FS, jednak przyczyny i następstwa powyższego związku wymagają szerszej, bardziej szczegółowej analizy. Czynniki łączącymi SM i FS są odczuwanie zimna oraz objaw zimnych palców dłoni i stóp. W przebiegu SM dochodzi do uszkodzenia przewodzenia w zdmielinizowanych włóknach nerwowych, co upośledza transmisję nerwową również w obszarze podwzgórza i może skutkować zaburzeniami termoregulacji. Można więc podejrzewać podłoże organiczne warunkujące zmniejszoną wrażliwość na zmiany temperatury w odpowiedzi na różne bodźce stymulujące (Filingeri *et al.*, 2017). Zjawisko ochłodzenia dystalnych części kończyn nie należy do charakterystycznych objawów stwardnienia rozsianego, niemniej u zbadanych chorych z SM występowało częściej niż w próbie kontrolnej. W literaturze opisywano wzrost poziomu ET-1 w płynie mózgowo-rdzeniowym (Speciale *et al.*, 2000) i we krwi (Rocha *et al.*, 2019) pacjentów z SM; podwyższony osoczowy poziom ET-1 obserwuje się też w FS (Konieczka *et al.*, 2014). W metaanalizie Pakpoor i wsp. (2012) wykazano, że u chorych z SM migrena jest nawet dwukrotnie częstsza niż u osób bez SM – czego jednak nie udało się potwierdzić w powyższych badaniach z powodu dużej częstości zgłaszania objawów migrenowych w grupie kontrolnej. Z kolei inne bóle głowy pojawiały się istotnie częściej u pacjentów z SM, co można wyjaśnić wpływem stosowanych leków, np. interferonów beta (Husain *et al.*, 2018). Wydłużony czas zasypiania jest charakterystyczny dla FS, ale różne zaburzenia snu są także często obserwowane u chorych z SM (Braley i Boudreau, 2016).

Przytoczonych wyżej wyników nie można uznać za decydujące, ponieważ opisywane objawy kliniczne obserwowane u pacjentów z SM mogą być odzwierciedleniem

współistniejących zaburzeń neurologicznych i afektywnych. Należy podkreślić, że część objawów uznawanych za diagnostyczne dla FS i współwystępujących z SM może wynikać z uszkodzenia układu nerwowego w przebiegu procesu demielinizacyjnego. Zawroty głowy i szумы uszne często towarzyszą uszkodzeniu struktur pnia mózgu i mózdzku, również uszkodzeniu na skutek demielinizacji. Logicznym wnioskiem jest zatem zwiększona częstość zawrotów i szumów wśród pacjentów z SM w porównaniu z populacją ogólną. Inna grupa objawów przypisywanych FS – wydłużony czas zasypiania, niski próg bólu, niemigrenowe bóle głowy – może być też konsekwencją zespołu depresyjno-lękowego. Występuje on u około 50% chorych z SM, wśród których zachorowalność na niego jest 2–3 razy wyższa niż w populacji ogólnej (Patten *et al.*, 2017). Podobnie u pacjentów z FS mogą być obecne objawy depresyjne i/lub zaburzenia lękowe, nie powstały jednak dotąd wiarygodne opracowania naukowe dotyczące częstości zaburzeń afektywnych w FS.

W prezentowanych badaniach chorzy z SM wykazywali objawy podmiotowe i przedmiotowe FS częściej niż osoby z grup kontrolnych. Wyszło dwie teorie: SM może powodować objawy FS albo osoby z FS mogą się cechować podwyższonym ryzykiem rozwoju SM.

PODSUMOWANIE

Zespół Flammera to zespół objawów, które wynikają z predyspozycji do ogólnie zwiększonej wrażliwości. Objawia się ona głównie silniejszą reakcją naczyń krwionośnych na wybrane bodźce, takie jak zimno lub stres emocjonalny. Zwiększona wrażliwość wpływa również na inne odczucia: zapach, ból, wibracje czy działanie leków. FS jest prawdopodobnie dość częsty w populacji ogólnej, szczególnie wśród kobiet, pracowników akademickich i osób pracujących w pomieszczeniach zamkniętych. Objawy FS często stwierdzane są u chorych z SM, jednak to powiązanie nie zostało dotychczas wyjaśnione. Należy zachować szczególną ostrożność podczas wnioskowania na temat zależności między obiema jednostkami chorobowymi, ponieważ część wspólnych objawów może wynikać z przebiegu procesu demielinizacyjnego w SM. Dodatkowym czynnikiem jest bardzo częste występowanie u pacjentów z SM zaburzeń afektywnych pod postacią depresji czy zaburzeń lękowych, co także może mieć wpływ na opisywane objawy kliniczne. Istnieje zatem konieczność prowadzenia dalszych badań, które mogą przyczynić się też do poznania – wciąż niewyjaśnionej – etiologii obu chorób i możliwych powiązań patofizjologicznych.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Braley TJ, Boudreau EA: Sleep disorders in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016; 16: 50.
- Castellazzi M, Lamberti G, Resi MV *et al.*: Increased levels of endothelin-1 in cerebrospinal fluid are a marker of poor visual recovery after optic neuritis in multiple sclerosis patients. *Dis Markers* 2019; 2019: 9320791.
- Cellini M, Strobbe E, Gizzi C *et al.*: Endothelin-1 plasma levels and vascular endothelial dysfunction in primary open angle glaucoma. *Life Sci* 2012; 91: 699–702.
- Cosentino M, Marino F: Adrenergic and dopaminergic modulation of immunity in multiple sclerosis: teaching old drugs new tricks? *J Neuroimmune Pharmacol* 2013; 8: 163–179.
- Fan N, Wang P, Tang L *et al.*: Ocular blood flow and normal tension glaucoma. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 308505.
- Filingeri D, Chaseling G, Hoang P *et al.*: Afferent thermosensory function in relapsing–remitting multiple sclerosis following exercise-induced increases in body temperature. *Exp Physiol* 2017; 102: 887–893.
- Flammer J: [The glaucomatous optic neuropathy: a reperfusion damage]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2001; 218: 290–291.
- Flammer J, Konieczka K: Retinal venous pressure: the role of endothelin. *EPMA J* 2015; 6: 21.
- Flammer J, Konieczka K: The discovery of the Flammer syndrome: a historical and personal perspective. *EPMA J* 2017; 8: 75–97.
- Flammer J, Konieczka K, Flammer AJ: The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases. *EPMA J* 2013; 4: 14.
- Freeman BD, Martins YC, Akide-Ndunge OB *et al.*: Endothelin-1 mediates brain microvascular dysfunction leading to long-term cognitive impairment in a model of experimental cerebral malaria. *PLoS Pathog* 2016; 12: e1005477.
- Golubnitschaja O, Yeghiazaryan K, Liu R *et al.*: Increased expression of matrix metalloproteinases in mononuclear blood cells of normal-tension glaucoma patients. *J Glaucoma* 2004; 13: 66–72.
- Gugleta K, Zawinka C, Rickenbacher I *et al.*: Analysis of retinal vasodilation after flicker light stimulation in relation to vasospastic propensity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 4034–4041.
- Husain F, Pardo G, Rabadi M: Headache and its management in patients with multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2018; 20: 10.
- Konieczka K, Erb C: Diseases potentially related to Flammer syndrome. *EPMA J* 2017; 8: 327–332.
- Konieczka K, Flammer J, Erb C: Diseases associated with Flammer Syndrome: an update. *Biomed J Sci Tech Res* 2020; 25: 19098–19103.
- Konieczka K, Koch S, Binggeli T *et al.*: Multiple sclerosis and primary vascular dysregulation (Flammer syndrome). *EPMA J* 2016; 7: 13.
- Konieczka K, Ritch R, Traverso CE *et al.*: Flammer syndrome. *EPMA J* 2014; 5: 11.
- Pakpoor J, Handel AE, Giovannoni G *et al.*: Meta-analysis of the relationship between multiple sclerosis and migraine. *PLoS One* 2012; 7: e45295.
- Patten SB, Marrie RA, Carta MG: Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry* 2017; 29: 463–472.
- Racosta JM, Sposato LA, Morrow SA *et al.*: Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4: 104–111.
- Rocha NP, Colpo GD, Bravo-Alegria J *et al.*: Exploring the relationship between endothelin-1 and peripheral inflammation in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2019; 326: 45–48.
- de Rodez Benavent SA, Nygaard GO, Nilsen KB *et al.*: Neurodegenerative interplay of cardiovascular autonomic dysregulation and the retina in early multiple sclerosis. *Front Neurol* 2019; 10: 507.
- Sen MK, Almuslehi MSM, Shortland PJ *et al.*: Revisiting the pathoeiology of multiple sclerosis: has the tail been wagging the mouse? *Front Immunol* 2020; 11: 572186.

Speciale L, Sarasella M, Ruzzante S et al.: Endothelin and nitric oxide levels in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Neurovirol* 2000; 6 Suppl 2: S62–S66.

Sternberg Z: Autonomic dysfunction: a unifying multiple sclerosis theory, linking chronic cerebrospinal venous insufficiency, vitamin D₃, and Epstein-Barr virus. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 250–259.

Stojanovich L, Marisavljevich D: Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 209–213.

Tavassolifar MJ, Vodjgani M, Salehi Z et al.: The influence of reactive oxygen species in the immune system and pathogenesis of multiple sclerosis. *Autoimmune Dis* 2020; 2020: 5793817.

Uzunköprü C, Beckmann Y: Flammer syndrome in multiple sclerosis: diagnostics, prediction, and personalization of treatments. *EPMA J* 2019; 10: 437–444.

Vahedian Z, Fakhraie G, Bovet J et al.: Nutritional recommendations for individuals with Flammer syndrome. *EPMA J* 2017; 8: 187–195.