

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC) jest jedną z najpowszechniejszych postaci pierwotnego nowotworu złośliwego. Pomimo postępów w leczeniu raka płuca prognozy dla chorych obciążonych tym nowotworem są złe. Niewiele wiadomo na temat zaburzeń metabolizmu mózgowia u osób chorych na NSCLC. Celem pracy było zbadanie wpływu ogólnoustrojowej choroby, takiej jak NSCLC, na metabolizm mózgowia oraz określenie możliwości zastosowania spektroskopii protonowego rezonansu magnetycznego *in vivo* do wykrywania wczesnych przerzutów do mózgu.

Analizowaną grupę stanowiło 40 pacjentów (2 kobiety i 38 mężczyzn) w wieku od 46 do 76 lat ze średnią wieku wynoszącą 61 lat i medianą równą 63 z rozpoznaniem NSCLC.

Widma rejestrowane były z wybranych obszarów o wielkości 1,5x1,5x1,5 cm<sup>3</sup> zlokalizowanych w substancji białej płatów czołowych i potylicznych. Pomiarów prowadzono na tomografie Elscint 2T Prestige przy natężeniu pola 2T i częstotliwości rezonansowej protonów 81.3 MHz (PRESS, TR=1500 ms, TE=35 ms, 50 Acq).

Wartości proporcji sygnałów N-acetyloasparagianinu (NAA), związków cholinowych (Cho), kreatyny i fosfokreatyny (tCr), miolnozytolu (ml), alaniny (Ala), tauryny (Tau), glukozy (Glc), pasma mleczanowo-lipidowego (LacLip) otrzymano poprzez numeryczne całkowanie dopasowanych linii.

Profil metaboliczny mózgowia u badanych pacjentów okazuje się być bardzo zaburzony. Wyniki wskazują na wyraźnie obniżony poziom NAA oraz podwyższony poziom innych metabolitów. Zaobserwowano znaczący wzrost wartości Glc/tCr, Ala/tCr, Tau/tCr i LacLip/tCr. Szczególnie widoczne są zmiany w metabolizmie lipidów. One też wymagają dodatkowych badań.

**Słowa kluczowe:** spektroskopia NMR, rak płuca, metabolizm mózgowia.

# Badanie metabolizmu mózgowia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca za pomocą spektroskopii protonowego rezonansu magnetycznego

*Studies of brain metabolism in patients with non-small cell lung cancer using proton magnetic resonance spectroscopy*

Anna Cichoń<sup>1</sup>, Maria Sokół<sup>1</sup>, Tomasz Rutkowski<sup>2</sup>

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Curie-Skłodowskiej, Oddział w Gliwicach: <sup>1</sup>Pracownia Biofizyki; <sup>2</sup>Klinika Radioterapii

## WSTĘP

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *Non-Small-Cell Lung Cancer*; NSCLC) jest jedną z najpowszechniejszych postaci pierwotnego nowotworu złośliwego [1]. W ubiegłym wieku obserwowano ciągły wzrost zachorowań na raka płuca, co wiąże się ze zwiększaniem się liczby osób palących. Szacuje się, że 90 proc. zachorowań jest efektem nałogu palenia tytoniu. Pomimo postępów w leczeniu prognozy pozostają złe. Współczynnik 1-rocznego przeżycia dla chorych z rozpoznaniem NSCLC w Europie waha się pomiędzy 23 a 43 proc., natomiast 5-letniego wynosi ok. 13 proc. [2]. Stosowane techniki terapeutyczne, takie jak radioterapia, chemioterapia – poprawiają przeżywalność, lecz mogą również prowadzić do zaburzeń pracy wielu organów. Należy się także liczyć z tym, że u chorych z NSCLC będą występowały liczne schorzenia współistniejące, istotny dla stanu organizmu będzie także dłużej nałóg palenia.

Niewiele wiadomo na temat zaburzeń metabolizmu mózgowia u osób leczonych z powodu NSCLC. Ze względu na złożoność procesów metabolicznych zaburzenia syntezy pewnych związków chemicznych zachodzące w odległych narządach mogą prowadzić do zaburzeń metabolizmu mózgowia. Tego typu zależności obserwuje się np. w encefalopatii wątrobowej [3]. Dlatego też obserwacja metabolizmu mózgowia może dostarczyć wielu cennych informacji na temat stanu organizmu.

Spektroskopia NMR *in vivo* dała się już poznać jako nieinwazyjna metoda badania metabolizmu mózgowia. Pozwala ona na obserwowanie metabolizmu na poziomie molekularnym. Wykorzystywana jest szeroko w diagnostyce takich schorzeń neurologicznych, jak guzy (pierwotne i wtórne), epilepsja, udar i choroba niedokrwienna, skleroza, leukodystrofia, zmiany zapalne, schorzenia degeneracyjne,

*Non-small cell lung cancer (NSCLC) is one of the most common form of primary malignant neoplasm. Despite recent advances in the treatment the prognosis for patients with lung cancer remains poor. Not much is known about alterations of brain metabolism in patients with NSCLC. The aim of this work was to study brain biochemical status of patients with NSCLC using proton NMR in vivo spectroscopy and to examine the possibility of early detection of metastatic brain tumors. The studied group consisted of 40 patients (2 women and 38 men) with diagnosed NSCLC, aged from 46 to 76 with the average of 61 and the median of 63.*

*The spectra were acquired from the volumes of interest of 1.5x1.5x1.5cm<sup>3</sup> localized in frontal and occipital lobes white matter. The whole-body MRI/MRS system (Elscent 2T Prestige) operating at a field strength of 2T and a proton resonance frequency of 81.3 MHz was used (PRESS, TR=1500 ms, TE=35 ms, 50 Acq).*

*Relative intensities of the signals due to N-acetylaspartate (NAA), choline containing compounds (Cho), creatine compounds (tCr), myoinositol (mi), alanine (Ala), taurine (Tau), glucose (Glc) as well as the band consisted of lactate and lipids (LacLip) were obtained by a numerical integration of the fitted lines.*

*The metabolic patterns obtained for the studied patients are extremely disturbed. The NAA level is markedly reduced whereas the Glc/tCr, Ala/tCr, Tau/tCr and LacLip/tCr ratios are increased. The disturbances in the lipid metabolism are distinct and some more precise studies of lipid metabolism seem to be required.*

*Key words: NMR spectroscopy, lung cancer, brain metabolism.*

jak choroba Parkinsona, Alzheimera, choroby metaboliczne [3, 4].

Celem naszej pracy było zbadanie wpływu ogólnoustrojowej choroby, takiej jak NSCLC, na metabolizm mózgowia oraz określenie możliwości zastosowania spektroskopii protonowego rezonansu magnetycznego *in vivo* do wykrywania wczesnych przerzutów do mózgu.

## MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 40 pacjentów (2 kobiety i 38 mężczyzn) w wieku od 46 do 76 lat, ze średnią wieku wynoszącą  $\pm 61$  lat i medianą równą 63, ze zdiagnozowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. W przypadku 26 osób zdiagnozowano płaskonabłonkowego raka płuca, u 3 osób gruczołowodonabłonkowego raka płuca, u reszty osób wykluczono drobnokomórkowego raka płuca. Spośród wszystkich pacjentów 4 osoby nigdy nie paliły papierosów, 7 osób zaprzestało palenia minimalnie 6 mies. przed badaniem, a 18 osób wciąż pali średnio 21 papierosów dziennie. W przypadku osób niepalących brak informacji na temat ewentualnego biernego palenia. Pacjentów poddano badaniu MRS tuż po zgłoszeniu się do leczenia w Instytucie Onkologii w Gliwicach i potwierdzeniu diagnozy postawionej w innych placówkach leczniczych. 9 pacjentów było po leczeniu operacyjnym, 9 po chemioterapii, 28 przed lub na początku, a 12 pod koniec lub tuż po zakończeniu radioterapii klatki piersiowej.

Z tej grupy pacjentów wydzielono 2 grupy: grupę liczącą 30 osób z wyłączeniem pacjentów ze zdiagnozowanymi przerzutami oraz grupę ze zdiagnozowanymi w przeprowadzonych później badaniach obrazowych przerzutami umiejscowionymi w OUN (2 osoby), wątrobie (5 osób), układzie kostnym (5 osób), w skład której wchodziło 10 osób. Przerzuty do OUN znajdowały się w innych obszarach mózgowia niż obszary badane.

W skład grupy kontrolnej wchodziło 18 osób (9 mężczyzn, 9 kobiet) ze średnią wieku wynoszącą

$29 \pm 7$ . Spośród badanych osób co najmniej 3 były uzależnione od palenia tytoniu. Brak informacji na temat ewentualnego biernego narażenia na dym tytoniowy.

Równoległe z pomiarami MRS prowadzono badania mózgowia metodą MRI. Pacjenci byli monitorowani w czasie, w celu wykrycia ewentualnych przerzutów w organizmie.

U wszystkich badanych widma rejestrowano z obszarów pomiarowych umiejscowionych w substancji białej płatów czołowych i potylicznych. Pomiary prowadzono na tomografie Elscint 2T Prestige przy natężeniu pola 2T i częstotliwości rezonansowej protonów 81,3 MHz. Stosowano sekwencję impulsową PRESS o parametrach: TR=1 500 ms, TE=35 ms, 50 Acq. Objętość obszaru wybranego do spektroskopii wynosiła 1,5x1,5x1,5 cm<sup>3</sup>. Rejestracja widm poprzedzona była procedurami globalnego i lokalnego ustawiania jednorodności pola magnetycznego, a wyłumienie sygnału wody uzyskano stosując technikę CHESS.

Widma normalizowano i poddawano obróbce automatycznego dopasowania w domenie częstotliwości metodą residuów (program PeakFit 4,0; SPSS Inc., Chicago, USA). W metodzie tej zestawem parametrów startowych był zestaw sygnałów uzyskany metodą drugiej pochodnej z widm zdrowej grupy kontrolnej. Szczegóły procedury podano w pracy [5]. W procedurze dopasowania stosowano nieliniową procedurę dopasowania Levenburga-Marquardta i odporną procedurę minimalizacji Lorentza. Dopasowanie prowadzono do wartości  $r^2$  równej co najmniej 0,99. Linie widmowe aproksymowano przy założeniu kształtu mieszane-go (Lorentz+Gauss).

Wartości proporcji sygnałów N-acetyloasparagianu (NAA), związków cholinowych (Cho), kreatyny i fosfokreatyny (tCr), miolnozytolu (mi), alaniny (Ala), tauryny (Tau), glukozy (Glc), glutaminianu i glutaminy (Glx), pasma mleczanowo-lipidowego (LacLip) otrzymano poprzez numeryczne całkowanie dopasowanych linii.

## WYNIKI

Na ryc. 1. i 2. zestawiono wartości proporcji metabolitów dla badanych grup względem wartości prawidłowych. W obu badanych grupach wyniki wskazują na znaczące statystycznie obniżenie wartości NAA/tCr ( $p < 0,01$ ) względem wartości prawidłowej oraz znaczące podwyższenie wartości Cho/NAA ( $p < 0,01$ ) w obu obszarach pomiarowych.

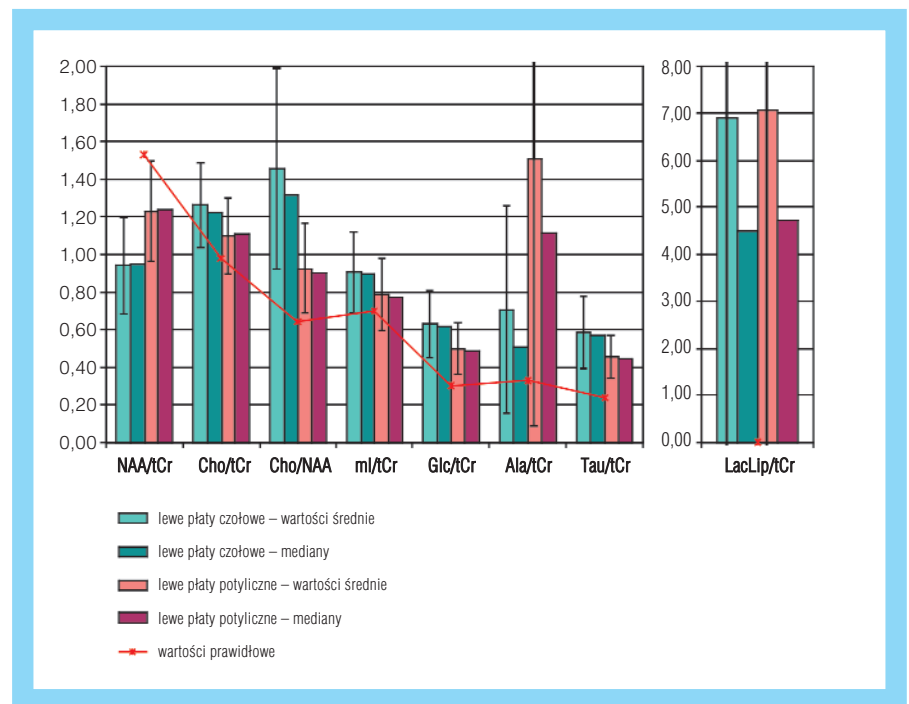
Wyniki wskazują również na wzrost stężenia związków cholinowych względem wartości prawidłowych. W grupie bez przerzutów zaobserwowano znaczące zmiany wartości proporcji Cho/tCr ( $p < 0,0001$  w płatach czołowych,  $p < 0,05$  w płatach potylicznych). W grupie z przerzutami znaczący wzrost tego wskaźnika rejestrowany jest przede wszystkim w płatach czołowych ( $p < 0,002$ ). Obie grupy nie różniły się znacząco względem siebie.

Odchylenia od wartości prawidłowych występują również w przypadku innych metabolitów. Zaobserwowano znaczący wzrost wartości Glc/tCr, Ala/tCr i Tau/tCr (zarówno w płatach czołowych, jak i potylicznych  $p < 0,01$ ) (ryc. 1. i 2.). W przypadku proporcji ml/tCr znaczący wzrost zaobserwowano w płatach czołowych ( $p < 0,0003$  dla grupy bez przerzutów,  $p < 0,02$  dla grupy z przerzutami). W płatach potylicznych zmiany były mniej znaczące ( $p = 0,05$  dla grupy bez przerzutów,  $p = 0,07$  dla grupy z przerzutami).

Zaobserwowano pojawienie się we wszystkich badanych grupach (ryc. 1. i 2.) bardzo intensywnego pasma w zakresie 0–2 ppm, na które składają się sygnały pochodzące od lipidów, makrocząstecek i mleczanu (ryc. 3.).

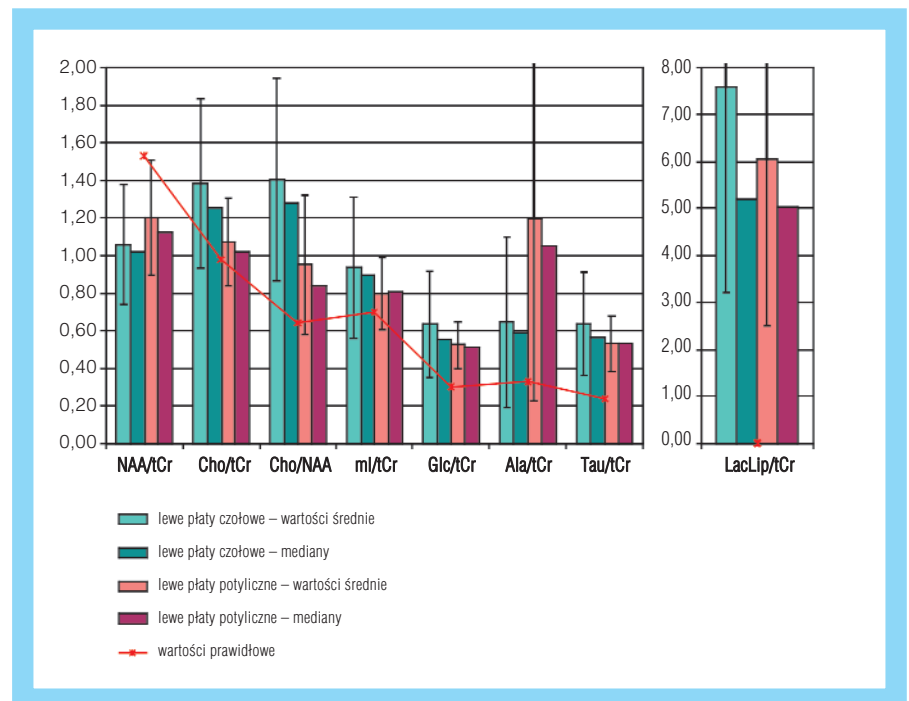
Obie wydzielone grupy różniły się statystycznie wartością proporcji Tau/tCr (ryc. 1. i 2.), która w płatach potylicznych była znacząco podwyższona w grupie pacjentów z przerzutami względem grupy bez zdiagnozowanych przerzutów ( $p < 0,02$ ).

Dla grupy ze zdiagnozowanymi przerzutami (ryc. 2.) w płatach czołowych stwierdza się także silną korelację wskaźników Tau/tCr i Glc/tCr.



**Ryc. 1. Porównanie wartości proporcji NAA/tCr, Cho/tCr, Cho/NAA, ml/tCr, Glc/tCr, Ala/tCr, Tau/tCr oraz LacLip/tCr dla grupy z wyłączeniem osób ze zdiagnozowanymi przerzutami z wartościami prawidłowymi**

**Fig. 1. The comparison of the NAA/tCr, Cho/tCr, Cho/NAA, ml/tCr, Glc/tCr, Ala/tCr, Tau/tCr and LacLip/tCr ratios for a group of patients without diagnosed metastases with the normal values**

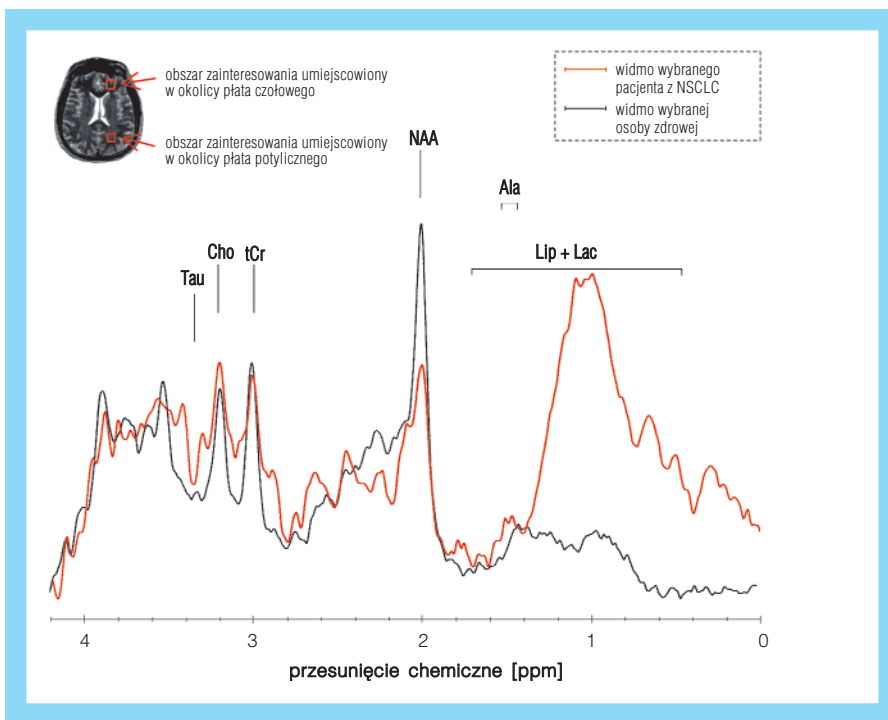


**Ryc. 2. Porównanie wartości proporcji NAA/tCr, Cho/tCr, Cho/NAA, ml/tCr, Glc/tCr, Ala/tCr, Tau/tCr oraz LacLip/tCr dla grupy ze zdiagnozowanymi przerzutami z wartościami prawidłowymi**

**Fig. 2. The comparison of the NAA/tCr, Cho/tCr, Cho/NAA, ml/tCr, Glc/tCr, Ala/tCr, Tau/tCr and LacLip/tCr ratios for a group of patients with diagnosed metastases with the normal values**

Współczynnik korelacji dla odpowiednich wartości wynosi  $r = 0,79$ ;  $p < 0,0001$ . W płatach potylicznych korelacji nie stwierdzono ( $r = 0,09$ ,  $p > 0,7$ ). W grupie bez przerzutów

korelacja dla płatów czołowych jest zdecydowanie słabsza niż w grupie z przerzutami ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,0001$ ), a w płatach potylicznych wynosi  $r = 0,28$ ;  $p < 0,05$ .



**Ryc. 3. Porównanie widm spektroskopowych otrzymanych dla osoby zdrowej oraz dla osoby z NSCLC**  
**Fig. 3. The comparison of spectra obtained for a selected healthy person and a patient with NSCLC**

## OMÓWIENIE WYNIKÓW

Obniżenie wartości proporcji NAA/tCr przy jednoczesnym wzroście wartości Cho/NAA wskazuje na obniżenie stężenia NAA w badanych obszarach mózgowia. Doniesienia literaturowe wskazują na obniżanie się stężenia NAA w wyniku działania promieniowania jonizującego [6–8]. NAA jest nieobecny, bądź występuje w zmniejszonej ilości w komórkach nowotworowych [3, 9], jednakże jego produkcja obniża się również w wyniku zmniejszonej produkcji ATP w mitochondriach [10]. Dlatego też sygnał NAA może być obniżony zarówno w wyniku utraty neuronów, jak i obniżonej aktywności funkcjonalnej [8].

Ponieważ NAA jest produkowany prawie wyłącznie przez mitochondria neuronalne [11] i występuje głównie w neuronach, uważany jest często za marker neuronów [12]. Z drugiej strony, Martin i wsp. kwestionują zasadność powiązania redukcji stężenia NAA z dysfunkcją lub też liczbą żyjących neuronów [13]. Niewątpliwie jednak obserwowane znaczące obniżenie stężenia NAA świadczy o poważnych zabu-

rzeniach metabolicznych o charakterze degeneracyjnym.

Podwyższenie stężenia związków cholinowych może być oznaką procesów demielinizacji na tle niedotlenienia [14].

Zmiany wartości pozostałych proporcji potwierdzają rozmiar zaistniałych zaburzeń wśród badanej grupy.

Pośrednie przyczyny tych zaburzeń mogą być związane z chorobami będącymi następstwem palenia tytoniu, takimi jak odma płucna, chroniczny bronchit i w konsekwencji zaburzenie podstawowych funkcji, jakie spełniają płuca, a więc wentylacja, dyfuzja wewnątrzkomórkowa i zaopatrzenie krwi w tlen. Mogą też być efektem chorób niezależnie współistniejących z rakiem płuca (alkoholizm, cukrzyca, nadciśnienie, choroba niedokrwienna, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba wrzodowa, gruźlica, zawał, rak krtani, wyniszczenie organizmu).

Na szczególną uwagę zasługuje pojawienie się we wszystkich badanych grupach (ryc. 1. i 2.) bardzo intensywnego pasma w zakresie 0–2 ppm, na które składają się sygnały pochodzące od lipidów, makroczą-

steków i mleczanu (ryc. 3.). Ze względu na trudność w wyodrębnieniu sygnału mleczanu od sygnałów pochodzących od lipidów i makrocząstek analizowano wspólne pasmo mleczanowo-lipidowe. W widmie zdrowej osoby sygnały pochodzące od związków lipidowych są trudne do wykrycia, gdyż z powodu poszerzenia linii wynikającego z ograniczenia ruchliwości cząsteczek związanych z błoną komórkową ich sygnały wtapiają się w linię bazową. Duże uszkodzenia błon komórkowych mogą powodować uwolnienie cząsteczek lipidowych, powodując pojawienie się ich sygnałów na widmie spektroskopowym [15]. Analiza metabolizmu lipidów w przypadku chorych na NSCLC jest bardzo trudna, gdyż pasmo lipidowe jest superpozycją sygnałów pochodzących od takich związków, jak fosfolipidy, cholesterol i estry cholesterolu, fosfoglicerydy, trójglicerydy, cerebrozydy, dolichole. Ze względu na różny stan zaawansowania choroby i indywidualny stan ogólny pacjentów, metabolizm ten jest zróżnicowany, a widmo zmienia się odpowiednio do udziału sygnałów poszczególnych związków.

Z porównania profili metabolicznych wyznaczonych dla wydzielonych grup (ryc. 1. i 2.) wynika, iż statystycznie istotne różnice dotyczą wskaźnika Tau/tCr – jest on w grupie pacjentów z przerzutami podwyższony w płatach potylicznych względem grupy bez zdiagnozowanych przerzutów. Ze względu na szybki postęp choroby, różnice między grupami bez przerzutów i z przerzutami mogą być zaniżone. Wyznaczenie ryzyka niewłaściwej klasyfikacji wymaga poszerzenia grupy i monitorowania jej w czasie.

Pozakomórkowe stężenie tauryny jako osmolitu, może podlegać zmianom pod wpływem najróżniejszych czynników [16]. Jednym z takich czynników jest podwyższenie stężenia glukozy – tauryna może ułatwiać redukcję stężenia glukozy poprzez stymulowanie jej utylizacji [17]. Można więc przypuszczać, że w obszarach mózgowia o obniżonym meta-

bolizmie wzrośnie stężenie tauryny, pełniącej funkcje ochronne w stosunku do komórek nerwowych [18]. Tłumaczyłoby to silną korelację między wskaźnikami Tau/tCr i Glc/tCr w grupie chorych z przerzutami. Należy mieć jednak świadomość, że jest to pewnego rodzaju uproszczenie, ze względu na mnogość procesów wpływających na profil metaboliczny. Zmiana stężenia tauryny może być również wskaźnikiem narastającego obrzęku [19].

Złożoność metabolizmu mózgowego oraz mnogość czynników zaburzających ten metabolizm u chorych na NSCLC stanowią istotne utrudnienie w interpretacji zaobserwowanych zmian. Szczególnie poważnym wyzwaniem jest analiza metabolizmu lipidów. Mamy nadzieję, że istotnie ułatwią ją badania metabolizmu mózgowia prowadzone na modelach zwierzęcych przy zastosowaniu metod NMR wysokiej rozdzielczości [20]. Z kolei charakterystyka zmian metabolicznych będących skutkiem nałogu palenia tytoniu jest także przedmiotem odrębnych badań [21].

## WNIOSKI

Badania metabolizmu mózgowia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca prowadzone metodą spektroskopii protonowej *in vivo* wykazały obecność istotnych zaburzeń. Zaburzenia te są zapewne wynikiem nałożenia się efektów choroby podstawowej, procesów degeneracyjnych spowodowanych nałogiem palenia oraz procesów chorobowych współistniejących z rakiem płuca.

Podstawowe cechy profilu metabolicznego u chorych na NSCLC to obniżona wartość proporcji NAA/tCr, przy podwyższonych wartościach pozostałych mierzonych proporcji. Tauryna wydaje się być czułym markerem zaburzeń metabolizmu mózgowego. Szczególnie istotne jest zweryfikowanie roli wskaźnika Tau/tCr jako ewentualnego markera przerzutów.

Obserwacje poczynione metodami NMR *in vivo* wskazują na konieczność prowadzenia badań dodatkowych,

które pozwolą scharakteryzować zaburzenia metabolizmu u osób palących oraz badań modelowych na zwierzętach, dzięki którym możliwy będzie wgląd w metabolizm lipidów.

## PIŚMIENICTWO

1. Murray C, Lopez A. *Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study*. Lancet 1997; 349: 1269-76.
2. Janssen-Heijnen M, Coebergh JW. *The changing epidemiology of lung cancer in Europe*. Lung Cancer 2003; 41: 245-58.
3. Ross B, Michaelis T. *Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy*. Magn Reson Q 1994; 10 (4): 191-247.
4. Cecil KM, Jones BV. *Magnetic resonance spectroscopy of the pediatric brain*. Top Magn Reson Imaging 2001; 12 (6): 435-52.
5. Sokół M. *In vivo <sup>1</sup>H MR spectra analysis by means of second derivative method*. MAGMA 2001; 12: 177-83.
6. Usenius T, Usenius JP, Tenhunen M, et al. *Radiation-induced changes in human brain metabolites as studied by <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance spectroscopy in vivo*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33: 719-24.
7. Szigety SK, Allen PS, Huyser-Wierenga D, et al. *The effect of radiation on normal human CNS as detected by NMR spectroscopy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 25: 695-701.
8. Esteve F, Rubin C, Grand S, et al. *Transient metabolic changes observed with proton MR spectroscopy in normal human brain after radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40 (2): 279-86.
9. Bizzi A, Mowsas B, Tedeshi G, et al. *Response of non-Hodgkin lymphoma to radiation therapy: early and long-term assessment with <sup>1</sup>H-1 MR spectroscopic imaging*. Radiology 1995; 194: 271-6.
10. Bates TE, Strangward M, Keelan J, et al. *Inhibition of N-acetylaspartate production: implications for <sup>1</sup>H MRS studies in vivo*. Neuroreport 1996; 7: 1397-400.
11. Arnold DL, Stefano N, Matthews PM, Trapp BD. *N-acetylaspartate: usefulness as an indicator of viable neuronal tissue*. Ann Neurol 2001; 50 (6): 823-5.
12. Birken DL, Oldendorf WH. *N-acetyl-L-aspartic acid: a literature review of a compound prominent in <sup>1</sup>H-NMR spectroscopic studies of brain*. Neurosci Biobehav Rev 1989; 13: 23-31.
13. Martin E, Thiel T, Capone A, Henning J, Schneider J. *Reply*. Ann Neurol 2001; 50 (6): 824-5.
14. Lassmann H, Reindl M, Rauschka H, et al. *A new paraclinical CSF marker for hypoxia-like tissue damage in multiple sclerosis lesions*. Brain 2003; 126 (Pt 6): 1347-57.
15. Kuesel AC, Briere KM, Halliday WC, et al. *Mobile lipid accumulation in necrotic tissue of high grade astrocytomas*. Anticancer Res 1996; 16: 1485-9.
16. Pasantes-Morales H, Franco R, Torres-Marquez ME, et al. *Amino acid osmolytes in regulatory volume decrease and isovolumetric regulation in brain cells: contribution and mechanisms*. Cell Physiol Biochem 2000; 10 (5-6): 361-70. Review.
17. Nandhini TA, Thirunavukkarasu V, Anuradha CV. *Stimulation of glucose utilization and inhibition of protein glycation and AGE products by taurine*. Acta Physiol Scand 2004; 181 (3): 297-303.
18. Nandhini AT, Anuradha CV. *Inhibition of lipid peroxidation, protein glycation and elevation of membrane ion pump activity by taurine in RBC exposed to high glucose*. Clin Chim Acta 2003; 336 (1-2): 129-35.
19. Erem A, Gundogan NU, Usbutun A, et al. *The protective effect of taurine against gentamicin-induced acute tubular necrosis in rats*. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1175-82.
20. Cichoń A, Sokół M, Gibas M, Cichoń T. *Badanie metabolizmu mózgowia u myszy z przerzutami do płuc przy zastosowaniu metod NMR wysokiej rozdzielczości*. W przygotowaniu.
21. Cichoń A, Sokół M. *Study of smokers brain metabolism by means of <sup>1</sup>H MRS in vivo*. W przygotowaniu.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

mgr inż. **Anna Cichoń**  
Pracownia Biofizyki  
Centrum Onkologii  
– Instytut im. Marii Curie-Skłodowskiej  
Oddział w Gliwicach  
ul. Wybrzeże AK 15  
44-100 Gliwice  
tel. +48 32 278 80 47  
faks. +48 32 231 35 12  
e-mail: acichon@io.gliwice.pl

*Badania zostały sfinansowane ze środków przeznaczonych na badania statutowe Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Curie-Skłodowskiej, Oddział w Gliwicach.*