



# INNOWACJE W MEDYCYNIE

## PRZEGLĄD WYBRANYCH TECHNOLOGII XXI W.

Redakcja  
Jakub Kufel Piotr Lewandowski

ARCHAEGRAPH  
*Wydawnictwo Naukowe*

# INNOWACJE W MEDYCYNIE

- PRZEGLĄD WYBRANYCH TECHNOLOGII XXI W.

REDAKCJA

JAKUB KUFEL  
PIOTR LEWANDOWSKI





# INNOWACJE W MEDYCYNIE

## PRZEGLĄD WYBRANYCH TECHNOLOGII XXI W.

Redakcja  
Jakub Kufel Piotr Lewandowski

ARCHAEGRAPH  
*Wydawnictwo Naukowe*

REDAKCJA

JAKUB KUFEL, PIOTR LEWANDOWSKI

OPIEKA NAUKOWA

DR HAB. N. MED. ZBIGNIEW NAWRAT. PROF. IPS

RECENZENCI

DR HAB. N. MED. PAWEŁ GAĆ, PROF. UMW

DR HAB. N. MED. ALEKSANDRA GAWLIKOWSKA-SROKA

DR HAB. N. MED. ZBIGNIEW NAWRAT, PROF. IPS

DR N. MED. EWA IZABELA TOBOR

DR N. MED. MAŁGORZATA MITURA-LESIUK

DR N. MED. MACIEJ CEBULA

DR N. MED. IRENEUSZ ŁĄTKOWSKI

DR N. MED. ARKADIUSZ MACHETA

KOREKTA REDAKTORSKA

KAROL ŁUKOMIAK

DIANA ŁUKOMIAK

SKŁAD I PROJEKT OKŁADKI

KAROL ŁUKOMIAK

© COPYRIGHT BY AUTHORS & ARCHAEGRAPH

ISBN: 978-83-66709-07-2

EISBN: 978-83-66709-08-9

WERSJA ELEKTRONICZNA DOSTĘPNA NA STRONIE INTERNETOWEJ WYDAWCY:

[www.archaeograph.pl](http://www.archaeograph.pl)

ORAZ W REPOZYTORIUM CYFROWYM BIBLIOTEKI NARODOWEJ  
I PROFILACH AUTORÓW W INTERNETOWYCH SERWISACH NAUKOWYCH

ARCHAEGRAPH  
*Wydawnictwo Naukowe*

ŁÓDŹ 2020

# Spis Treści

Przedmowa	9
Wstęp	15
Pluripotencjalne komórki macierzyste w kardiologii – zastosowania i perspektywy Piotr Lewandowski	17
Przeciwciała anti-CGRP – rewolucja w leczeniu migreny Weronika Urbaś, Anna Grażyńska, Joanna Siuda	39
Nowatorska immunoterapia CAR-T w leczeniu nowotworów hematologicznych Magdalena Świątko, Sugarmaa Baasansuren, Dominika Kaźmierczak, Karolina Kamińska	55
Nowoczesne technologie w diagnostyce i terapii jaskry Sugarmaa Baasansuren, Dominika Kaźmierczak, Karolina Kamińska, Magdalena Wątroba	71
Zastosowanie technologii Motion Capture w ocenie klinicznej i wspomaganiu terapii osób z zaburzeniami ze spektrum autyzmu Karolina Kamińska, Dominika Kaźmierczak, Sugarmaa Baasansuren, Magdalena Świątko	91

Przecczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS) jako badanie na pograniczu neurologii i psychiatrii - rozwój i aktualny stan wiedzy	105
Barbara Sławińska, Wojciech Jaworski, Aleksander Jaworski, Jakub Kufel	
Idiopatyczne nadciśnienie śródczaszkowe - przegląd aktualnej wiedzy	129
Magdalena Wątroba, Jakub Kufel, Magdalena Świątko	
Wiele twarzy neurocysticerkozy - patogeneza, diagnostyka obrazowa i serologiczna oraz terapia	145
Jakub Kufel, Joanna Kilian, Tomasz Kilian, Magdalena Wątroba	
Innowacje w chirurgii plastycznej - sukcesy i niepowodzenia w dziedzinie augmentacji piersi	163
Aleksander Jaworski, Barbara Sławińska, Jakub Kufel, Wojciech Jaworski	
Innowacje w leczeniu chirurgicznym przepuklin oponowo-rdzeniowych	189
Dominika Kaźmierczak, Karolina Kamińska, Magdalena Świątko, Sugarmaa Baasansuren	
Sztuczna inteligencja w radiologii interwencyjnej	205
Jakub Kufel	
Zastosowanie głębokiego uczenia oraz uczenia maszynowego w ocenie zmian patologicznych na zdjęciach rentgenowskich klatki piersiowej - przegląd prowadzonych badań naukowych	217
Jakub Kufel, Magdalena Wątroba	

Elastografia jako innowacyjne,  
nieinwazyjne narzędzie  
do oceny klinicznej chorób wątroby 229

Magdalena Wątroba, Barbara Sławińska,  
Wojciech Jaworski, Jakub Kufel

Badania ultrasonograficzne 3D i 4D  
w diagnostyce prenatalnej -  
historia, rozwój i znaczenie w praktyce klinicznej 247

Wojciech Jaworski, Barbara Sławińska, Aleksander Jaworski, Jakub Kufel





# PRZEDMOWA

„Każda książka napisana przez człowieka wychodzi poza niego i jest od niego większa” [1] to zdanie Olgi Tokarczuk, której książki prawdę tę najlepiej dowodzą, wydało mi się najbardziej odpowiednie na początek.

Ta książka powstawała, w czasie rozwijającej się pandemii. Jest dowodem, na siłę i kreatywność. Pomimo wszystko. Albo właśnie dzięki atmosferze zagrożenia, zmianie wszystkich trybów życia, z zablokowaniem tradycyjnych sposobów akademickiego kształcenia włącznie.

Została napisana przez młodych ludzi, studentów. Wszystko się zatrzymało w biegu, bo CoVid19 wstrząsnął posadami naszego bezpiecznego świata, a oni ruszyli samodzielnie. W poszukiwaniu przyszłości. Przyszłość medycyny widzą w niepohamowanym postępie technologii.

To innowacje, czyli umiejętność odnajdywania nowej drogi i to wynalazcy, wizjonerzy, którzy poprowadzą nas tymi drogami są szansą na to by uzyskać pomoc, gdy choroba czy wypadek nam zagrozi, dzisiaj i jutro.

Powraca czas inżynierów. To oni przecież stworzyli podwaliny cywilizacji przemysłowej, której jesteśmy beneficjentami. I oni stanowią dziś szansę na dokonanie przełomowych wynalazków, rozwiązanie powstałych dylematów i trudności. Fakt, że bliska relacja z drugim człowiekiem stwarza ryzyko – zapamiętamy jako motto roku 2020 - „trzymaj dystans”. W tym zakresie potrzeba oddalenia, zamknięcia, ochrony przed bezpośrednim spotkaniem z drugim człowiekiem tworzy potrzebę zweryfikowania sposobu wykonywania usług zdrowotnych i leczenia pacjentów. Telemedycyna, czy roboty medyczne stały się równie ważnym obszarem działania jak poszukiwania leku czy szczepionki.

Zawsze jest czas lekarzy. Wiedza i odpowiednie umiejętności o tym jak przywracać zdrowie stanowiły wartości konkretnych osób, ale też całej społeczności czy cywilizacji. Dzisiaj widać z okrutną jasnością jak jesteśmy powiązani ze sobą, jak silni i jak słabi. Ekonomia i technika, pieniądz i wynalazki, wiedza i zwyczaje - zmieniają nas i świat szybciej niż to jesteśmy w stanie zrozumieć. Już wielokrotnie w historii człowieka strata rajy była spowodowana decyzjami konsumenckimi.

Proces zmian zaczął się już wcześniej, ale pandemia odkryła słabości systemowe pracy opartej tylko na bezpośrednich usługach lekarz-pacjent. Zachodzące zmiany demograficzne, brak właściwej liczby personelu medycznego i konieczność podnoszenia standardów wykonywanych usług w szpitalach, przychodniach i domach pomocy społecznej, to trendy światowe, które wymuszają większe zaangażowanie w dziedzinę cyfryzacji i robotyki medycznej, a w tym w rozwój sztucznej inteligencji. Przechodzimy od systemu lekarz-pacjent do systemu lekarz-technologia-pacjent. Jesteśmy coraz bardziej przygotowani do ostatniej fazy: technologia - pacjent. Znowu nowa medycyna, więc czas na nowe książki.

Jakub ogłosił - PISZEMY KSIĄŻKĘ. Dla nas. Zebrał ponad 20 chętnych do poddania się tej próbie koleżanek i kolegów. RAZEM zgłębiali tajemnicę sukcesu lekarza i pacjenta, ile wiedzy i ile doświadczenia, ile tech - a ile bio- jest konieczne.

W książce zebrano, zdaniem redaktorów, najciekawsze przykłady rozwijających się dziedzin medycyny dzięki innowacjom. Finalnie książkę tworzy 14 rozdziałów: o radiologii, informatyce, chirurgii, kardiologii, neurologii, biotechnologii, okulistyce, onkologii, neonatologii, psychiatrii, parazytologii. To dobra książka. Jak w każdej monografii, tak i pewnie w niej, znajdziemy niedoskonałości, informacje pominięte lub warte pogłębienia, ale jak kiedyś opowiadał mi prof. Leonard Bolc o rozwiązaniu konfliktu dwóch wielkich fizyków: jeśli masz inne zdanie - napisz swoją, lepszą książkę. Tak też i oni zrobili, tak powstała właśnie ta książka pisana przez studentów medycyny dla studentów (ale nie tylko). Większość autorów jest z Wydziału Nauk Medycznych z Katowic i Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego.

Jakub Kufel i część twórców są członkami mojego Koła: Studenckiego Koła Naukowego im prof. Zbigniewa Religi stworzonego wiele lat temu przy Fundacji Rozwoju Kardiochirurgii i Katedrze Kardiochirurgii (obecnie Katedrze Biofizyki SUM). Są fantastyczni. Każdego nowego roku kolejnych 100 studentów poznaje z nami potencjał i ryzyka nowości, połączenia techniki i medycyny, lekarza i inżyniera. Jestem rodzajem przewodnika, co zna drogę i tajemne przejścia. Stoi za mną bowiem historia rodzenia się nowoczesnej kardiochirurgii - ze sztucznym sercem i robotami. Zapraszam ich do tworzenia nowej jej wersji. Przy współudziale studentów od prawie 20 lat organizujemy otwarte Warsztaty Chirurgiczne (od klasyki szycia kurzego skrzydełka do robota Robin Heart) i Konferencje BioMedTech Silesia (dla 10- i 100- latka). Studenci prowadzą prace naukowe, piszą, występują na konferencjach, założyli kilka startupów, zebrali wiele nagród. Kilka lat temu studenci mojego Koła

zebrali swoje doświadczenia w multimedialnym poradniku: Poradnik - Chirurgiczny savoir-vivre - Twój pierwszy raz na bloku operacyjnym [2]. Polecam.

Zawsze uznawałem za swój wielki przywilej, że mogłem stawać przed młodzieżą, i tą akademicką i szkolną, i proponować im swoją wizję poszukiwania sensu życia, sensu pracy dla siebie czyli wszystkich.

Prof. Filip Zimbardo w pięknym wywiadzie dostępnym na you tube „Education change my life” [3] mówi, że to nauczyciele zmieniają świat. „Zmieniasz świat przez jedno dziecko, jednego ucznia.”

Profesor Zbigniew Religa, nie tylko dla mnie, był mistrzem poszukiwania „prostych” rozwiązań w medycynie i nauczycielem komunikacji z ludźmi. Patrzył zawsze dalej, niż każdy z nas sięgał. Jeśli pacjent jest najważniejszy, jeśli jego serca nie da się naprawić, trzeba zrobić sztuczne serce. Jeśli powinienem, dla dobra pacjenta, operować mniej inwazyjnie - potrzebuję nowych narzędzi, robotów. Proste. Dlatego - tak jak wielu inżynierów, biologów, fizyków, chemików - pojawiłem się w jego zespole. By proste stało się możliwe.

Musimy pamiętać, że podejmując rolę nauczyciela wychowujemy delikatnego, młodego człowieka dla przyszłości. Nadanie mu pewności siebie, poczucia sprawczości jest równie ważne jak wiedza i doświadczenie. To oni przejmą stery już jutro. A jaki to będzie świat?

„Świat umiera, a my nawet tego nie zauważamy” - diagnozuje w mowie noblowskiej Olga Tokarczuk. Wyjaśnia - „Chciwość, brak szacunku do natury, egoizm, brak wyobraźni, niekończące się współzawodnictwo, brak odpowiedzialności sprowadziły świat do statusu przedmiotu, który można ciąć na kawałki, używać i niszczyć.”

Jak w utworze Zawratu „Nie pytaj córko dlaczego świat jest zły - świat tworzymy my” [4] ... Możemy zatem go zmienić.

Nastoletnia Szwedka, która podjęła takie wyzwanie, Greta Thunberg, opublikowała ostatnio swoją pierwszą książkę o znaczącym wiele tytule „Nikt nie jest zbyt mały, aby móc coś zmienić” (oryg. No One is Too Small to Make a Difference). Za nią ruszyła na ulice młodzież całego świata prosząc o dbałość i szacunek dla Ziemi, i dla nich, którzy pozostaną na niej przecież po nas...

By przetrwać i rozwijać cywilizację Człowieka na Ziemi, potrzebujemy odważnych, zdolnych młodych ludzi. Polska w dziedzinie innowacyjności niestety nie jest na najlepszej pozycji w żadnym rankingu, a wprowadzane reformy edukacji obawiam się, że cofają nas w mroki historii. Czego potrzeba byśmy rzeczywiście byli krajem innowacyjnym, gdzie powstają fantastyczne, ważne wynalazki i produkowane są pożądane przez cały świat produkty High Tech?

Przyglądając się tym co mądrzej gospodarują wydaje się, że odpowiedź jest prosta: wolności i radości przyzwolenia na błąd i szanse poszukiwania po raz kolejny właściwej ścieżki do rozwiązania. Ze strachu można wymyślić niewidoczny dla radarów samolot, kuloodporny samochód, komputer szyfrujący czy telefon schowany w guziku ale samolot dla każdego, bym mógł odwiedzić dowolną część świata, powszechnie dostępny samochód z wozem na kwiatek lub komputer osobisty czy smartfon co ma każdy w kieszeni - nie, bo one powstają z zaufania i radości współlistnienia, dzielenia się z innymi ludźmi.

Czasem patrzymy w niebo, ale zawsze na człowieka. Tyle samo wysiłku i wiedzy potrzeba, by wysłać łazika na Marsa, co na tworzenie sztucznego serca, sztucznej nogi czy robota, który bezpiecznie operuje.

Dlaczego o tym piszę na wstępie książki poświęconej medycynie? Bo jestem przekonany, że musimy dziś bardziej wychowywać niż kształcić, więcej pokazywać własnym doświadczeniem niż sprawdzać pamięć i posłuszeństwo wobec starych paradygmatów i książek. Lekarz nie leczy (tylko) pacjenta. Lekarz zawsze pochylając się nad pacjentem leczy kawałek świata.

Patrzmy na pacjenta z taką uwagą jak filozofowie starożytni czy bliższy nam Leonardo da Vinci: na człowieka, który był dla niego niezbędnym, naturalnym elementem naszego świata. Współzależnym, nieosobnym. Dla Leonardo da Vinci (artyści - innowatora, który dużo pisał ale nie wydał żadnej książki, dużo malował ale ukończył tylko kilka obrazów, projektował maszyny wojskowe ale stosował je jedynie w teatrze) tworzenie np. rozwiązań robotowych było konsekwencją pasji poznawania człowieka, odpowiedzi na pytania: jak człowiek się porusza, jak ptak fruwa (studując i analizując anatomię, fizjologię, zachowania). Szukajmy przyczyn, zasad, praw, czyli wiedzy, rozwijajmy rozumienie a nie tylko inteligencję (właściwa reakcja na informacje sensoryczne).

„Bo człowiek do życia potrzebuje dostępu do trzech źródeł: energii, informacji i wolności. W pierwszym przetwarzana jest materia, w drugim dobra intelektualne (od religii przez naukę i kulturę do edukacji) w ostatnim dobra społeczne (nasze relacje z innymi ludźmi). Dzięki nim jesteśmy bezpieczni, możemy się rozwijać, poddajemy się uczuciom. Nowe technologie, innowacje powinny sprzyjać łatwiejszemu dostępowi i wykorzystaniu tych źródeł. .. bo powstają aby pomnażać wolność człowieka.” [5] Lecząc chorego, przywracając do życia i odczuwania radości człowieka, dajemy „wolność pominiętym”.

Na zakończenie zwróćmy uwagę, że Polska to jednak nadal dobre miejsce inkubacji i rozwoju innowacji medycznych. Mamy ciągle jeszcze dobre szkoły wyższe i znakomitych absolwentów - zarówno nauk inżynierskich jak i medycznych. Mamy innowacyjnych lekarzy gotowych na nowe wyzwania

pracujących w świetnych klinikach państwowych i prywatnych. Mamy też licznych pacjentów wymagających leczenia na właściwym poziomie; diagnostyki, terapii i rehabilitacji. Nie wspominając o 38 mln obywateli wymagających profilaktyki.

Powstała książka zaskakująco - jak na wiek jej twórców - dojrzała, inspirująca, zarówno tych przyszłych jak i obecnych, inżynierów oraz lekarzy. Książki poświęcone innowacjom starzeją się najprędzej. Już teraz bowiem ktoś dopisuje kolejne rozdziały postępów medycyny. Spieszmy się zatem czytać to dzieło i zabierzmy się do roboty. Kolejni pacjenci czekają na pomoc, nowe wyzwania, jeszcze nienazwane, pojawiają się gdzieś daleko czy blisko. By gdzieś też pojawiły się na te wyzwania odpowiedzi trzeba pielęgnować ciekawość i uważność, czułość i odwagę. Trzeba rozwijać i chronić dobre idee, szacunek dla pionierów, wiedzy i nauki ... i być gotowy na zmian tworzenie.

„Każda książka napisana przez człowieka wychodzi poza niego i jest od niego większa” [1] to zdanie Olgi Tokarczuk, której książki prawdę tę najlepiej dowodzą, wydało mi się najbardziej odpowiednie na koniec.

Polska 30 sierpnia 2020

**dr hab. n. med. Zbigniew Nawrat, prof. IPS**

Dyrektor kreatywny w Fundacji Rozwoju Kardiochirurgii im. Prof. Zbigniewa Religi,  
adiunkt w Katedrze Biofizyki Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
prezydent Międzynarodowego Stowarzyszenia Robotyki Medycznej,  
redaktor Medical Robotics Reports

## BIBLIOGRAFIA

1. Olga Tokarczuk Podróż ludzi księgi. Jej debiutancka książka wydana po 30 latach przez Wydawnictwo Literackie.
2. Poradnik Chirurgiczny savoir-vivre dostępny w Internecie na stronie: [https://mnocon.github.io/poradnik-chirurgiczny/rozdzial\\_2.html?fbclid=I-wAR22jVC\\_rCii1e9rcXmnp7Up2F5fVh6pjyxrVzT5riM\\_WHQVG4EL1R-r8Vrg](https://mnocon.github.io/poradnik-chirurgiczny/rozdzial_2.html?fbclid=I-wAR22jVC_rCii1e9rcXmnp7Up2F5fVh6pjyxrVzT5riM_WHQVG4EL1R-r8Vrg).
3. Wywiad prof. Philip Zimbardo „Education changed my life” zrealizowany przez ToInspire, dostępny na [www.waytoinspire.com](http://www.waytoinspire.com).
4. Zawratu. Rok dobrego człowieka. Album koncepcyjny Zbigniewa Nawrata zrealizowany razem z byłymi jego studentami medycyny dostępny m.in. na Spotify i You Tube .
5. Zbigniew Nawrat. Innowacje - próba manifestu. Postępy technologii medycznych. Advances in biomedical technology. Red Zbigniew Nawrat. M-Studio. Zabrze 2007.

# WSTĘP

Informatyzacja, wzrost nakładów na ochronę zdrowia i naukę, a także nieustanna potrzeba podnoszenia jakości diagnostyki, leczenia i terapii chorych spowodowały niespotykany wcześniej rozwój innowacyjnych technologii w wielu gałęziach medycyny.

Monografia pt. Innowacje w medycynie - przegląd wybranych technologii XXI w. prezentuje analizy i badania autorów reprezentujących różne koła naukowe Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (m.in. Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religii, Katedra i Zakład Biofizyki, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii w Katowicach, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurochirurgii w Katowicach, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Oddziale Klinicznym Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Okulistyki w Katowicach, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Histologii i Patologii Komórki w Zabrze, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurologii w Katowicach, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Psychiatrii i Psychoterapii w Katowicach)

Monografia zawiera 14 rozdziałów i stanowi szerokie forum dyskusyjne na temat różnych innowacyjnych rozwiązań dotyczących rozlicznych zagadnień z zakresu medycyny. Pracę rozpoczyna szczegółowe omówienie zastosowań biotechnologii w tworzeniu zaawansowanych i innowacyjnych terapii: kardiologicznej - pluripotencjalne komórki macierzyste, onkologicznej - CAR-T, neurologicznej - przeciwciała w leczeniu migreny. Kolejny rozdział poświęcony jest postępom w leczeniu jaskry. Dalej autorzy opisują innowacje w zakresie diagnostyki i leczenia wybranych chorób neurologicznych. Ósmy rozdział poświęcony jest odkryciom dotyczącym neurocysticerkozy. W kolejnym rozdziale opisane zostały postępy w zakresie chirurgii plastycznej piersi. Kolejny rozdział opisuje innowacje w zakresie chirurgii przepuklin opon mózgowo-rdzeniowych. Książkę kończą obszerne rozdziały dotyczące postępow w radiologii, a w szczególności zastosowania sztucznej inteligencji jako narzędzie wspomagające decyzję czy rozszerzenia klasycznych technik ultrasonograficznych o elastografię czy obrazowanie trójwymiarowe.



Książka przeznaczona jest dla lekarzy, studentów kierunków medycznych, naukowców oraz wszystkich osób zainteresowanych omawianą tematyką.

Dziękując wszystkim, którzy przyczynili się do powstania monografii, życzymy czytelnikom interesującej lektury, mając jednocześnie nadzieję, iż wzbogaci ona wiedzę na temat zagadnień w niej poruszanych.

**Jakub Kufel**  
**Piotr Lewandowski**

# PLURIPOTENCJALNE KOMÓRKI MACIERZyste W KARDIOLOGII - ZASTOSOWANIA I PERSPEKTYWY

Piotr Lewandowski<sup>1,2,\*</sup>

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Histologii i Patologii Komórki w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

2. Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religii przy Katedrze Biofizyki w Zabrzu, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

## **Abstrakt:**

Odkrycie pluripotencjalnych komórek macierzystych jest jednym z największych osiągnięć nauki. Należące do nich embrionalne komórki macierzyste i indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste pozwoliły na rozwój badań translacyjnych oraz medycyny regeneracyjnej w obszarze kardiologii. Uzyskiwane za ich pomocą kardiomyocyty umożliwiają ocenę kardiotoksyczności leków, modelowanie patomechanizmów chorób, a także nowoczesną terapię niewydolności serca. Przeprowadzone doświadczenia w warunkach *in vitro* i modelach zwierzęcych wskazują na ich możliwe zastosowania kliniczne w przyszłości.

**Słowa kluczowe:** pluripotencjalne, komórki, macierzyste, kardiologia

## **Abstract:**

Discovery of pluripotent stem cells is one of the biggest achievements of science. Belonging to them embryonal stem cells and induced pluripotent stem cells gave an opportunity for development of translational research and regenerative medicine in cardiology. Cardiomyocytes obtained using them make cardiotoxicity assessment, disease modeling and modern therapy of cardiac failure possible. Experiments *in vitro* and on animal models show possible clinical applications of pluripotent stem cells in future.

**Keywords:** pluripotent, stem, cells, cardiology

---

\* Adres korespondencyjny: lewandop@icloud.com

## WSTĘP

Serce jest jednym z najważniejszych narządów ludzkiego ciała, a jego nieprzerwana praca jest niezbędna dla utrzymania człowieka przy życiu. Jednocześnie, mimo wielkiej wagi tego narządu, nie posiada on wydajnej możliwości regeneracji najcenniejszych komórek – miocytów, które wraz z wiekiem i chorobami (choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie, wady serca) są bezpowrotnie tracone [1]. Skutkuje to dominacją chorób układu sercowo-naczyniowego w statystykach zgonów w Polsce [2] i na świecie [3]. Kluczowe dla dalszego rozwoju kardiologii będzie opracowanie nowoczesnych metod terapeutycznych i badawczych, które pozwolą lepiej zrozumieć i leczyć choroby układu krążenia.

Komórkami macierzystymi nazywamy komórki niezróżnicowane lub niezróżnicowane całkowicie, zdolne do nielimitowanych podziałów (lub trwających przynajmniej do końca życia organizmu), których komórki potomne pozostają komórkami macierzystymi lub ulegają różnicowaniu [4]. Podstawowym kryterium klasyfikacji komórek macierzystych jest ich potencja, czyli zdolność do różnicowania – wyróżniamy komórki [5]:

- totipotencjalne – zdolne do różnicowania do wszystkich komórek organizmu (włącznie z komórkami błon płodowych); jedynymi komórkami totipotencjalnymi jest komórka jajowa wraz z pierwszymi komórkami potomnymi
- pluripotencjalne – zdolne do różnicowania do komórek wszystkich listów zarodkowych; np. zarodkowe komórki macierzyste
- multipotencjalne – zdolne do różnicowania w określoną grupę komórek; np. hematopoetyczne komórki macierzyste szpiku (zdolne do różnicowania do komórek krwi)
- oligopotencjalne – zdolne do różnicowania do kilku określonych grup komórek; np. limfoidalne komórki macierzyste
- unipotencjalne – zdolne do różnicowania do jednej określonej grupy komórek; np. mięśniowe komórki progenitorowe

Opracowanie technik izolacji i hodowli pluripotencjalnych mysich zarodkowych komórek macierzystych (Evans, Kaufman, 1981) [6], a także nagrodzone Nagrodą Nobla odkrycie technik reprogramowania komórek somatycznych i uzyskiwania indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (Takahashi, Yamanaka, 2006) [7] dało nowe nadzieje na zastosowanie komórek macierzystych w nauce i terapii, a w szczególności w medycynie regeneracyjnej i spersonalizowanej.

## EMBRIONALNE KOMÓRKI MACIERZyste

Pierwszymi zastosowanymi w badaniach naukowych komórkami macierzystymi były embrionalne komórki macierzyste (ESCs). ESCs są pluripotentnymi komórkami macierzystymi uzyskiwanymi poprzez izolację komórek wewnętrznej masy zapłodnionego embrionu w stadium blastocysty. Metoda ta pierwotnie stosowana dla komórek mysich [6], pozwala także uzyskiwać ludzkie komórki macierzyste [8]. Otrzymane komórki daje się utrzymać w warunkach hodowli komórkowej w stanie niezróżnicowanym [8, 9], a także, odpowiednio manipulując warunkami, różnicować. W dużym zagęszczeniu zaczynają spontanicznie różnicować dając w warunkach *in vitro* ciała embrionalne, czyli struktury zbudowane w procesie różnicowania zbliżonym do zachodzącego na wczesnym etapie rozwoju zarodkowego [10], a po wprowadzeniu do organizmu pozbawionego odporności zwierzęcia guzy – potworniki [8, 11].

### Różnicowanie embrionalnych komórek macierzystych

Doświadczenia prowadzone na różnicujących się liniach ESCs doprowadziły do odkrycia mechanizmów odpowiadających za różnicowanie się z pluripotentnych komórek mezodermy, dalej sercowych komórek progenitorowych i w końcu kardiomiocytów (kardiogeneza). Otrzymane w ten sposób komórki wykazują ekspresję genów typowych dla kardiomiocytów serca, generują rytmiczne potencjały czynnościowe, a także wykazują rytmiczne skurcze miofibrili. Na poziomie molekularnym wykazano, że w trakcie kardiogenezy dochodzi do spadku ekspresji genów odpowiedzialnych za pluripotentność (m.in. telomerazy odwrotnej transkryptazy (TERT) oraz Oct3/4), natomiast wzrasta ekspresja pierw genów typowych dla mezodermy (Brachyury, czynnik transkrypcyjny T-box), dalej wczesnych markerów sercowych (Nkx2.5, MEF2C, Tbx5), a w końcu genów typowych dla kardiomiocytów (łańcuch ciężki miozyny  $\alpha$ , łańcuch sercowej miozyny  $\beta$ , przedsionkowy czynnik natriuretyczny) [11]. Wykazano jednocześnie krytyczną rolę szlaków sygnalizacji Wnt i  $\beta$ -katenina/GSK w indukcji kardiogenezy [11, 12].

Na tej podstawie opracowano techniki uzyskiwania ludzkich kardiomiocytów. Pierwotną techniką różnicowania ESCs w stronę miocytów serca było tworzenie ciałek embrionalnych zawierających kardiomiocyty [11, 13, 14], kolejne doświadczenia doprowadziły do opracowania technik wykorzystujących chemiczną modyfikację szlaków sygnalizacji komórkowej pozwalających na

znaczące zwiększenie czystości uzyskiwanych komórek [9, 11, 15]. Opracowano również techniki różnicowania ESCs do kardiomiocytów poprzez iniekcję czynników transkrypcyjnych z wykorzystaniem bakterii [16].

### **Zastosowanie embrionalnych komórek macierzystych**

Z wykorzystaniem otrzymanych z ESCs kardiomiocytów podjęto próby wykorzystania w medycynie regeneracyjnej. W pierwszych doświadczeniach wykazano, że podane szczurowi mysie kardiomiocyty w obszar indukowanego zawału serca są w stanie przyjąć się oraz poprawić pozawałową wydajność serca [17]. Udowodniono, że wszczepione do szczurzego i świńskiego serca ludzkie kardiomiocyty uzyskane z ESCs mogą się przyjąć i elektromechanicznie zintegrować z komórkami biorcy [18]. Kolejne doświadczenia na modelu szczurzym wykazały, że podane ludzkie kardiomiocyty do obszaru blizny pozawałowej serca mogą ulec integracji i poprawić frakcję wyrzutową [9]. Dalsze prace na modelach zwierzęcych potwierdziły możliwość przeszczepów [19, 20] oraz pozawałowej regeneracji serca z wykorzystaniem otrzymanych *in vitro* kardiomiocytów [21]. Doświadczenia przedkliniczne wykazały, że podawane w ten sposób kardiomiocyty mogą indukować arytmie; wskazano także potencjalne problemy związane z ryzykiem odrzucenia oraz problemem niedostatecznej waskularyzacji miejsca podania [11]. Przeprowadzona na 68-letnim pacjencie próba kliniczna wszczepienia uzyskanych z ESCs sercowych komórek progenitorowych w fibrynowym skafoldzie na obszar blizny zawałowej wskazuje na poprawę wydolności serca w okresie 3 miesięcy od interwencji. Jednocześnie u pacjenta nie stwierdzono występowania arytmii ani nietypowych zmian morfologicznych serca w obrazie ultrasonograficznym spowodowanych interwencją, natomiast zaobserwowano pojawienie się przeciwnał przeciwko wszczepionym komórkom [22, 23]. Z uwagi na brak próby kontrolnej, a także brak randomizacji nie można jednoznacznie stwierdzić, że poprawa jest skutkiem zastosowanej terapii. Poza medycyną regeneracyjną ESCs i uzyskane z nich kardiomiocyty pozwalają również na badanie molekularnych mechanizmów rozwoju serca [24] oraz patomechanizmów chorób kardiologicznych. [25]

Połączenie ESCs ze stosowanymi obecnie metodami modyfikacji genetycznej pozwala tworzyć unikatowe modele komórkowe chorób genetycznych; ich różnicowanie do kardiomiocytów pozwala odwzorować procesy zachodzące w trakcie rozwoju serca przy danej jednostce chorobowej [26]. Na rynku dostępne są także linie komórek ESCs ze znanymi, konkretnymi mutacjami genetycznymi, a także linie przeznaczone do użytku klinicznego [23].

### **Problemy etyczne związane ze stosowaniem ludzkich embrionalnych komórek macierzystych**

Pozyskiwanie ludzkich ESCs budzi kontrowersje, gdyż pierwotna metoda prowadzi do zniszczenia embrionu [27, 28]. Opracowane metody pozyskiwania ludzkich ESCs bez uszkodzania embrionu nie gwarantują, że nie zostanie on uszkodzony [11, 29]. Embrion jako zapłodniona komórka jajowa uważany jest przez część środowisk za żywego człowieka, a jego zniszczenie porównywane z zabójstwem. Ponadto sam proces pobrania blastocysty stwarza poważne ryzyko dla zdrowia dawczyni [27]. Powyższe wątpliwości etyczne spowodowały, że obecnie zastosowania ESCs są znacznie ograniczone, a stosuje się do nich niemal wyłącznie wyizolowane otrzymane dawniej i bankowane linie ESCs. Warto zwrócić uwagę, że przeprowadzone z wykorzystaniem ESCs doświadczenia stanowią cenne źródło wiedzy wpływające na rozwój medycyny [28].

### **INDUKOWANE PLURIPOTENCJALNE KOMÓRKI MACIERZYSTE**

Opracowana w 2006 roku technika reprogramowania komórek poprzez wprowadzenie zaledwie 4 genów czynników transkrypcyjnych do mysich fibroblastów i uzyskiwania indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (iPSC) [30] spowodowała przełom w badaniach nad komórkami macierzystymi. Już rok później udowodniono, że tą samą techniką możliwe jest reprogramowanie ludzkich fibroblastów [31]. Od tej pory pozyskiwanie pluripotencjalnych komórek macierzystych niemal identycznych z ESCs było proste i pozbawione dylematów moralnych [32].

### **Otrzymywanie indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych**

Pierwotna technika reprogramowania komórek macierzystych polega na wprowadzeniu genów 4 czynników transkrypcyjnych – Oct3/4, Klf4, c-Myc oraz Sox2 do fibroblastów mysich z wykorzystaniem wektorów retrowirusowych [30, 33]. Tą samą technikę z powodzeniem zastosowano dla ludzkich fibroblastów, jednak wydajność różnicowania była mniejsza, co spowodowane było brakiem specyficznych receptorów ułatwiających wejście wirusa do komórki. Udowodniono, że tak otrzymane ludzkie iPSC mogą formować ciała embrionalne, być różnicowane do kardiomiocytów, a także tworzyć

potworniaki *in vivo* [31]. Równocześnie inny zespół otrzymał ludzkie iPSC z fibroblastów wykorzystując inny zestaw czynników transkrypcyjnych – Oct4, Sox2, NANOG oraz Lin2 wykorzystując wektory lentiwirusowe [34]. Mimo początkowych wątpliwości co do konieczności stosowania czynnika transkrypcyjnego c-Myc [35, 36] wykazano, że jedynie stosowane razem cztery pierwotnie stosowane czynniki transkrypcyjne (Oct3/4, Klf4, c-Myc, Sox2) pozwalają na uzyskanie wysokiej jakości iPSC [37]. Warto zwrócić uwagę, że wykorzystane w procesie retrowirusy (w tym lentiwirusy) trwale modyfikują genom komórek wprowadzając geny będące *de facto* onkogenami [32, 36, 38].

Odkrycie technologii otrzymywania iPSC spowodowało gwałtowny rozwój badań nad komórkami macierzystymi. Szybko udowodniono, że iPSC można otrzymać z większości komórek organizmu, w tym keratynocytów z cebulki włosa [39], a także nabłonka dróg moczowych izolowanego z moczu [40]; komórki te mimo łatwości uzyskiwania nie pozwalały osiągać wysokich wydajności reprogramowania. Przełomowym było natomiast reprogramowanie jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (PBMC), czyli limfocytów i monocytów. PBMC są izolowane z krwi przez co możliwe jest ich aseptyczne pobranie w prosty i mało inwazyjny sposób od każdego pacjenta [41, 42]. Dodatkowo PBMC dają się łatwo namnażać w warunkach hodowli komórkowej, a także wydajnie ulegają reprogramowaniu [43].

Uwagę badaczy przykuła także sama metoda wprowadzania czynników transkrypcyjnych do komórki. Próbowano zwiększyć wydajność procesu, a także uniknąć stałej integracji z genomem reprogramowanej komórki. Podejmowano próby i opracowano możliwość reprogramowania komórek z użyciem wektorów adenowirusowych, transpozonów, mRNA, miRNA, plazmidów, a także polegające na wprowadzaniu do hodowli wcześniej syntezowanych czynników transkrypcyjnych. Metody te niestety cechowały się niską wydajnością, wysokimi kosztami lub trudnościami technicznymi. Przełomem okazała się technika wykorzystująca Sendai wirusy. Są to RNA wirusy, nie zawierające odwrotnej transkryptazy i nie integrujące się z genomem reprogramowanej komórki [38, 44]. Ze względu na posiadanie silnych promotorów pozwalają na uzyskiwanie wysokiej ekspresji przenoszonych genów, a tym samym na osiągnięcie wysokiej wydajności reprogramowania [44]. Ze względu na liczne zalety metoda z użyciem Sendai wirusów z czasem stała się jedną z dominujących metod reprogramowania komórek do iPSC.

Przeprowadzone badania, a także duże zainteresowanie iPSC spowodowały ich popularyzację, a także komercjalizację zestawów pozwalających na reprogramowanie. Obecnie dostępne są na rynku zestawy pozwalające

otrzymywanie iPSC z fibroblastów, a także PBMC w sposób szybki, prosty i co najważniejsze skuteczny. Dostępne na rynku są także certyfikowane zestawy do pracy w laboratoriach stosujących Dobrą Praktykę Wytwarzania (GMP) pozwalające na wykorzystanie otrzymanych w ten sposób iPSC do zastosowań klinicznych [45].

### **Różnicowanie indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych do kardiomiocytów**

Ze względu na podobieństwo iPSC do ESCs możliwe było zastosowanie tych samych metod umożliwiające różnicowanie do kardiomiocytów. Dalsze doświadczenia pozwoliły opracować udoskonalone techniki zapewniające wyższą wydajność i powtarzalność, lepiej poznano także sam mechanizm różnicowania. Potwierdzono, że szlaki związane z czynnikami wzrostu Wnt, czynnikiem morfogenicznym kości (BMP), czynnikiem wzrostu fibroblastów (FGF) oraz Nodal/Aktywina pozwalają na różnicowanie komórek mezodermalnych na etapie gastrulacji [46-48]. Wykazano, że kluczowa w różnicowaniu iPSC do kardiomiocytów jest aktywacja w pierwszych dniach szlaku Wnt poprzez czynnik morfogeniczny kości 4 (BMP4) lub syntetyczne agonisty np. CHIR99021, prowadząca do różnicowania w kierunku mezodermalnym komórek, a następnie inhibicja tegoż szlaku co prowadzi do różnicowania w kierunku kardiomiocytów; część autorów w protokołach poza modyfikacją szlaku Wnt wykorzystuje czynniki wzrostu oraz inne związki wpływające na metabolizm komórki [46,49,50]. Spośród wielu protokołów ciężko jednoznacznie wskazać najlepszy, charakteryzują się one różnymi czystościami komórek, jednorodnością komórek, typem (mogą powstawać kardiomiocyty przedsionkowe, komorowe, bódźcoprzewodzące oraz węzłowe), rodzajem hodowli (dwu - lub trójwymiarowa), a także różnym poziomem złożoności [46].

Jednocześnie w trakcie prowadzenia doświadczeń wykazano, że otrzymane kardiomiocyty wykazują właściwości zbliżone do kardiomiocytów płodu – posiadają niezorganizowane miofibryle [46, 48,51-53], różnią się ekspresją białek [46, 48, 51-53], a także posiadają wyższy potencjał spoczynkowy (od -20 do -60 mV w porównaniu do -80 - -90 mV u komórek dojrzałych) [46, 48, 52] oraz pozyskują znaczną część energii w procesach beztlenowych [38, 46, 48, 51-53]. Wykazano także, że podczas dłuższej hodowli (trwającej nawet do roku) kardiomiocyty dojrzewają [52,53]. Ponadto możliwe jest stosowanie podczas hodowli technik przyspieszających dojrzewanie np. stymulacji elektrycznej [51-53], działania siłami rozciągającymi na komórki [49, 51-53, 54],



modyfikacji podłoża lub hodowlą z innymi komórkami [51-53], a także manipulacją genetyczną lub metaboliczną [51-53, 55].

Opracowanie i obecnie stosowane protokoły różnicowania odchodzą od stosowania odczynników pochodzenia zwierzęcego zastępując je prostymi związkami organicznymi, podejmuje się także próby wykorzystywania miRNA. Coraz więcej protokołów zaleca ponadto dodatkowe oczyszczanie kardiomiocytów poprzez selekcję metaboliczną (zastąpienie glukozy przez mleczan w trakcie hodowli, który powoduje śmierć komórek innych niż miocyty) [56], techniki rozdziału z wykorzystaniem gradientów gęstości [48], a także zaawansowane techniki rozdziału komórek wykorzystujące sortery komórkowe [57].

### **Zastosowanie kardiomiocytów otrzymanych z indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych w medycynie regeneracyjnej**

Podobieństwo kardiomiocytów uzyskiwanych z iPSC do kardiomiocytów z ESC pozwoliło na udane zastosowanie ich w analogicznych terapiach, mających na celu przywróceniu funkcji serca uszkodzonego wskutek zawału niedokrwiennego [38]. Przeprowadzone na modelach zwierzęcych doświadczenia z podawaniem kardiomiocytów z iPSC w obszar blizny pozawałowej potwierdziły ich zdolność do poprawy funkcji uszkodzonego mięśnia sercowego [58-64]. Jednocześnie doświadczenia na naczelnych wskazały na możliwość indukowania arytmii po podaniu [64, 65].

Duże zainteresowanie technologią regeneracji serca z wykorzystaniem kardiomiocytów uzyskiwanych z iPSC spowodowały powstanie również głosów krytyki związanych z potencjalnymi barierami proponowanej terapii wśród których wymienia się brak dojrzałości podawanych kardiomiocytów, duża różnorodność podawanych komórek z jednoczesną trudnością z uzyskaniem powtarzalności w ich otrzymaniu, możliwość tworzenia guzów potworników, a w szczególności trudności z utrzymaniem wystarczającej przeżywalności podanych komórek z uwagi na słabe ukrwienie blizny pozawałowej [66].

Analizując obecne trendy można zauważyć dążenie do pokonania omawianych barier m.in. przez tworzenie mikrokropki zawierających kardiomiocyty mogące być stosowane w procesach biodrukowania [67], rozwój wykonanych z hydrożeli i innych biomateriałów waskularyzowanych skaffoldów zawierających kardiomiocyty [68, 69], także z wykorzystaniem techniki biodruku 3D [70-72] i wzbogacaniem podłoża o czynniki angiogenezy [73]. Dąży się także

do opracowania standardów pozwalających otrzymywać komórki w standardzie GMP, niezbędnych do szerszego zastosowania terapii komórkowych [74].

Najnowsze doniesienia wskazują, że w Chinach dwoje pacjentów przeszło eksperymentalną terapię z wykorzystaniem kardiomiocytów uzyskanych z iPSC, jednak jej szczegóły i efekty leczenia mają zostać opublikowane dopiero w kolejnych miesiącach [75].

### **Zastosowanie kardiomiocytów otrzymanych z indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych w badaniach translacyjnych**

Potencjał kardiomiocytów uzyskiwanych z iPSC dostrzec możemy także w zakresie badań translacyjnych, szczególnie z zakresie badań kardiotoxyczności oraz patomechanizmów chorób.

Kardiotoxyczność leków jest narastającym problemem powodującym wycofywanie wielu preparatów z rynku, zmiany dawkowania, a także wydawanie dodatkowych ostrzeżeń do ich stosowania [46, 49, 56, 76, 77]. Dostępne modele zwierzęce, a także wyniki badań klinicznych często nie pozwalają przewidzieć wszystkich skutków działania leku na serce [38, 47, 56, 76, 78, 79]. Kardiomiocyty uzyskiwane z iPSC mogą pozwolić modelować wieloczynnikowe działanie leków na serce uwzględniając wpływ na m.in. proteomikę [76,80], metabolizm, [76, 81] a także elektrofizjologię kardiomiocytów [38,56, 80-86], z zastosowaniem różnych stężeń leków i kardiomiocytów o różnym genotypie (w tym zawierających mutację odpowiedzialne za konkretne jednostki chorobowe) [38, 46,49,51,87]. Możliwe jest także modelowanie wpływu leku na własne kardiomiocyty pacjenta umożliwiając personalizowanie terapii [38,46,47,49,51,88,89]. Dodatkowo możliwe jest korygowanie mutacji lub manipulowanie genetyczne komórkami z wykorzystaniem np. techniki CRISPR/Cas9 [90,91]. Szczególną uwagę zwraca się obecnie na minimalizację kosztów i automatyzację procesu [49,56,86,92-94], a także tworzenie tzw. serca na chipie, czyli hodowli komórek w specjalnie zaprojektowanych mikroukładach umożliwiających wykonywanie doświadczeń w wysoce powtarzalnych warunkach [46, 92, 95-99], czy wykorzystaniu technik druku 3D w tworzeniu przestrzennych hodowli komórkowych [100].

Niestety rozwiązania te nie są pozbawione ograniczeń, których na chwilę obecną nie udało się pokonać. W badaniach wykorzystujących kardiomiocyty uzyskiwane z iPSC w celu oceny działania inotropowego oraz proarytmicznego leków wykazano występowanie wyników fałszywych względem doświadczeń klinicznych, co więcej wyniki te były rozbieżne u różnych naukowców [82],

co może świadczyć o trudnościach z utrzymaniem powtarzalności procesu. Kolejne publikacje wykazują jednak, że możliwe jest tworzenie protokołów wykorzystujących modele matematyczne pozwalających oceniać kardiotoxycyżność leków z wykorzystaniem kardiomiocytów z iPSC [79, 85]. Pomimo trudności duża liczba powstających w temacie publikacji dowodzi wskazuje, że technika ta jest doskonała i najprawdopodobniej zostanie w przyszłości szeroko wykorzystywana w badaniach leków [101].

Ocena toksycyżności leków to jednak nie jedyne zastosowanie kardiomiocytów uzyskiwanych z iPSC – są one także potężnym narzędziem w badaniu molekularnych podstaw procesów chorobowych. Jak wspomniano wcześniej, posiadamy możliwość uzyskiwania ich od praktycznie każdego pacjenta, mamy możliwość ich modyfikowania genetycznie oraz możemy przeprowadzić niemal nieograniczoną liczbę różnych doświadczeń. Przydatność iPSC w badaniach patomechanizmów chorób dowodzą setki publikacji opisujące m.in. badanie mechanizmów powstawania wrodzonych wad serca [34, 92], kardiomiopatii [103-105].

## DYSKUSJA

Przedstawione w pracy argumenty bezspornie dowodzą wielkiego znaczenia odkrycia komórek macierzystych dla rozwoju medycyny, w tym także kardiologii.

Embrionalne komórki macierzyste pozwoliły dokonać przełomowych odkryć w zakresie rozwoju zarodkowego, patomechanizmów chorób czy medycynie regeneracyjnej. Problemy etyczne związane z ich uzyskiwaniem musiały jednak spowodować ograniczenie wykonywanych z ich użyciem badań na rzecz iPSC.

Indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste pozwoliły na szerokie stosowanie pluripotencjalnych komórek w badaniach naukowych. Ich wykorzystanie niewątpliwie przyczyniło się do gwałtownego rozwoju wielu badań translacyjnych, w tym wykorzystania ich w medycynie spersonalizowanej, a także w medycynie regeneracyjnej. Uzyskiwane za ich pomocą kardiomiocyty są jednymi z najlepszych dostępnych modeli *in vitro* do modelowania komórek serca. Warto pamiętać, że problemy związane z ich niedorozwojem względem kardiomiocytów dorosłego człowieka, trudność z uzyskaniem powtarzalnych i jednolitych hodowli komórkowych czy brak możliwości idealnego odtworzenia struktury tkanki będą wymagać jeszcze wielu doświadczeń. Pokonanie tych barier daje jednak szansę na wierne odtworzenia w laboratorium

warunków panujących w sercu.

Doświadczenia z wykorzystaniem kardiomiocytów w leczeniu pozawałowej niewydolności serca na modelach zwierzęcych pozwalają pozytywnie patrzeć w przyszłość względem wykorzystania ich w praktyce klinicznej, jednak zanim to nastąpi konieczne będzie rozwiązanie wielu barier bez których ciężko zagwarantować bezpieczeństwo pacjentowi i powodzenie leczenia. Przeprowadzane obecnie w Chinach testy na ludziach z pewnością pozwolą udoskonalić omawianą terapię.

Bez zwątpienia w kolejnych latach będzie następował dalszy dynamiczny wzrost liczby przeprowadzonych badań z wykorzystaniem komórek macierzystych w obszarze kardiologii.

## REFERENCJE

1. Laflamme MA, Murry CE. Heart regeneration. *Nature*. 2011;473(7347):326-335. doi:10.1038/nature10147.
2. Strzelecki Z, Szymborski J, et al. Zachorowania i umieralność na choroby krążenia a sytuacja demograficzna Polski. Warszawa, Polska: Zakład Wydawnictw Statystycznych; 2015.
3. World Health Organisation. Global Health Observatory Data. Top 10 causes of death. [https://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/causes\\_death/top\\_10/en/](https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/). Dostęp Czerwiec 29, 2020.
4. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Stem cells and tissue renewal. In: *Molecular Biology of the Cell*. (Wilson J, Hunt T, eds.). Garland Science; 2017:1217-1262. doi:10.1201/9781315735368.
5. Bindu A H, B S. Potency of Various Types of Stem Cells and their Transplantation. *Journal of Stem Cell Research & Therapy*. 2011;1(3). doi:10.4172/2157-7633.1000115.
6. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotent cells from mouse embryos. *Nature*. 1981;292(5819):154-156. doi:10.1038/292154a0.

7. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell*. 2006;126(4):663-676. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024.
8. Thomson JA. Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts. *Science*. 1998;282(5391):1145-1147. doi:10.1126/science.282.5391.1145.
9. Laffamme MA, Chen KY, Naumova AV, et al. Cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells in pro-survival factors enhance function of infarcted rat hearts. *Nature Biotechnology*. 2007;25(9):1015-1024. doi:10.1038/nbt1327.
10. Martello G, Smith A. The Nature of Embryonic Stem Cells. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2014;30(1):647-675. doi:10.1146/annurev-cellbio-100913-013116.
11. Zhu W-Z, Hauch KD, Xu C, Laffamme MA. Human embryonic stem cells and cardiac repair. *Transplantation Reviews*. 2009;23(1):53-68. doi:10.1016/j.trre.2008.05.005.
12. Kodo K, Yamagishi H. A Decade of Advances in the Molecular Embryology and Genetics Underlying Congenital Heart Defects. *Circulation Journal*. 2011;75(10):2296-2304. doi:10.1253/circj.11-0636.
13. Kehat I, Kenyagin-Karsenti D, Snir M, et al. Human embryonic stem cells can differentiate into myocytes with structural and functional properties of cardiomyocytes. *Journal of Clinical Investigation*. 2001;108(3):407-414. doi:10.1172/jci200112131.
14. Xu C, Police S, Rao N, Carpenter MK. Characterization and Enrichment of Cardiomyocytes Derived From Human Embryonic Stem Cells. *Circulation Research*. 2002;91(6):501-508. doi:10.1161/01.res.0000035254.80718.91.
15. Wong SS, Bernstein HS. Cardiac regeneration using human embryonic stem cells: producing cells for future therapy. *Regenerative Medicine*. 2010;5(5):763-775. doi:10.2217/rme.10.52.
16. Bai F, Ho Lim C, Jia J, et al. Directed Differentiation of Embryonic Stem Cells Into Cardiomyocytes by Bacterial Injection of Defined Transcription Factors. *Scientific Reports*. 2015;5(1). doi:10.1038/srep15014.

17. Min J-Y, Yang Y, Converso KL, et al. Transplantation of embryonic stem cells improves cardiac function in postinfarcted rats. *Journal of Applied Physiology*. 2002;92(1):288-296. doi:10.1152/jappl.2002.92.1.288.
18. Kehat I, Khimovich L, Caspi O, et al. Electromechanical integration of cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells. *Nature Biotechnology*. 2004;22(10):1282-1289. doi:10.1038/nbt1014.
19. Laffamme MA, Gold J, Xu C, et al. Formation Human Myocardium in the Rat Heart from Human Embryonic Stem Cells. *The American Journal of Pathology*. 2005;167(3):663-671. doi:10.1016/s0002-9440(10)62041-x.
20. Xue T, Cho HC, Akar FG, et al. Functional Integration of Electrically Active Cardiac Derivatives From Genetically Engineered Human Embryonic Stem Cells With Quiescent Recipient Ventricular Cardiomyocytes. *Circulation*. 2005;111(1):11-20. doi:10.1161/01.cir.0000151313.18547.a2.
21. Vallée J-P, Hauwel M, Lepetit-Coiffé M, et al. Embryonic Stem Cell-Based Cardiopatches Improve Cardiac Function in Infarcted Rats. *STEM CELLS Translational Medicine*. 2012;1(3):248-260. doi:10.5966/sctm.2011-0028.
22. Menasché P, Vanneaux V, Hagege A, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors for severe heart failure treatment: first clinical case report: Figure 1. *European Heart Journal*. 2015;36(30):2011-2017. doi:10.1093/eurheartj/ehv189.
23. Ilic D, Ogilvie C. Concise Review: Human Embryonic Stem Cells-What Have We Done? What Are We Doing? Where Are We Going? *STEM CELLS*. 2016;35(1):17-25. doi:10.1002/stem.2450.
24. Liang R, Liu Y. Tcf7l1 directly regulates cardiomyocyte differentiation in embryonic stem cells. *Stem Cell Research & Therapy*. 2018;9(1). doi:10.1186/s13287-018-1015-x.
25. Deisl C, Fine M, Moe OW, Hilgemann DW. Hypertrophy of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes supported by positive feedback between Ca<sup>2+</sup> and diacylglycerol signals. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. 2019;471(8):1143-1157. doi:10.1007/s00424-019-02293-0.
26. Cai H, Li B, Bai A, et al. Establishing a new human hypertrophic cardiomyopathy-specific model using human embryonic stem cells. *Experimental Cell Research*. 2020;387(1):111736. doi:10.1016/j.yexcr.2019.111736.

27. Lo B, Parham L. Ethical Issues in Stem Cell Research. *Endocrine Reviews*. 2009;30(3):204-213. doi:10.1210/er.2008-0031.
28. Wert G d. Human embryonic stem cells: research, ethics and policy. *Human Reproduction*. 2003;18(4):672-682. doi:10.1093/humrep/deg143.
29. Chung Y, Klimanskaya I, Becker S, et al. Human Embryonic Stem Cell Lines Generated without Embryo Destruction. *Cell Stem Cell*. 2008;2(2):113-117. doi:10.1016/j.stem.2007.12.013.
30. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell*. 2006;126(4):663-676. doi:10.1016/j.cell.2006.07.024.
31. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell*. 2007;131(5):861-872. doi:10.1016/j.cell.2007.11.019.
32. Raab S, Klingenstein M, Liebau S, Linta L. A Comparative View on Human Somatic Cell Sources for iPSC Generation. *Stem Cells International*. 2014;2014:1-12. doi:10.1155/2014/768391.
33. Takahashi K, Okita K, Nakagawa M, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from fibroblast cultures. *Nature Protocols*. 2007;2(12):3081-3089. doi:10.1038/nprot.2007.418.
34. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells. *Science*. 2007;318(5858):1917-1920. doi:10.1126/science.1151526.
35. Aoi T, Yae K, Nakagawa M, et al. Generation of Pluripotent Stem Cells from Adult Mouse Liver and Stomach Cells. *Science*. 2008;321(5889):699-702. doi:10.1126/science.1154884.
36. Liu SV. iPS Cells: A More Critical Review. *Stem Cells and Development*. 2008;17(3):391-398. doi:10.1089/scd.2008.0062.
37. Araki R, Hoki Y, Uda M, et al. Crucial Role of c-Myc in the Generation of Induced Pluripotent Stem Cells. *STEM CELLS*. 2011:N/A-N/A. doi:10.1002/stem.685.
38. Yoshida Y, Yamanaka S. Induced Pluripotent Stem Cells 10 Years Later. *Circ Res*. 2017;120(12):1958-1968. doi:10.1161/circresaha.117.311080.

39. Aasen T, Raya A, Barrero MJ, et al. Efficient and rapid generation of induced pluripotent stem cells from human keratinocytes. *Nature Biotechnology*. 2008;26(11):1276-1284. doi:10.1038/nbt.1503.
40. Zhou, T., Benda, C., Dunzinger, S., Huang, Y., Ho, J. C., Yang, J., Wang, Y., Zhang, Y., Zhuang, Q., Li, Y., Bao, X., Tse, H.-F., Grillari, J., Grillari-Voglauer, R., Pei, D., & Esteban, M. A. (2012). Generation of human induced pluripotent stem cells from urine samples. *Nature Protocols*, 7(12), 2080–2089. <https://doi.org/10.1038/nprot.2012.115>.
41. Giorgetti A, Montserrat N, Aasen T, et al. Generation of Induced Pluripotent Stem Cells from Human Cord Blood Using OCT4 and SOX2. *Cell Stem Cell*. 2009;5(4):353-357. doi:10.1016/j.stem.2009.09.008.
42. Trokovic R, Weltner J, Nishimura K, et al. Advanced Feeder-Free Generation of Induced Pluripotent Stem Cells Directly From Blood Cells. *STEM CELLS Translational Medicine*. 2014;3(12):1402-1409. doi:10.5966/sctm.2014-0113.
43. Giorgetti A, Montserrat N, Aasen T, et al. Generation of Induced Pluripotent Stem Cells from Human Cord Blood Using OCT4 and SOX2. *Cell Stem Cell*. 2009;5(4):353-357. doi:10.1016/j.stem.2009.09.008.
44. FUSAKI N, BAN H, NISHIYAMA A, SAEKI K, HASEGAWA M. Efficient induction of transgene-free human pluripotent stem cells using a vector based on Sendai virus, an RNA virus that does not integrate into the host genome. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*. 2009;85(8):348-362. doi:10.2183/pjab.85.348.
45. CytoTune-iPS Sendai Reprogramming. Thermo Fisher Scientific. <https://www.thermofisher.com/pl/en/home/life-science/stem-cell-research/induced-pluripotent-stem-cells/sendai-virus-reprogramming.html>. Dostęp 01.08.2020..
46. Di Baldassarre A, Cimetta E, Bollini S, Gaggi G, Ghinassi B. Human-Induced Pluripotent Stem Cell Technology and Cardiomyocyte Generation: Progress and Clinical Applications. *Cells*. 2018;7(6):48. doi:10.3390/cells7060048.
47. Mummery CL. Perspectives on the Use of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes in Biomedical Research. *Stem Cell Reports*. 2018;11(6):1306-1311. doi:10.1016/j.stemcr.2018.11.011.



48. Mummery CL, Zhang J, Ng ES, Elliott DA, Elefanty AG, Kamp TJ. Differentiation of Human Embryonic Stem Cells and Induced Pluripotent Stem Cells to Cardiomyocytes. *Circ Res*. 2012;111(3):344-358. doi:10.1161/circresaha.110.227512.
49. Magdy T, Schuldt AJT, Wu JC, Bernstein D, Burridge PW. Human Induced Pluripotent Stem Cell (hiPSC)-Derived Cells to Assess Drug Cardiotoxicity: Opportunities and Problems. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2018;58(1):83-103. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010617-053110.
50. Burridge PW, Matsa E, Shukla P, et al. Chemically defined generation of human cardiomyocytes. *Nat Methods*. 2014;11(8):855-860. doi:10.1038/nmeth.2999.
51. Tu C, Chao BS, Wu JC. Strategies for Improving the Maturity of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *Circ Res*. 2018;123(5):512-514. doi:10.1161/circresaha.118.313472.
52. Tan SH, Ye L. Maturation of Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes: a Critical Step for Drug Development and Cell Therapy. *J of Cardiovasc Trans Res*. 2018;11(5):375-392. doi:10.1007/s12265-018-9801-5.
53. Jiang Y, Park P, Hong S-M, Ban K. Maturation of Cardiomyocytes Derived from Human Pluripotent Stem Cells: Current Strategies and Limitations. *Molecules and Cells*. 2018;41(7):613-621. doi:10.14348/MOLCELLS.2018.0143.
54. Li J, Zhang L, Yu L, et al. Circulating re-entrant waves promote maturation of hiPSC-derived cardiomyocytes in self-organized tissue ring. *Commun Biol*. 2020;3(1). doi:10.1038/s42003-020-0853-0.
55. Feyen DAM, McKeithan WL, Bruyneel AAN, et al. Metabolic Maturation Media Improve Physiological Function of Human iPSC-Derived Cardiomyocytes. *Cell Reports*. 2020;32(3):107925. doi:10.1016/j.celrep.2020.107925.
56. Sharma A, McKeithan WL, Serrano R, et al. Use of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes to assess drug cardiotoxicity. *Nat Protoc*. 2018;13(12):3018-3041. doi:10.1038/s41596-018-0076-8.
57. Ban K, Bae S, Yoon Y. Current Strategies and Challenges for Purification of Cardiomyocytes Derived from Human Pluripotent Stem Cells. *Theranostics*. 2017;7(7):2067-2077. doi:10.7150/thno.19427.

58. Guan X, Xu W, Zhang H, et al. Transplantation of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes improves myocardial function and reverses ventricular remodeling in infarcted rat hearts. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1). doi:10.1186/s13287-020-01602-0.
59. Lancaster JJ, Sanchez P, Repetti GG, et al. Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocyte Patch in Rats With Heart Failure. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2019;108(4):1169-1177. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.03.099.
60. Yeung E, Fukunishi T, Bai Y, et al. Cardiac regeneration using human-induced pluripotent stem cell-derived biomaterial-free 3D-bioprinted cardiac patch in vivo. *J Tissue Eng Regen Med.* 2019;13(11):2031-2039. doi:10.1002/term.2954.
61. Gao L, Gregorich ZR, Zhu W, et al. Large Cardiac Muscle Patches Engineered From Human Induced-Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiac Cells Improve Recovery From Myocardial Infarction in Swine. *Circulation.* 2018;137(16):1712-1730. doi:10.1161/circulationaha.117.030785.
62. Ishigami M, Masumoto H, Ikuno T, et al. Human iPS cell-derived cardiac tissue sheets for functional restoration of infarcted porcine hearts. Rajasingh J, ed. *PLoS ONE.* 2018;13(8):e0201650. doi:10.1371/journal.pone.0201650.
63. Mattapally S, Zhu W, Fast VG, et al. Spheroids of cardiomyocytes derived from human-induced pluripotent stem cells improve recovery from myocardial injury in mice. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2018;315(2):H327-H339. doi:10.1152/ajpheart.00688.2017.
64. Kishino Y, Fujita J, Tohyama S, et al. Toward the realization of cardiac regenerative medicine using pluripotent stem cells. *Inflamm Regen.* 2020;40(1). doi:10.1186/s41232-019-0110-4.
65. Liu Y-W, Chen B, Yang X, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes restore function in infarcted hearts of non-human primates. *Nat Biotechnol.* 2018;36(7):597-605. doi:10.1038/nbt.4162.
66. Liew LC, Ho BX, Soh B-S. Mending a broken heart: current strategies and limitations of cell-based therapy. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1). doi:10.1186/s13287-020-01648-0.

67. Gal I, Edri R, Noor N, et al. Injectable Cardiac Cell Microdroplets for Tissue Regeneration. *Small*. 2020;16(8):1904806. doi:10.1002/smll.201904806.
68. Myu Mai Ja KP, Lim KP, Chen A, et al. Construction of a vascularized hydrogel for cardiac tissue formation in a porcine model. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018;12(4):e2029-e2038. doi:10.1002/term.2634.
69. Komae H, Ono M, Shimizu T. Cell Sheet-Based Vascularized Myocardial Tissue Fabrication. *Eur Surg Res*. 2018;59(3-4):276-285. doi:10.1159/000492416.
70. Noor N, Shapira A, Edri R, Gal I, Wertheim L, Dvir T. 3D Printing of Personalized Thick and Perfusable Cardiac Patches and Hearts. *Adv Sci*. Published online April 15, 2019:1900344. doi:10.1002/advs.201900344.
71. Arai K, Murata D, Verissimo AR, et al. Fabrication of scaffold-free tubular cardiac constructs using a Bio-3D printer. Matusaki M, ed. *PLoS ONE*. 2018;13(12):e0209162. doi:10.1371/journal.pone.0209162.
72. Maiullari F, Costantini M, Milan M, et al. A multi-cellular 3D bioprinting approach for vascularized heart tissue engineering based on HU-VECs and iPSC-derived cardiomyocytes. *Sci Rep*. 2018;8(1). doi:10.1038/s41598-018-31848-x.
73. Munarin F, Kant RJ, Rupert CE, Khoo A, Coulombe KLK. Engineered human myocardium with local release of angiogenic proteins improves vascularization and cardiac function in injured rat hearts. *Biomaterials*. 2020;251:120033. doi:10.1016/j.biomaterials.2020.120033.
74. Shafa M, Walsh T, Panchalingam KM, et al. Long-Term Stability and Differentiation Potential of Cryopreserved cGMP-Compliant Human Induced Pluripotent Stem Cells. *IJMS*. 2019;21(1):108. doi:10.3390/ijms21010108.
75. Mallapaty S. Revealed: two men in China were first to receive pioneering stem-cell treatment for heart disease. *Nature*. 2020;581(7808):249-250. doi:10.1038/d41586-020-01285-w.
76. Rana P, Anson B, Engle S, Will Y. Characterization of Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes: Bioenergetics and Utilization in Safety Screening. *Toxicological Sciences*. 2012;130(1):117-131. doi:10.1093/toxsci/kfs233.

77. Dykens JA, Will Y. The significance of mitochondrial toxicity testing in drug development. *Drug Discovery Today*. 2007;12(17-18):777-785. doi:10.1016/j.drudis.2007.07.013.
78. Lawrence CL, Pollard CE, Hammond TG, Valentin J-P. In vitro models of proarrhythmia. *British Journal of Pharmacology*. 2008;154(7):1516-1522. doi:10.1038/bjp.2008.195.
79. Sharma A, Burridge PW, McKeithan WL, et al. High-throughput screening of tyrosine kinase inhibitor cardiotoxicity with human induced pluripotent stem cells. *Sci Transl Med*. 2017;9(377):eaaf2584. doi:10.1126/scitranslmed.aaf2584.
80. Nozaki Y, Honda Y, Watanabe H, et al. CSAHi study-2: Validation of multi-electrode array systems (MEA60/2100) for prediction of drug-induced proarrhythmia using human iPS cell-derived cardiomyocytes: Assessment of reference compounds and comparison with non-clinical studies and clinical information. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2017;88:238-251. doi:10.1016/j.yrtph.2017.06.006.
81. Yang L, Feng X, Li Y, Zhang S, Ying Y. Therapeutic efficacy of catalpol against apoptosis in cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells. *AMB Expr*. 2020;10(1). doi:10.1186/s13568-020-00986-9
82. Nguyen N, Nguyen W, Nguyenton B, et al. Adult Human Primary Cardiomyocyte-Based Model for the Simultaneous Prediction of Drug-Induced Inotropic and Pro-arrhythmia Risk. *Frontiers in Physiology*. 2017;8. doi:10.3389/fphys.2017.01073.
83. Qu Y, Vargas HM. Proarrhythmia Risk Assessment in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes Using the Maestro MEA Platform. *Toxicological Sciences*. 2015;147(1):286-295. doi:10.1093/toxsci/kfv128.
84. Blinova K, Stohlman J, Vicente J, et al. Comprehensive Translational Assessment of Human-Induced Pluripotent Stem Cell Derived Cardiomyocytes for Evaluating Drug-Induced Arrhythmias. *Toxicological Sciences*. 2016;155(1):234-247. doi:10.1093/toxsci/kfw200.
85. Ando H, Yoshinaga T, Yamamoto W, et al. A new paradigm for drug-induced torsadogenic risk assessment using human iPS cell-derived cardiomyocytes. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2017;84:111-127. doi:10.1016/j.vascn.2016.12.003.

86. da Rocha AM, Creech J, Thonn E, Mironov S, Herron TJ. Detection of Drug-Induced Torsades de Pointes Arrhythmia Mechanisms Using hiP-SC-CM Syncytial Monolayers in a High-Throughput Screening Voltage Sensitive Dye Assay. *Toxicological Sciences*. 2019;173(2):402-415. doi:10.1093/toxsci/kfz235.
87. Kuramoto Y, Naito AT, Tojo H, et al. Generation of Fabry cardiomyopathy model for drug screening using induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from a female Fabry patient. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2018;121:256-265. doi:10.1016/j.yjmcc.2018.07.246.
88. Pang L. Toxicity testing in the era of induced pluripotent stem cells: A perspective regarding the use of patient-specific induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes for cardiac safety evaluation. *Current Opinion in Toxicology*. 2020;23-24:50-55. doi:10.1016/j.cotox.2020.04.001.
89. Lyra-Leite DM, Burridge PW. Pluripotent Stem Cell Modeling of Anticancer Therapy-Induced Cardiotoxicity. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(8). doi:10.1007/s11886-020-01325-x.
90. Long C, Li H, Tiburcy M, et al. Correction of diverse muscular dystrophy mutations in human engineered heart muscle by single-site genome editing. *Sci Adv*. 2018;4(1):eaap9004. doi:10.1126/sciadv.aap9004.
91. Ben Jehuda R, Shemer Y, Binah O. Genome Editing in Induced Pluripotent Stem Cells using CRISPR/Cas9. *Stem Cell Rev and Rep*. 2018;14(3):323-336. doi:10.1007/s12015-018-9811-3.
92. Yoshida S, Sumomozawa K, Nagamine K, Nishizawa M. Hydrogel-based sealed microchamber arrays for rapid medium exchange and drug testing of cell spheroids. *Biomed Microdevices*. 2020;22(3). doi:10.1007/s10544-020-00505-4.
93. Cao L, der Meer AD van, Verbeek FJ, Passier R. Automated image analysis system for studying cardiotoxicity in human pluripotent stem cell-Derived cardiomyocytes. *BMC Bioinformatics*. 2020;21(1). doi:10.1186/s12859-020-3466-1.
94. Miklas JW, Salick MR, Kim D-H. High-Throughput Contractility Assay for Human Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *Circ Res*. 2019;124(8):1146-1148. doi:10.1161/circresaha.119.314844.

95. Athanasiadis M, Afanasenkau D, Derks W, et al. Printed elastic membranes for multimodal pacing and recording of human stem-cell-derived cardiomyocytes. *npj Flex Electron*. 2020;4(1). doi:10.1038/s41528-020-0075-z.
96. Mehrotra S, Melo BAG, Hirano M, et al. Nonmulberry Silk Based Ink for Fabricating Mechanically Robust Cardiac Patches and Endothelialized Myocardium-on-a-Chip Application. *Adv Funct Mater*. 2020;30(12):1907436. doi:10.1002/adfm.201907436.
97. Mastikhina O, Moon B-U, Williams K, et al. Human cardiac fibrosis-on-a-chip model recapitulates disease hallmarks and can serve as a platform for drug testing. *Biomaterials*. 2020;233:119741. doi:10.1016/j.biomaterials.2019.119741.
98. Kitsara M, Kontziampasis D, Agbulut O, Chen Y. Heart on a chip: Micro-nanofabrication and microfluidics steering the future of cardiac tissue engineering. *Microelectronic Engineering*. 2019;203-204:44-62. doi:10.1016/j.mee.2018.11.001.
99. Geraili A, Jafari P, Hassani MS, et al. Controlling Differentiation of Stem Cells for Developing Personalized Organ-on-Chip Platforms. *Adv Healthcare Mater*. 2017;7(2):1700426. doi:10.1002/adhm.201700426.
100. Arai K, Murata D, Takao S, et al. Drug response analysis for scaffold-free cardiac constructs fabricated using bio-3D printer. *Sci Rep*. 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-65681-y.
101. Yang L, Feng X, Li Y, Zhang S, Ying Y. Therapeutic efficacy of catalpol against apoptosis in cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells. *AMB Expr*. 2020;10(1). doi:10.1186/s13568-020-00986-9.
102. Grunert M, Appelt S, Schönhals S, et al. Induced pluripotent stem cells of patients with Tetralogy of Fallot reveal transcriptional alterations in cardiomyocyte differentiation. *Sci Rep*. 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-67872-z.
103. Brodehl A, Ebbinghaus H, Deutsch M-A, et al. Human Induced Pluripotent Stem-Cell-Derived Cardiomyocytes as Models for Genetic Cardiomyopathies. *IJMS*. 2019;20(18):4381. doi:10.3390/ijms20184381.
104. Filippo Buono M, von Boehmer L, Strang J, P. Hoerstrup S, Y. Emmer M, Nugraha B. Human Cardiac Organoids for Modeling Genetic Cardiomyopathy. *Cells*. 2020;9(7):1733. doi:10.3390/cells9071733.

105. Sewanan LR, Campbell SG. Modelling sarcomeric cardiomyopathies with human cardiomyocytes derived from induced pluripotent stem cells. *J Physiol.* 2019;598(14):2909-2922. doi:10.1113/jp276753.

# PRZECIWCIAŁA ANTY-CGRP - REWOLUCJA W LECZENIU MIGRENY

Weronika Urbaś<sup>1\*</sup>, Anna Grażyńska<sup>1</sup>, Joanna Siuda<sup>2</sup>

1. Studenckie Koło Naukowe, Katedra Neurologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach,  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

2. Katedra Neurologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach,  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,

## **Abstrakt:**

Migrena to choroba przewlekła, która charakteryzuje się występowaniem napadowych bólów głowy z towarzyszącymi objawami autonomicznymi. Szacuje się, że dotyka ona nawet 12% światowej populacji. W leczeniu stosuje się wiele różnych preparatów, które jednak nie są specyficzne, a ich efektywność i bezpieczeństwo nadal pozostawiają wiele do życzenia. Z tego względu konieczne jest poszukiwanie nowych metod leczenia. Wiele badań nad patogenezą migreny wskazuje, że kluczową rolę w jej powstawaniu odgrywa układ trójdzielno-naczyniowy oraz szereg uwalnianych peptydów, między innymi peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene-related peptide, CGRP). Odkrycie tej teorii dało podstawy do opracowania nowych leków przeciwmigrenowych, działających przeciwko CGRP i jego receptorom. W ostatnich latach ukazały się wyniki badań oceniających profilaktyczne działanie kilku przeciwciał monoklonalnych: erenumabu, fremanezumabu, galcanezumabu i eptinezumabu. Ich wprowadzenie na rynek jest swoistego rodzaju przełomem w leczeniu migreny.

**Słowa kluczowe:** migrena, CGRP, przeciwciała monoklonalne

## **Abstract:**

Migraine is a chronic disease characterized by paroxysmal headaches with autonomic disorders. It is estimated that it concerns even 12% of world population. When it comes to the treatment, many medications are used, although they are not specific and their effectiveness and

---

\* Adres korespondencyjny: [veronika.urbas@op.pl](mailto:veronika.urbas@op.pl).



safety leave much to be desired. For this reason, it is necessary to search for new methods of treatment. A lot of research on migraine's pathogenesis show that crucial part in its generation lies with trigemino-vascular system and group of peptides, such as calcitonin gene-related peptide (CGRP). The discovery of this theory leads to the new antimigraine medicines acting against CGRP and its receptors. In the last few years, results of the clinical trials assessing prophylactic effect of a few monoclonal antibodies: erenumab, framenezumab, galcanezumab and eptinezumab, have been published. Their introduction to the market is a true breakthrough in current treatment of migraine.

**Keywords:** migraine, CGRP, monoclonal antibodies

## WSTĘP

Migrena jest złożonym zaburzeniem neurologicznym, które charakteryzuje się nawracającymi napadami pulsującego bólu głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu, często ze współistniejącymi objawami autonomicznymi. Według danych szacunkowych dotyka nawet 15%-18% populacji światowej, z czego prawie trzy czwarte stanowią kobiety. W Polsce cierpi na nią blisko 3,7 mln osób [1, 2]. Ze względu na jej największe rozpowszechnienie w okresie aktywności zawodowej, znajduje się ona w czołówce chorób o największym negatywnym oddziaływaniu na życie chorych [2].

Typowy ból migrenowy pojawia się nagle i trwa od 4 do 72 godzin. Towarzyszące mu objawy autonomiczne to między innymi nudności, wymioty, nadwrażliwość na światło, hałas i zapachy. U ponad połowy chorych przed wystąpieniem ataku pojawiają się ogniskowe objawy neurologiczne, które trwają do 60 minut. Taki typ migreny określa się jako migrenę z aurą. Najczęstszą postacią aury są zaburzenia wzrokowe (plamy światła, zygzakowate linie lub szare zacienienia pola widzenia), ale może ona przebiegać również pod postacią jednostronnych zaburzeń czucia, zaburzeń mowy lub niedowładów połowicznych. Napady migreny mogą być wywoływane przez czynniki, które różnią się osobniczo i mogą obejmować niektóre pokarmy, glutaminian sodu, czynniki środowiskowe (stres, zapachy, zmiany pogody, jasne światło lub specyficzne dźwięki, odstawienie alkoholu lub kofeiny) czy też wahania hormonalne (migrena występująca podczas menstruacji) [3].

Migrena epizodyczna charakteryzuje się rzadkimi napadami bólu głowy, może jednak przejść w migrenę przewlekłą, którą definiujemy jako bóle głowy występujące przez co najmniej 15 dni w miesiącu w ciągu kolejnych 3 miesięcy, spełniające kryteria migrenowego bólu głowy przez co najmniej 8 dni

w miesiącu [4]. Ta postać migreny występuje rzadziej niż migrena epizodyczna – dotyka około 2% populacji [1]. W odróżnieniu od migreny epizodycznej, w której terapia skupia się na leczeniu doraźnym napadów bólu głowy, w tej postaci migreny na pierwszy plan wysuwa się leczenie profilaktyczne. Za skuteczne uznaje się leczenie, które zmniejsza ilość napadów o 50% w ciągu 3 miesięcy [5]. Migrena przewlekła stanowi ogromne wyzwanie dla klinicystów ze względu na duży wpływ na indywidualne i społeczne życie chorych, wysokie wskaźniki wykorzystywania zasobów zdrowotnych oraz współwystępowanie innych chorób somatycznych i psychiatrycznych [6]. Badania wykazały, że ponad 50% osób z migreną przewlekłą opuściło co najmniej 5 dni pracy w okresie 3 miesięcy, a 24% w przypadku migreny epizodycznej [7]. Prawie co trzecia osoba z migreną przewlekłą spełnia również kryteria diagnostyczne rozpoznania depresji [8].

Zaledwie 13% chorych z migreną epizodyczną i tylko nieco ponad 30% chorych z migreną przewlekłą przyznało, że stosuje profilaktyczne leki przeciwmigrenowe, pomimo tego, że powinny być przyjmowane praktycznie przez każdego chorego z przewlekłymi objawami [7]. Leczenie profilaktyczne migreny jest więc nadal rzadko stosowane, a częste, ale uleczalne bóle głowy pozostają niezdiagnozowane i niedostatecznie leczone. Co więcej, nadal istnieje spora grupa chorych, u których efekty leczenia nie są zadowalające nawet pomimo stosowania najwyższych możliwych dawek leków. Z tego powodu konieczne jest poszukiwanie nowych metod leczenia oraz profilaktyki migreny.

## PATOGENEZA MIGRENY

Etiopatogeneza migreny nadal pozostaje nieznana. Dotychczasowe badania pozwalają sądzić, że migrena jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, w której dochodzi do wzmożonej reaktywności naczynioruchowej, u której podłoża leżą napadowe zmiany w OUN. Przyjmuje się, że za rozwój napadu migreny odpowiadają trzy układy – nerw trójdzielny i jego jądra w pniu mózgu, ośrodki w korze mózgu oraz układ krążenia.

Zakłada się, że główną rolę odgrywa zjawisko rozprzestrzeniającej się depresji korowej (ang. cortical spreading depression, CSD), które wywołuje aktywację układu trójdzielno-autonomicznego. Stymulacja nerwu lub jądra trójdzielnego prowadzi do uwolnienia poza łożysko naczyniowe licznych neuropeptydów, takich jak substancja P (SP), wazoaktywny peptyd jelitowy (ang. vasoactive intestinal peptide, VIP) oraz peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene-related peptide, CGRP) [4]. Ich uwolnienie skutkuje

rozszerzeniem łożyska naczyniowego i zwiększeniem przepływu mózgowego, co może prowadzić do wystąpienia napadu migreny. Choć wykazano, że samo rozszerzenie naczyń krwionośnych nie jest warunkiem niezbędnym do pojawienia się napadu, to rola neuropeptydów w patogenezie migreny wydaje się kluczowa [9].

### **Rola CGRP w patogenezie migreny**

Liczne badania pokazały, że spośród wyżej wymienionych peptydów największą rolę w rozwoju napadu migreny odgrywa CGRP. CGRP jest neuropeptydem składającym się z 37 aminokwasów, który występuje w dwóch izoformach: alfa i beta. Izoforma alfa występuje w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, natomiast izoforma beta – głównie w zakończeniach nerwowych w obrębie jelit. Znane są dwa typy receptorów dla CGRP. Pierwszy z nich to CLR (ang. C-type lectin receptors), drugi – RAMP (ang. receptor activity-modifying protein), który jest receptorem dodatkowym i posiada trzy podtypy: 1,2 i 3 [10].

Powszechnie uważa się, że CGRP to jeden z najsilniejszych znanych peptydów rozszerzających naczynia [11]. Włókna zawierające ten peptyd znajdują się zarówno w zwoju, nerwie, jak i jądrze nerwu trójdzielnego. Do jego uwolnienia z zakończeń nerwowych dochodzi głównie podczas reakcji zapalnych. Udowodniono, że jego dożylny wstrzyknięcie prowadzi do wystąpienia napadu migreny bez aury, co dało teoretyczne podstawy do opracowania nowych leków przeciwmigrenowych [12].

### **DOTYCHCZASOWE TERAPIE**

Leczenie migreny można podzielić na dwa etapy. Pierwszym etapem jest doraźne leczenie samego napadu migreny. Do przerywania ataku bólu wykorzystuje się proste leki przeciwbólowe i niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ), które w zaleceniach terapeutycznych widnieją jako leki pierwszego wyboru u większości chorych. W kolejnych etapach leczenia stosuje się tryptany, złożone leki przeciwbólowe oraz dihydroergotaminę (klasa zaleceń A) [13].

Od wielu lat najpopularniejszymi lekami stosowanymi w zwalczaniu napadów migreny są paracetamol i kwas acetylosalicylowy (ang. acetyl salicylic acid, ASA). Po zażyciu 1000 mg paracetamolu zmniejszenie natężenia bólu po 2 godzinach od rozpoczęcia napadu odnotowuje ponad połowa pacjentów [14]. Wykazano również, że ASA w dawce 1000 mg ma skuteczność porównywalną

z 100 mg sumatryptanu [15]. ASA ma przewagę nad tryptanami nie tylko ze względów ekonomicznych, ale przede wszystkim dzięki niewielkiej ilości działań niepożądanych.

Tryptany to agonści receptorów serotoninowych, głównie 5-HT<sub>1B/1D</sub>. Leki te zwężają naczynia krwionośne w OUN, jednak nie w stopniu zaburzającym ukrwienie. Skutecznie zmniejszają ból oraz redukują objawy towarzyszące migrenie, takie jak nudności i wymioty. Obecnie uznaje się je za najskuteczniejsze leki w leczeniu ostrego napadu migreny u osób, u których ból osiąga średnie lub znaczne nasilenie [16].

Niestety przy stosowaniu wyłącznie leczenia doraźnego nie zawsze udaje się uzyskać całkowite ustąpienie dolegliwości, a napady mogą nawracać i występować bardzo często. Należy wtedy rozważyć terapię zapobiegawczą.

Beta-adrenolityki to grupa leków szeroko stosowana w kardiologii. Propranolol, metoprolol oraz timolol są uważane za leki bezpieczne i efektywne, a blisko 60 badań potwierdziło skuteczność propranololu w profilaktyce migreny [17, 18]. Znajdują szczególne zastosowanie wśród pacjentów cierpiących na migrenę z aurą oraz ze współistniejącą migreną i nadciśnieniem tętniczym. Powodować mogą niestety szereg działań niepożądanych w postaci zwiększenia masy ciała, senności, nietolerancji wysiłku, a niektóre badania wykazują związek między stosowaniem beta-adrenolityków a rozwinięciem cukrzycy typu 2 [19].

Zastosowanie w profilaktyce migreny znajdują również leki przeciwpadaczkowe: walproiniany i topiramet. Niestety stosowanie tych leków wiąże się z potencjalnymi poważnymi działaniami niepożądanymi, takimi jak zaburzenia koordynacji ruchowej, wzrost lub spadek masy ciała oraz zaburzenia pamięci. Obydwa leki należą również do kategorii D bezpieczeństwa stosowania w ciąży, dlatego ich zastosowanie jest znacznie ograniczone u kobiet w wieku reprodukcyjnym [20].

Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD), w tym amitryptylina, doksepina, nortryptylina i protryptylina także znajdują zastosowanie w profilaktyce migreny, jednak tylko amitryptylina ma udowodnioną skuteczność w 12 randomizowanych badaniach klinicznych. Ze względu na dużą częstość występowania działań niepożądanych TLPD klasyfikowane są jedynie jako prawdopodobnie skuteczne w leczeniu migreny [21, 17].

Pośród antagonistów kanału wapniowego najczęściej stosowanym lekiem w profilaktyce migreny jest werapamil, który według niektórych badań jest skuteczniejszy od propranololu [22]. Do najczęściej występujących działań niepożądanych werapamilu należą zaparcia, a przy dłuższym stosowaniu

większych dawek może dochodzić do zaburzeń przewodnictwa mięśnia sercowego, przez co wymaga ostrożnego dawkowania leku oraz monitorowania czynności serca [18].

## PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE ANTY-CGRP

Przełomem w profilaktyce i leczeniu napadów migreny stały się przeciwciała monoklonalne, skierowane przeciwko CGRP lub jego receptorom (CGRP-mAbs). Dzięki badaniom klinicznym wiadomo, że przerywają one napad migreny oraz zmniejszają częstość występowania napadów poprzez obniżenie stężenia CGRP lub blokowanie jego działania [23, 24]. Ich główną zaletą jest długi okres półtrwania i stosunkowo niewiele działań niepożądanych.

W ostatnich 2 latach ukazały się wyniki badań oceniających profilaktyczne działanie kilku przeciwciał monoklonalnych. Trzy z nich działają bezpośrednio na CGRP: galcanezumab (LY2951742), eptinezumab (ALD403) i fremanezumab (TEV-48215). Natomiast erenumab (AMG-334) jest skierowany przeciwko receptorowi dla CGRP [25].

### **Galcanezumab**

Galcanezumab to w pełni humanizowane przeciwciało monoklonalne anti-CGRP IgG4 (MAb) wiążące się z ligandem CGRP, w wyniku czego hamuje jego aktywność biologiczną bez blokowania receptora CGRP [26]. Skuteczność galcanezumabu w prewencji migreny badano w 3 randomizowanych, podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo badaniach fazy 3 u pacjentów z migreną epizodyczną (badania EVOLVE-1 i EVOLVE-2) oraz z migreną przewlekłą (badanie REGAIN) [27,28,29].

Zarówno badanie EVOLVE-1 jak i EVOLVE-2 charakteryzowały się podobnym przebiegiem. Badanie EVOLVE-1 przeprowadzono w 90 centrach naukowych w USA, Portoryko i Kanadzie, a EVOLVE-2 w USA, Europie, Argentynie, Korei Południowej, Tajwanie i Meksyku. W obydwu badaniach pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy placebo lub otrzymującej galcanezumab w dawce 120mg lub 240mg raz w miesiącu w iniekcji podskórnej przez 6 miesięcy, a następnie byli obserwowani przez kolejne 5 miesięcy od ostatniej iniekcji. Efekt terapeutyczny udało się osiągnąć już w 1 miesiącu leczenia galcanezumabem w postaci znacznego zmniejszenia średniej liczby dni migrenowych o 4,7 dni dla grupy otrzymującej 120 mg leku i 4,6 dni dla dawki 240 mg w porównaniu z placebo (2,8 dni) w EVOLVE-1 oraz o 4,3 dni

(120 mg) i 4,2 dni (240 mg) w porównaniu z placebo (2,3 dni) w EVOLVE-2. Zarówno w badaniu EVOLVE-1 jak i EVOLVE-2 nie występowały statystycznie istotne różnice w efekcie terapeutycznym pomiędzy dawką 120 mg, a 240 mg galcanezumabu [27,28]. Z kolei w badaniu REGAIN przeprowadzonym u dorosłych cierpiących z powodu migreny przewlekłej, podając raz w miesiącu dawki 120 mg lub 240 mg również udało się uzyskać znaczącą redukcję średniej liczby dni migrenowych (poprawa o -4,8 dni dla dawki 120 mg i -4,6 dni dla 240 mg w porównaniu z placebo, gdzie było to jedynie -2,7 dni) [30].

Do działań niepożądanych leku można zaliczyć reakcje miejscowe związane z iniekcją leku (ból w miejscu iniekcji, wyprysk, wysypka), jak i te ogólnoustrojowe w postaci infekcji górnych dróg oddechowych, bólu brzucha czy nudności i zawrotów głowy [23].

Leczenie galcanezumabem powinno rozpoczynać się od dawki nasycającej 240mg, podawanej w 2 kolejnych iniekcjach podskórnych po 120mg w udo, ramię lub pośladek. Następnie co miesiąc należy podawać dawki podtrzymujące po 120 mg [31]. Obecnie lek nie jest jeszcze dostępny w Polsce.

## **Eptinezumab**

Eptinezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do immunoglobulin G1, które w sposób selektywny i silny wiąże się z ludzkimi  $\alpha$ - i  $\beta$ -CGRP, zmniejszając w ten sposób ich rozpoznawanie przez receptory Fc $\gamma$ R i białka dopełniacza [32, 33, 34].

Liczne badania wskazują, że lek ten ma potencjał do znacznego zmniejszenia częstotliwości migreny przewlekłej. Dodick i wsp. w swoim badaniu wykazali, że eptinezumab w dawce 300 mg pozwolił na osiągnięcie 75% redukcji dni migrenowych w miesiącu w porównaniu do placebo w ciągu 3 miesięcy stosowania [34]. W badaniu PROMISE-1, w którym wzięło udział 835 pacjentów z migreną epizodyczną, w którym przez 12 tygodni podawano eptinezumab (300 mg, 100 mg lub 30 mg) oraz placebo, uzyskano we wszystkich grupach stosujących eptinezumabem redukcję epizodów migreny o  $\geq 50\%$  lub  $\geq 75\%$  w ciągu 1-12 tygodni niż w grupie placebo [35,36]. W badaniu PROMISE-2 badano skuteczność leku w przypadku pacjentów z migreną przewlekłą, gdzie wyniki podobne były to rezultatów w badaniu Dodicka – eptinezumab w dawce 100 mg i 300 mg znacząco ( $p \leq 0,0001$ ) zmniejszał liczbę dni migrenowych w miesiącu w porównaniu do placebo w ciągu 1-12 tygodni trwania badania [37].

Eptinezumab jest jedynym lekiem spośród przeciwciał anty-CGRP, który jest podawany dożylnie [33]. Obecnie lek nie jest jeszcze dostępny w Polsce.

### **Fremanezumab**

Fremanezumab to w pełni humanizowane przeciwciało monoklonalne (izotyp IgG 2Δa), które silnie i selektywnie wiąże się z obiema izoformami CGRP ( $\alpha$ - i  $\beta$ -CGRP). Wiążąc się z CGRP zapobiega jego wiązaniu się z receptorem. Dodatkowo w badaniach *in vitro* lek blokował wywołane poprzez CGRP rozszerzenie tętnic śródczaszkowych oraz tętnic brzusznych. Związek pomiędzy aktywnością farmakodynamiczną a mechanizmem działania *in vivo* framanezumabu nie jest jeszcze znany [38, 39].

Silberstein przeprowadził badanie, w którym wzięło udział 1130 chorych z migreną przewlekłą. Chorzy zostali podzieleni na 3 grupy, z których jedna przyjmowała 675mg na początku badania, a następnie po 225 mg w każdym kolejnym miesiącu, druga 675mg leku co kwartał, a trzecia grupa otrzymywała placebo. W punkcie końcowym badania uzyskano redukcję średniej liczby dni z bólem głowy o  $4,3 \pm 0,3$  dnia w grupie przyjmującej framanezumab co kwartał, o  $4,6 \pm 0,3$  dnia w grupie przyjmującej lek co miesiąc oraz jedynie  $2,5 \pm 0,3$  dnia w grupie placebo ( $p < 0,001$  dla obu porównań z placebo) [39]. Podobne badanie w 2018 roku zostało przeprowadzone przez Dodicka, gdzie udało się uzyskać zmniejszenie średniej liczby dni migrenowych o 47,7% w grupie, która otrzymywała framanezumab co miesiąc (różnica w porównaniu z placebo 19,8%;  $p < 0,001$ ) oraz redukcję o 44,4% w grupie otrzymującej pojedynczą dawkę raz na kwartał (różnica w porównaniu z placebo 16,5%;  $p < 0,001$ ) [40].

Pewnym ograniczeniem powyższych badań jest fakt wykluczenia z nich pacjentów, którzy wcześniej nie reagowali na dwa lub więcej leków zapobiegających migrenie, co jest częstą praktyką w większości konwencjonalnych badań nad lekami przeciwmigrenowymi. Wskutek tego nie istnieją wystarczające, oparte na dowodach wytyczne dotyczące leczenia tych chorych. W badaniu FOCUS, Ferrari ocenił skuteczność framanezumabu w zapobieganiu migrenie przewlekłej lub epizodycznej u 838 chorych, u których wcześniejsze terapie (do 4 leków) nie przyniosły pożądanego skutku. Chorym tak jak w poprzednich badaniach podawano framanezumab w dawce 225 mg co miesiąc, 675 mg raz na kwartał oraz placebo raz w miesiącu. Średnia liczba dni migrenowych zmniejszyła się o 34,9% w grupie, która otrzymywała framanezumab co kwartał i aż o 36,8% w grupie otrzymującej lek co miesiąc, z kolei w grupie placebo osiągnięto redukcję o jedynie 8,5% [41].

Zalecana dawka fremanezumabu wynosi 225 mg co miesiąc lub 675 mg raz na 3 miesiące. Obecnie lek jest już dostępny w Polsce.

## **Erenumab**

Erenumab jest rekombinowanym, ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2, które wiąże się z receptorem CGRP. Silnie i swoiście konkuruje z CGRP o wiązanie z receptorem oraz hamuje aktywność CGRP w receptorze. Jednocześnie nie wykazuje działania na inne receptory z rodziny kalcytoniny [42].

W badaniu przeprowadzonym w 2017 roku Goadsby i wsp. ocenili skuteczność erenumabu w grupie ponad 900 osób z migreną epizodyczną. Pacjenci zostali podzieleni na trzy grupy, z których jedna otrzymywała placebo, druga erenumab w dawce 70 mg i trzecia erenumab w dawce 140 mg, raz w miesiącu przez 6 miesięcy. Początkowo we wszystkich grupach liczba dni z bólami migrenowymi wynosiła 8,3 miesięcznie. Po zastosowaniu terapii zmniejszyła się o 3,2 w grupie 70mg erenumabu, o 3,7 w grupie 140mg erenumabu i o 1,8 w grupie placebo. Częstość występowania działań niepożądanych była podobna we wszystkich trzech grupach [43].

Natomiast Tepper i wsp. w 2017r. przeprowadzili badanie z erenumabem w populacji 667 osób cierpiących na migrenę przewlekłą. Uczestnicy badania otrzymywali placebo albo 70 lub 140mg erenumabu co 4 tygodnie. Po 12 tygodniach oceniono liczbę dni z migrenowym bólem głowy w ostatnich 4 tygodniach obserwacji w porównaniu z 4 tygodniami przed rozpoczęciem terapii. Zaobserwowano, że u pacjentów leczonych erenumabem doszło do redukcji liczby dni z migrenowym bólem głowy średnio o 6,6 dnia. W grupie placebo wartość ta wynosiła 4,2 dnia ( $p < 0,0001$ ). Oceniono również częstość występowania działań niepożądanych (ból w miejscu iniekcji, infekcje górnych dróg oddechowych, nudności), która jednak nie różniła się znacząco między grupami [44].

Erenumab w dawce 70mg podawanej podskórnie zmniejsza liczbę dni z migrenowymi bólami głowy u pacjentów z migreną epizodyczną średnio o 3-4 dni/miesiąc. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 140mg. Działania niepożądane zdarzają się rzadko, a najczęstsze z nich to reakcje w miejscu wstrzyknięcia [45]. W 2018 roku erenumab uzyskał pozytywną ocenę FDA i Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA). Jest zarejestrowany do leczenia profilaktycznego zarówno migreny epizodycznej, jak i przewlekłej [46] i jest dostępny w Polsce.



## BEZPIECZEŃSTWO I TOLERANCJA

Bezpieczeństwo przeciwciał anti-CGRP potwierdzają liczne badania naukowe. Już w 2013 roku Dodick i wsp. przeprowadzili badanie oceniające bezpieczeństwo stosowania eptinezumabu. W badaniu wzięło udział 163 pacjentów, z których 81 osób otrzymało lek w dawce 1000 mg w formie dożyłnej, a 82 osoby otrzymały placebo. Następnie przez 12 tygodni obserwowano pacjentów pod kątem wystąpienia działań niepożądanych. Odsetek działań niepożądanych nie różnił się znacząco pomiędzy dwoma grupami. Najczęściej były to infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje dróg moczowych, zmęczenie, bóle pleców, bóle stawów oraz nudności i wymioty. Większość objawów miała łagodny charakter [47].

W 2017 roku Monteith i wsp. ocenili bezpieczeństwo i tolerancję galcanezumabu na 63 zdrowych ochotnikach. Galcanezumab podawany podskórnie był dobrze tolerowany zarówno w pojedynczych dawkach (1,5,25,75,200,600mg) jak i przy powtarzalnej dawce 150mg podawanej raz w tygodniu, przez cztery tygodnie [48].

Przeprowadzone w 2018 roku badanie HALO wykazało, że długotrwałe (do 12 miesięcy) leczenie fremanezumabem jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez chorych. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należały reakcje związane z miejscem wkłucia – ból, wysypka oraz krwiaki [49].

Zarówno badanie PROMISE-1 jak i PROMISE-2 donoszą o przypadkach wytwarzania przeciwciał przeciwko eptinezumabowi, gdzie w przypadku PROMISE-1 21% pacjentów przyjmujących lek przez okres  $\leq 56$  miesięcy wytworzyło przeciwciała przeciwko eptinezumabowi, a 41% z nich były przeciwciałami neutralizującymi działanie leku. W przypadku PROMISE-2 18% pacjentów, którzy przyjmowali lek przez  $\leq 32$  tygodni wytworzyło przeciwciała przeciwko lekowi [36,37]. Badania są jednak ograniczone i nie dają możliwości wyciągnięcia ostatecznych wniosków dotyczących wpływu przeciwciał przeciwko eptinezumabowi na jego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania [50].

## PODSUMOWANIE

Leczenie i profilaktyka migreny nadal pozostają wielkim wyzwaniem. Skuteczność dostępnych na rynku leków jest niewystarczająca i wciąż istnieje spora grupa pacjentów, u których stosowane leczenie nie przynosi efektu. Dużym problemem staje się nadużywanie leków przeciwbólowych przez pacjentów, co prowadzi do lekooporności i występowania tak zwanych bólów głowy

z odbicia. Dlatego tak istotną rolę odgrywa leczenie profilaktyczne. Niestety, pacjenci rzadko się na nie decydują, co może wynikać z ich niedostatecznej wiedzy na temat migreny. Należy również pamiętać, że duża grupa chorych pozostaje niezdiagnozowana, bądź też nie leczy się pod nadzorem specjalisty.

Dokładniejsze poznanie patomechanizmu napadów migreny wydaje się kluczowe do dalszego rozwoju farmakoterapii. Odkrycie CGRP i jego roli w powstawaniu napadów migreny pozwoliło na stworzenie zupełnie nowej grupy leków, która może się okazać przełomem w dotychczasowym leczeniu migreny. Leki te nie tylko skutecznie zmniejszają średnią ilość dni z migreną, co potwierdziły liczne badania naukowe, ale również cechują się dobrą tolerancją i bezpieczeństwem stosowania. Aby jednak w pełni ocenić skuteczność działania tych leków, konieczna jest długotrwała obserwacja ich działania w warunkach codziennej praktyki klinicznej.

## REFERENCJE

1. Społeczne Znaczenie Migreny. Zakład Analiz Ekonomicznych i Systemowych. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny 2019.
2. GDB 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional and national incidence, prevalence and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390:1211-59.
3. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629-808.
4. Stępień A. Bóle głowy. Patofizjologia, diagnostyka, leczenie. *Medical Tribune Polska*, Warszawa 2017, wyd.2. 66-75.
5. Domitrz A, Kozubski W: Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. *Pol Przegl Neurol* 2019; 15 (supl B): B1–B18.

6. Lanteri-Minet M, Duru G, Mudge M, Cottrell S. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: A systematic review. *Cephalalgia*. 2011;31:837-850.
7. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: Burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*. 2008;71:559-566.
8. Lipton RB, Buse DC, Serrano D, et al. Examination of unmet treatment needs among persons with episodic migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache*. 2013;53:1300-1311.
9. Ashina M, Hansen JM, Do TP, et al. Migraine and the trigemino-vascular system – 40 years and counting. *Lancet Neurol* 2019;19:795-804.
10. Hay DL, Walker CS. CGRP and its receptors. *Headache*. 2017;57(4):625-636.
11. Brain SD, Williams TJ, Tippins JR et al.: Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature* 1985; 313: 54–56.
12. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB et al.: CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002; 22: 54–61.
13. Prior MJ, Codispoti JR, Fu M. A randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for treatment of migraine headache. *Headache* 2010;50:819-33.
14. Kirthi V, Derry S, Moore R. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD008041.
15. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015;55(1):3-20.
16. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub>) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001;358(9294):1668-1675.
17. Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Continuum (Minneapolis)*. 2015;21(4 Headache):973–989.

18. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society [published correction appears in *Neurology*.2013;80(9):871]. *Neurology*. 2012;78(17):1337–1345.
19. Rizzoli P. Preventive pharmacotherapy in migraine. *Headache*. 2014;54(2):364-369.
20. Dodick DW, Freitag F, Banks J, et al.; CAPSS-277 Investigator Group. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther*. 2009;31(3):542–559.
21. Xu XM, Liu Y, Dong MX, Zou DZ, Wei YD. Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(22):e6989.
22. Evans RW, Rizzoli P, Loder E, Bana D. Beta-blockers for migraine. *Headache*. 2008;48:455-460.
23. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings ELH, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. CGRP monoclonal antibody LY2951742 for the prevention of migraine: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2014;13:885–92.
24. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial of ALD403, an anti-CGRP peptide antibody in the prevention of frequent episodic migraine. *Lancet Neurol*. 2014;13:1100–7.
25. Tso AR, Goadsby PJ. Anti-CGRP Monoclonal Antibodies: the Next Era of Migraine Prevention?. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19(8):27.
26. Benschop RJ, Collins EC, Darling RJ, et al. Development of a novel antibody to calcitonin gene-related peptide for the treatment of osteoarthritis related pain. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(4):578–585.

27. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR (2018) Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurology* 75:1080–1088.
28. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY (2018) Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 38:1442–1454.
29. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK (2018) Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018 Dec 11;91(24):e2211-e2221.
30. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M et al.: Trial of galcanezumab in prevention of episodic cluster headache. *N Engl J Med* 2019a; 381: 132–141.
31. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: A randomised, double-blind, placebo controlled, exploratory.
32. Baker B, Schaeffler B, Cady R, et al. Rational design of a monoclonal antibody (mAb) inhibiting calcitonin gene related peptide (CGRP), ALD403, intended for the prevention of migraine (P2.155). *Neurology* 2017; 88(16 suppl): P2.155.
33. Mimura Y, Katoh T, Saldova R, et al. Glycosylation engineering of therapeutic IgG antibodies: Challenges for the safety, functionality and efficacy. *Protein Cell* 2018; 9: 47–62.
34. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia*. 2019;39(9):1075-1085.
35. Ashina M, Saper J, Cady R, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*. 2020;40(3):241-254.
36. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology*. 2020;94(13):e1365-e1377.

37. Teva Pharmaceuticals Inc. AJOVYTM (fremanezumab-vfrm) injection, for subcutaneous use: US prescribing information. 2018. <http://www.fda.gov/>. Accessed 18 Sep 2018.
38. Ohlsson L, Kronvall E, Stratton J, et al. Fremanezumab blocks CGRP induced dilatation in human cerebral, middle meningeal and abdominal arteries. *J Headache Pain*. 2018;19(1):66.
39. Silberstein SD, Cohen JM, Yeung PP. Fremanezumab for the preventive treatment of migraine. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(8):763-771.
40. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(19):1999-2008.
41. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial [published correction appears in *Lancet*. 2019 Oct 29;:]. *Lancet*. 2019;394(10203):1030-1040.
42. European Medicines Agency, Aimovig, INN-erenumab. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aimovig-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_pl.pdf). Accessed 29 Jul 2020.
43. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y et al.: A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017b; 377: 2123–2132.
44. Tepper S, Ashina M, Reuter U et al.: Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 425–434.
45. Broła W, Sobolewski P. Nowe strategie leczenia i profilaktyki migreny. *AktualnNeurol* 2019, 19(3), p. 132-140.
46. Domitrz A, Kozubski W: Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. *Pol Przegl Neurol* 2019; 15 (supl B): B1–B18.

47. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(11):1100-1107.
48. Monteith D, Collins EC, Vandermeulen C, Van Hecken A, Raddad E, Scherer JC, Grayzel D, Schuetz TJ and de Hoon J (2017) Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the CGRP Binding Monoclonal Antibody LY2951742 (Galcanezumab) in Healthy Volunteers. *Front. Pharmacol.* 8:740.
49. Goadsby P, Yeung PP, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab long-term efficacy and safety: interim results of a one-year study. [abstract no. PS30]. *Headache.* 2018;58(Suppl 2):166.
50. Lundbeck. Vyepti (eptinezumab-jjmr): US prescribing Information. 2020. [https://www.lundbeck.com/upload/us/files/pdf/Products/Vyepti\\_PI\\_US\\_EN.pdf](https://www.lundbeck.com/upload/us/files/pdf/Products/Vyepti_PI_US_EN.pdf). Accessed 5 Mar 2020.

# NOWATORSKA IMMUNOTERAPIĄ CAR-T W LECZENIU NOWOTWORÓW HEMATOLOGICZNYCH

Magdalena Świątko<sup>1</sup>, Sugarmaa Baasansuren<sup>1</sup>,  
Dominika Kaźmierczak<sup>1</sup>, Karolina Kamińska<sup>1</sup>

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
w Katowicach, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny  
w Katowicach,

## Abstrakt:

Immunoterapia, to obok klasycznej chirurgii, radio- oraz chemioterapii, innowacyjna strategia leczenia nowotworów, polegająca na aktywacji układu immunologicznego, który posiada naturalne przeciwnowotworowe mechanizmy obronne. Adoptywny transfer komórek jest rodzajem immunoterapii nowotworów, która wykorzystuje pobrane od pacjentów komórki cytotoksyczne (limfocyty T lub komórki NK). Poddawane są one aktywacji i modyfikacjom *in vitro*, mającym na celu nasilenie rozpoznawania i zabijania komórek nowotworowych. Najnowsza odmiana tej techniki, wykorzystująca chimeryczne receptory antygenowe (ang. *chimeric antigen receptors* – CARs), stanowi skuteczną metodę leczenia pacjentów z zaawansowanymi i opornymi w wcześniejsze leczenie nowotworami hematologicznymi. Idea terapii polega na modyfikacji *in-vitro* genomu limfocytów T poprzez umieszczenie za pomocą odpowiedniego wektora wirusowego dodatkowego genu kodującego zmodyfikowany receptor TCR – chimeryczny receptor CAR. Nowo powstałe reprogramowane limfocyty T (CAR-T) są ponownie wprowadzone do organizmu pacjenta, aby aktywnie lokalizować komórki nowotworowe. Współcześnie immunoterapia CAR-T znalazła zastosowanie w leczeniu pacjentów z B-komórkowymi nowotworami hematologicznymi, zwłaszcza w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (acute lymphoblastic leukemia – ALL) oraz chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma – DLBCL). Nowoczesna immunoterapia CAR-T jest przykładem wysoce spersonalizowanej formy terapeutycznej, w której lek powstaje na bazie własnych

---

Adres korespondencyjny: magdalena.swiatko@gmail.com



limfocytów pacjenta. Wyzwaniem stanowi dalsza optymalizacja terapii CAR-T oraz zwiększenie jej potencjału antynowotworowego poprzez niwelowanie skutków ubocznych oraz jej toksyczności. Trwające obecnie badania kliniczne mają na celu ocenę skuteczności terapii CAR-T w innych nowotworach hematologicznych (np. szpiczaku plazmocytowym oraz ostrej białaczce szpikowej), a także w guzach litych, takich jak rak płuc, rak piersi, rak trzustki czy glejak wielopostaciowy.

**Słowa kluczowe:** immunoterapia, CAR-T, receptor, nowotwór hematologiczny

### **Abstract:**

Immunotherapy, is in addition to classical surgery, radio- and chemotherapy, an innovative cancer treatment strategy, based on the activation of the immune system, which has natural anti-cancer defense mechanisms. Adoptive cell transfer is a type of cancer immunotherapy that uses cytotoxic cells (T lymphocytes or NK cells) collected from patients. They undergo the in vitro processes of activation and modification. All of the processes are aimed at increasing the recognition and killing ability of cancer cells. The latest version of this technique, using chimeric antigen receptors (CARs), is an effective method of treating patients with advanced and refractory hematological cancers. The idea of therapy is based on the in-vitro modification of the T-lymphocyte genome by placing, with a suitable viral vector, an additional gene encoding the modified TCR receptor - the chimeric CAR receptor. Newly formed reprogrammed T lymphocytes (CAR-T) are re-introduced into the patient's body in order to locate actively the cancer cells. Nowadays, CAR-T immunotherapy can be used in the treatment of patients with B-cell hematological cancers, especially acute lymphoblastic leukemia (ALL) and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Modern CAR-T immunotherapy is the perfect example of the most personalized therapeutic form in which the drug is based on the patient's own lymphocytes. Further optimization of the CAR-T therapy and increase of its anti-cancer potential by eliminating side effects and its toxicity, still remains a challenge. Ongoing clinical trials are aimed at assessing the effectiveness of CAR-T therapy in other hematological cancers (e.g. multiple myeloma and acute myeloid leukemia), as well as in solid tumors such as lung cancer, breast cancer, pancreatic cancer or glioblastoma multiforme.

**Keywords:** immunotherapy, CAR-T, receptor, hematological cancer

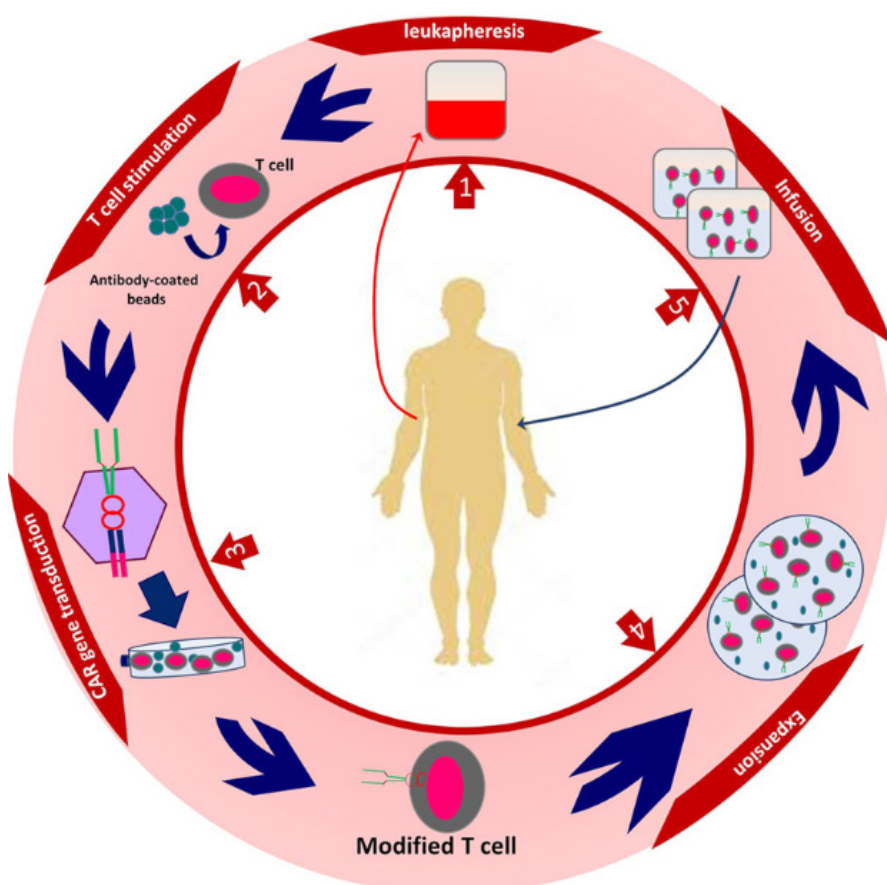
## WSTĘP

Adopcyjna terapia komórkowa (ACT - Adoptive Cell Therapy) obejmuje pobranie *ex vivo* z organizmu pacjenta chorego na nowotwór jego własnych komórek odpornościowych, a następnie ich odpowiednią modyfikację w warunkach *in vitro*. Działania te ukierunkowane są na zwiększenie cytotoxyczności komórkowej oraz bardziej precyzyjne rozpoznawanie komórek nowotworowych. Komórkami wykorzystywanymi w terapii adopcyjnej nowotworów są obecnie komórki NK, limfocyty T oraz komórki dendrytyczne [1, 2]. Skuteczność terapii zależy od odpowiedniej ilości komórek efektorowych w organizmie pacjenta, co z kolei wymaga wprowadzenia do ustroju komórek prekursorowych, zdolnych do efektywniejszego rozpoznawania specyficznych antygenów na powierzchni komórek przeznaczonych do zniszczenia. W tym celu opracowana została nowatorska metoda tworzenia hybrydowych receptorów CAR (Chimeric Antigen Receptors) na powierzchni limfocytów T, zdolnych do rozpoznania oraz związania specyficznych antygenów. Co więcej, tak zmodyfikowane limfocyty zdolne są do dalszej indukcji, aktywacji, proliferacji oraz stymulacji pamięci immunologicznej [3]. Badania kliniczne wykazały wysoką skuteczność terapii oraz pozytywną odpowiedź u pacjentów cierpiących na B-komórkowe nowotwory hematologiczne po infuzji zmodyfikowanych genetycznie limfocytów T, posiadających receptor anty-CD19 CAR. Dotyczy to szczególnie terapii ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) oraz chłoniaka rozlanego z dużych komórek B [4].

## MECHANIZM DZIAŁANIA TERAPII CAR-T

Pierwszym etapem w procesie produkcji hybrydowych limfocytów T jest ich izolacja z krwi pacjenta [3]. Limfocyty T, które stanowią bazę do wytworzenia docelowych komórek CAR-T, można pobrać z dwóch źródeł. Pierwszym jest własna krew pacjenta i jest to terapia autogeniczna, drugim zaś źródłem jest krew zdrowego dawcy, co nazywane jest terapią allogeniczną. Wszystkie kolejne etapy przetwarzania komórek CAR-T są w obydwu przypadkach takie same i różnią się jedynie pochodzeniem wyjściowych limfocytów. Izolacja leukocytów następuje w procesie leukaferazy, w której to, za pomocą specjalnego separatora, następuje ich oddzielenie od reszty elementów morfotycznych krwi pacjenta. W dalszym kroku następuje oddzielanie i zbieranie komórek jednojądrzastych z krwi obwodowej (peripheral blood mononuclear cell – PBMC). Kolejnym krokiem po leukaferazie jest transfer uzyskanych komórek

do laboratorium, gdzie zachodzą dalsze procesy ich modyfikacji. W celu dalszej proliferacji są one stymulowane interleukiną 2 (IL-2) i przeciwciałami anti-CD3 [3]. Do namnożonych oraz oczyszczonych komórek wprowadzany jest następnie gen kodujący informację o strukturze białka CAR. Transdukcja specjalnego genu zachodzi przy udziale wektora retrowirusowego – najczęściej gammaretrowirusa lub lentiwirusa. Inną alternatywą pozwalającą na integrację genu z genomem komórki jest niedawna zdobycz inżynierii genetycznej – metoda CRISPR/Cas9 [5]. Przedostatnim krokiem, poprzedzającym infuzję zmodyfikowanych komórek CAR-T, jest chemioterapia, której poddawany jest pacjent w celu redukcji liczby limfocytów [6].



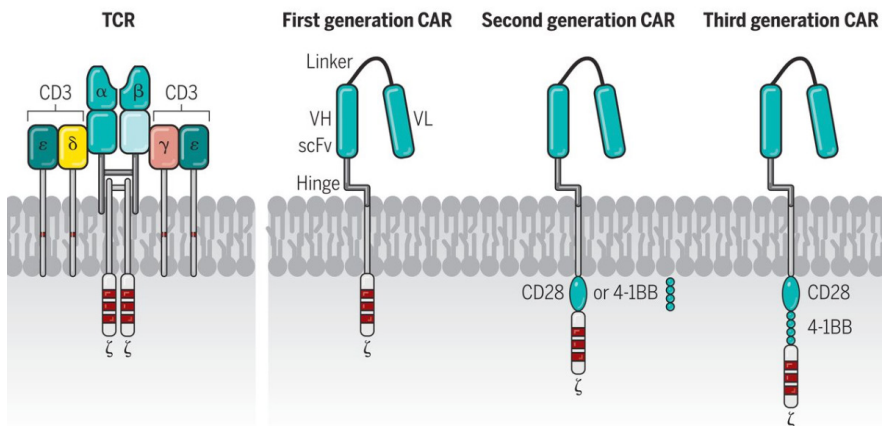
Ilustracja 1. Schemat obrazujący kolejne etapy powstawania komórek CAR-T.  
1. Leukafereza, 2. Stymulacja limfocytów T, 3. Transdukcja genu białka CAR, 4. Proliferacja nowych komórek CAR-T, 5. Infuzja komórek do organizmu pacjenta [Źródło: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01717/full>]

## Budowa receptora CAR

Pod względem biochemicznym chimeryczny receptor antygenowy CAR jest genetycznie zmodyfikowanym białkiem składającym się z trzech domen. Pierwszą domenę stanowi zewnątrzkomórkowa część receptora, która za pomocą pojedynczego łańcucha lekkiego wiąże specyficzny antygen komórkowy oraz peptyd sygnałowy dla retikulum endoplazmatycznego. Drugą część stanowi domena transmembralna zapewniająca stabilność oraz rusztowanie receptora CAR. Ostatnia domena to endogenny kompleks TCR ulegający ekspresji na powierzchni komórek CAR-T. Umożliwia on transdukcję sygnału w celu aktywacji limfocytu T w momencie połączenia z rozpoznanym antygenem. Aktywacja komórki CAR-T następuje dzięki rozpoznaniu antygenu związanego z cząsteczkami MHC na komórkach prezentujących antygen [3].

### Generacje receptora CAR

Istnieją obecnie cztery podstawowe generacje receptora CAR. Receptory CAR pierwszej generacji zostały zaprojektowane podobnie do endogennego klasycznego kompleksu TCR na zasadzie włączenia domeny wewnątrzkomórkowej łańcucha CD3 $\zeta$  lub Fc $\epsilon$ RI $\gamma$ . Zamiast tego wprowadzono zewnątrzkomórkowe domeny rozpoznające antygen, które pozwoliły na bezpośrednie rozpoznanie antygeny na powierzchni komórek nowotworowych, umożliwiając niezależną od MHC aktywację limfocytów T. Receptory CAR pierwszej generacji nie zawierają domen kostymulujących, zapewniających drugi, niezbędny do pełnej aktywacji limfocytów T sygnał. Ponadto komórki CAR-T pierwszej generacji są bardziej podatne na apoptozę i mają ograniczone możliwości proliferacyjne *in vivo* oraz większą cytotoksyczność. Receptory CAR drugiej generacji łączą w sobie zarówno sygnał 1 jak i sygnał 2, niezbędny do pełnej aktywacji komórek T. Efektem ich synergistycznego działania jest indukcja wydzielania interleukiny-2 (IL-2), która promuje aktywację komórek T i zapobiega apoptozie. Wiele domen kostymulujących można wykorzystać do znacznej zmiany profilu wydzielanych przez komórki CAR-T cytokin. Służy to przede wszystkim zwiększeniu cytotoksyczności i trwałości komórek T. Receptory CAR trzeciej oraz czwartej generacji, łączące wiele wewnątrzkomórkowych domen sygnalizacyjnych, w tym kombinacje, takie jak CD3 $\zeta$ -CD28-OX40 i CD3 $\zeta$ -CD28-41BB, są nadal przedmiotem badań przedklinicznych [3].



Ilustracja 2. Grafika ilustrująca schemat trzech podstawowych generacji receptora CAR (po prawej) w porównaniu z klasycznym receptorem TCR (po lewej). Widoczna ewolucja domen kostymulujących w kolejnych generacjach receptora CAR [Źródło: <https://science.sciencemag.org/content/359/6382/1361/tab-article-info>].

## ZASTOSOWANIE TERAPII CAR-T W NOWOTWORACH HEMATOLOGICZNYCH

Do marca 2019 r. na całym świecie prowadzono około 364 badań klinicznych z udziałem komórek CAR-T. Większość tych badań dotyczyła nowotworów krwi i szpiku. Terapie CAR-T stanowią aktualnie ponad połowę wszystkich badań nad nowotworami hematologicznymi [7]. Istnieją dwie oficjalnie zarejestrowane przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) terapie CAR-T. Skierowane są one na obecność antygenu CD19, występującego w wielu typach B-komórkowych nowotworów hematologicznych. Oficjalnie zatwierdzony lek Kymriah (Novartis) stosowany jest do leczenia nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B ( B - ALL) oraz DLBCL. Yescarta (Kite Pharma) jest zatwierdzony do leczenia nawracającego lub opornego na leczenie rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL) oraz chłoniaka pierwotnego śródpiersia z dużych komórek B (PBBCL) [8]. Antygen CD19 nadal pozostaje najczęściej stosowanym celem terapii CAR-T. Obiektem badań klinicznych jest również antygen BCMA (B cell maturation antygen), występujący na powierzchni komórek szpiczaka plazmocytozowego [9].

## Terapia CAR-T w ALL

Nawrotowa oraz oporna na leczenie ostra białaczka limfoblastyczna, stanowi jak dotąd najczęstszy cel terapii CAR-T. Najbardziej skutecznym w terapii receptorem jest receptor CAR skierowany przeciwko antygenowi CD19, będący charakterystycznym biomarkerem linii B-komórkowej. Wykazując zwiększoną ekspresję w B-ALL, stanowi idealny cel dla zmodyfikowanych limfocytów. Wyniki badań klinicznych immunoterapii CD19 CAR-T wśród pacjentów chorych na ALL wykazały dotychczas całkowitą lub częściową remisję choroby [10]. Niektóre z wyników badań sugerują, że ściśle określony skład komórek CD4+ CAR-T (limfocytów T pomocniczych) oraz CD8+ CAR-T (limfocytów T cytotoksycznych) w jednym dożylnym wlewie może ułatwić zdefiniowanie tych czynników, które wpływają na skuteczność terapii, wystąpienie działań niepożądanych oraz stopień proliferacji komórek. [11]. Jest to ważne z perspektywy stosowania innych dodatkowych terapii, takich jak terapia cytostatykami. Może to wyjaśnić związek między ilością komórek CAR-T, ich proliferacją in vivo oraz ryzykiem toksyczności, i pomóc w dostosowaniu optymalnej ilości komórek CAR-T, by zniwelować ryzyko wszelkich działań niepożądanych takich jak. neurotoksyczność czy zespół uwalniania cytokin (cytokines release syndrome - CRS). Mimo, iż antygeny CD19 są idealnym celem w terapii komórkami CAR-T, zjawisko „ucieczki antygenowej” oraz wydostania się komórek nowotworowych spod nadzoru immunologicznego jest potencjalną przeszkodą w dalszym rozwoju immunoterapii. Aby temu zapobiec, konieczna jest dalsza optymalizacja terapii, przez identyfikację dodatkowych celów dla komórek CAR-T. W terapii ALL kolejnym testowanym antygenem w badaniach klinicznych jest antygen CD22, jako potencjalny cel komórek CAR-T oraz uzupełnienie terapii CD19 CAR-T [10].

## Terapia CAR-T w CLL

Przewlekła białaczka limfocytowa jest nowotworem o różnym przebiegu klinicznym i odmiennym rokowaniu. Obecnymi standardami leczenia są: immunochemioterapia, stosowanie leków z grupy inhibitorów szlaku sygnałowego receptora limfocyta B oraz allogeniczny przeszczep szpiku. W dotychczasowej terapii CLL komórki CD19 CAR-T były stosowane w leczeniu pacjentów z nawrotem choroby lub u pacjentów opornych na wcześniejszą terapię. Wyniki badań klinicznych wykazały całkowitą lub częściową remisję choroby [12]. Oprócz antygeny CD19, innym badanym celem dla

komórek CAR-T jest także transbłonowy receptor kinazy tyrozynowej [13]. Ponieważ patogenezą CLL prowadzi do szybkiego niedoboru odporności, skuteczność terapii komórkami CAR-T ograniczona jest przez zmniejszoną odpowiedź proliferacyjną *in vivo*. Stosowanie ibrutynibu, nieodwracalnego inhibitora kinazy tyrozynowej, wykazało pozytywny wpływ na potencjał proliferacyjny komórek CAR-T, zwiększając również ich potencjał przeciwnowotworowy [12]. Wynik badania kohortowego, badającego wpływ ibrutynibu na komórki T u pacjentów chorych na CLL pokazał, że już pięć cykli terapii ibrutynibem zwiększyło proliferację komórek CAR-T, których celem był antygen CD19 oraz obniżyło ekspresję genu kodującego białko programowanej śmierci komórkowej na komórkach T [12]. Ponadto, badania wykazały, że komórki CAR-T mogą być z sukcesem stosowane w terapii pacjentów z postacią nawrotową nowotworów złośliwych wywodzących się z linii B-komórkowej po allogenicznym przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych (allo-HSCT). Wyniki badań oceniających wpływ infuzji komórek CAR-T u pacjentów cierpiących na nawrót B-ALL i CLL po allo-HSCT wykazały, iż może być ona bezpieczną i skuteczną metodą uzupełniającą terapii. Niezbędne są jednak dalsze badania na szerszej grupie pacjentów [14].

### **Terapia CAR-T w chłoniaku**

Komórki CAR-T należą do najnowszych i najbardziej zaawansowanych form immunoterapii w przypadku nawrotowych lub opornych na chemioterapię chłoniaków nieziarnicznych (NHL). W przypadku terapii chłoniaków, receptorami CAR, które znalazły zastosowanie, okazały się CAR drugiej oraz trzeciej generacji, z cytoplazmatycznymi domenami sygnalizacyjnymi CD28 lub 4-1BB, wykazując tym samym lepsze działanie proliferacyjne oraz przeciwnowotworowe samych komórek CAR-T [15]. Oprócz antygenu CD19, który jak dotąd pozostaje najczęstszym celem w terapii B-komórkowych chłoniaków nieziarnicznych, ważne są także inne markery powierzchniowe, zwłaszcza w przypadku braku poprawy po zastosowanej wcześniej terapii CAR-T anty CD19. Takim przykładem jest antygen CD20 – białko przezbłonowe, ulegające wysokiej ekspresji na powierzchni komórek chłoniaków B-komórkowych oraz lekki łańcuch immunoglobulinowy  $\kappa$  (kappa). Ponadto, trwają badania nad wprowadzeniem do ustroju ukierunkowanych specyficznie na wirusa Epstein-Barr (EBV) komórek CAR-T, zdolnych do jego rozpoznawania i zabijania, co mogłoby uchronić pacjentów przed nawrotem NHL na podłożu infekcji, w tym chłoniaka Burkitta (BL) i DLBCL. Terapia zarówno chłoniaka

Hodgkina i chłoniaków NHL z zastosowaniem autologicznych, swoistych dla EBV komórek CAR-T, skierowanych przeciwko antygenowi CD30, jest obecnie przedmiotem trwających badań klinicznych [16].

### **Terapia CAR-T w szpiczaku plazmocytowym**

Szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi, multiple myeloma, MM) to złośliwy i nadal nieuleczalny nowotwór hematologiczny, wywodzący się z limfoidalnych komórek B. Prowadzi do niedokrwistości, immunosupresji z nawracającymi infekcjami, hiperkalcemii, uszkodzeń kości oraz niewydolności nerek [17]. Pomimo chemioterapii, autologicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych lub zastosowania innych środków immunomodulujących, choroba ta nadal pozostaje nieuleczalna. Ponieważ komórki szpiczaka wykazują niską ekspresję antygeny CD19, komórki CAR-T anty-CD19 nie znalazły zastosowania w terapii MM. Potencjalnym targetem molekularnym jest natomiast antygen CD138, ze względu na jego wysoką ekspresję na powierzchni plazmocytów. Wynik pilotażowego badania klinicznego z zastosowaniem komórek CAR-T drugiej generacji anty-CD138 wykazał, że wśród 5 pacjentów z opornym i nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, po 7-miesięcznym okresie obserwacji, postęp choroby nie następował u co najmniej 4, natomiast u jednego pacjenta z zaawansowaną postacią MM nastąpiła progresja choroby [18]. Kolejnym celem immunoterapeutycznym, przeciw któremu mogą być skierowane komórki CAR-T w terapii MM jest antygen BCMA (B cell maturation antygen, CD269) [9]. Częsteczką BCMA to białko z nadrodziny receptorów czynnika martwicy nowotworów (TNF, tumor necrosis factor), której ekspresja występuje jedynie na powierzchni prawidłowych i patologicznych plazmocytów oraz niektórych limfocytów. Terapia z zastosowaniem komórek CAR-T anty-BCMA jest obecnie przedmiotem badań klinicznych. Wstępne wyniki potwierdzają pozytywną odpowiedź wśród pacjentów - od częściowej do całkowitej remisji choroby [19]. Ze względu na czasochłonność procesu aferezy i przygotowania ex vivo komórek CAR-T, (co dyskwalifikuje do terapii pacjentów wymagających szybkiego rozpoczęcia leczenia) dużo łatwiejsze okazały się inne strategie immunoterapii przeciwko BCMA. Przykładem jest terapia bispecyficzna angażująca komórki T (BiTE, bispecific T-cell engager) lub przeciwciała monoklonalne anty-BCMA połączone z auristatyną. Obydwie powyższe terapie stanowią alternatywę dla terapii CAR-T, często nieosiągalnej dla wielu pacjentów [20].



## ZALETY I WADY TERAPII CAR-T W LECZENIU NOWOTWORÓW HEMATOLOGICZNYCH

### **Korzyści terapii CAR-T**

W przeciwieństwie do klasycznych komórek odpornościowych stosowanych w Adoptywnej Terapii Komórkowej, komórki CAR-T mają unikalną swoistość i mogą eliminować komórki wykazujące ekspresję charakterystycznych markerów nowotworowych. Dzięki ukierunkowaniu na specyficzny antygen, możliwe jest w pewnym stopniu uniknięcie uszkodzenia komórek w pełni prawidłowych i nie wykazujących patologii. Ponadto, komórki CAR-T mogą rozpoznawać markery na powierzchni komórki, niezależnie od ekspresji antygeny HLA (human leukocyte antigens – ludzkie antygeny leukocytarne). Dodatkową zaletą jest też fakt, iż komórki CAR-T mają zdolność rozpoznawania antygeny, niezależnie od postaci w jakiej występują, w tym antygeny węglowodanowe, lipidowe i białkowe, które można łączyć specyficznie za pomocą przeciwciał [21]. Dzięki braku zastosowania agresywnej chemioterapii, większość pacjentów znacznie szybciej powraca do zdrowia w porównaniu z rekonwalescencją po przeszczepach komórek macierzystych, w której agresywna chemioterapia stanowi jeden z etapów. Szacuje się, iż w przyszłości terapia limfocytami CAR-T może docelowo zastąpić większość rodzajów przeszczepów [22].

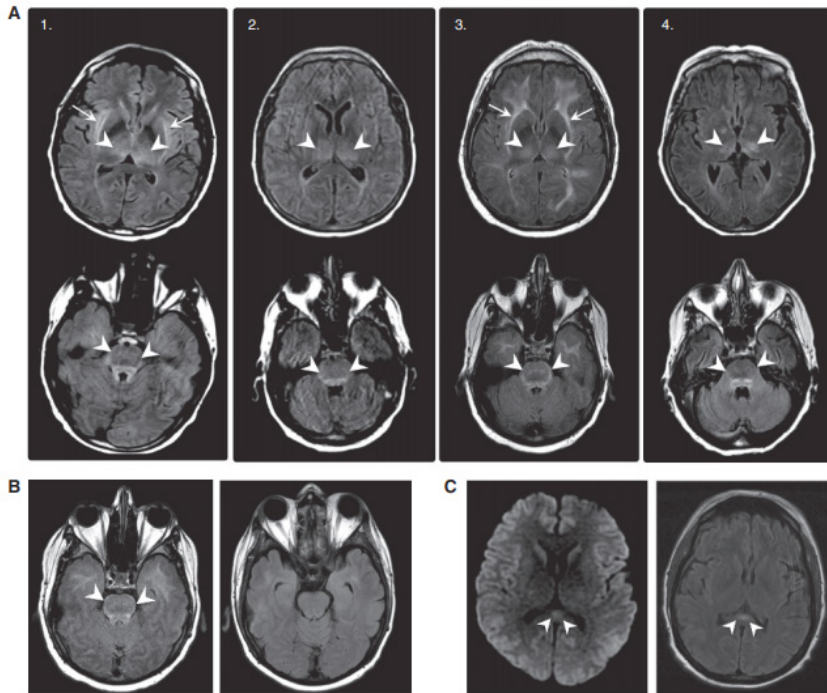
### **Wady terapii CAR-T**

Jedną z głównych wad terapii CAR-T w nowotworach hematologicznych są liczne działania niepożądane, obserwowane u pacjentów podczas leczenia. Odpowiedź przeciwnowotworowa, którą aktywują komórki CAR-T wiąże się z aktywacją silnej odpowiedzi cytokinowej. Zwiększa to ryzyko wystąpienia tzw. burzy cytokin (hipercytokinemii, CRS- cytokin release syndrome), zespołu aktywacji makrofagów i hemofagocytarnej limfohistiocytozy (HLH). CRS jest odpowiedzią kliniczną obejmującą takie objawy, jak: wysoka gorączka, złe samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni, nudności, jadłowstręt, tachykardia/niedociśnienie tętnicze, zaburzenia funkcji nerek, niewydolność wątroby i rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe [23]. Neurotoksyczność to kolejne potencjalne powikłanie terapii komórkami CAR-T. Do objawów zalicza się: halucynacje wzrokowe, majaczenie, dysfagję, napady padaczkowe lub drgawki [24]. Wyniki rezonansu magnetycznego (MRI- magnetic resonance imaging)

u pacjentów z objawami ostrej neurotoksyczności wykazały cechy obrzęku naczyńowego mózgu, pokontrastowe wzmocnienie opon miękkich mózgowia oraz liczne ogniska mikrokrwotoków. Podobnie jak w zespole CRS, cząsteczkami odpowiedzialnymi za wystąpienie ostrej neurotoksyczności terapii CAR-T są m.in.: IL-6, IFN- $\gamma$  i TNF. Mimo podobnego mechanizmu, leczenie stosowane w CRS nie znalazło zastosowania w terapii ostrej neurotoksyczności. Tocilizumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne, nie przekracza bariery krew – mózg i dlatego kortykosterydy pozostają leczeniem pierwszego rzutu w terapii ostrej neurotoksyczności [25]. Mimo, iż komórki CAR-T wykazują wysoką swoistość względem rozpoznawanego antygeny, istnieje możliwość uszkodzenia także niezmiennych chorobowo tkanek, ze względu na możliwość ekspresji tych samych markerów molekularnych na zdrowych komórkach, zwłaszcza w tkance limfatycznej. Innymi możliwymi działaniami niepożądanymi obok wyżej wymienionych są: anafilaksja lub alergia (w mechanizmie reakcji na obce antygeny prezentowane przez komórki CAR-T), mutageneza insercyjna oraz toksyczność w mechanizmie “on-target, off-tumor” [24]. Niewątpliwą wadą jest też cena oraz dostępność samej terapii. W Polsce terapia CAR-T nie jest refundowana, a całość kosztów na jednego pacjenta szacuje się w przybliżeniu na 1 mln zł.

## PODSUMOWANIE

W ciągu ostatnich lat terapia CAR-T diametralnie zmieniła perspektywę leczenia onkologicznego, stając się nową nadzieją dla pacjentów chorych na nowotwory hematologiczne, zwłaszcza nawrotowe oraz oporne na leczenie ALL, CLL oraz DLBCL. Wyzwaniem pozostaje dalsza optymalizacja terapii, zwiększająca trwałość komórek CAR-T, zmniejszenie skutków ubocznych (głównie neurotoksyczności i CRS) oraz zwiększenie potencjału przeciwnowotworowego komórek CAR-T. Nadzieję budzą też trwające obecnie badania kliniczne nad zastosowaniem komórek CAR-T w terapii nowotworów litych tj. guz trzustki, guz piersi, rak płuc czy glejak wielopostaciowy. Niewątpliwie innowacyjna terapia CAR-T wyznacza nowy pionierski kierunek w immunoterapii nowotworów.



Ilustracja 3: Badanie MRI głowy w grupie pacjentów z objawami neurotoksyczności po terapii CD19 CAR-T. A: MR FLAIR w płaszczyźnie strzałkowej. Widoczne symetryczne, obustronne, hiperintensywne obszary w obrębie wzgórza oraz mostu. Zmiany widoczne w grupie czterech (1-4) pacjentów z objawami ostrej neurotoksyczności. Na zdjęciu 1. oraz 3. widoczny dodatkowy hiperintensywny sygnał w obrębie torebki wewnętrznej oraz zewnętrznej (białe strzałki).

B. MR głowy pacjenta w trakcie (lewa strona) oraz po ustąpieniu objawów (prawa strona) ostrej neurotoksyczności. C. MR DWI w płaszczyźnie strzałkowej (po lewej) i MR FLAIR (po prawej) u dwóch pacjentów z ostrą neurotoksycznością. Widoczne odwracalne zmiany w obrębie płata ciała modzełowatego (białe strzałki) z obszarami ograniczonej dyfuzji oraz hiperintensywnego sygnału [Źródło: <https://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/8/8/958>]

## REFERENCJE

1. Perica K, Varela JC, Oelke M, Schneck J. Adoptive T cell immunotherapy for cancer. *Rambam Maimonides Med J*. 2015;6(1):e0004.
2. Baggio L, Laureano AM, Silla L, Lee DA. Natural killer cell adoptive immunotherapy: coming of age. *Clin Immunol*. 2017;177:3–11.
3. Zhang C, Liu J, Zhong JF, Zhang X. Engineering CAR-T cells. *Biomark Res*. 2017;5:22.
4. Ye B, Stary CM, Gao Q, et al. Genetically Modified T-Cell-Based Adoptive Immunotherapy in Hematological Malignancies. *J Immunol Res*. 2017;2017:5210459.
5. Jensen TI, Axelgaard E, Bak RO. Therapeutic gene editing in haematological disorders with CRISPR/Cas9. *Br J Haematol*. 2019;185(5):821-835.
6. Hartmann J, Schüßler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz CJ. Clinical development of CAR T cells—challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO Mol Med*. 2017;9(9):1183-1197.
7. Xin Yu J, Hubbard-Lucey VM, Tang J. The global pipeline of cell therapies for cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(11):821-822.
8. Seimetz D, Heller K, Richter J. Approval of First CAR-Ts: Have we Solved all Hurdles for ATMPs?. *Cell Med*. 2019;11:2155179018822781. Published 2019 Jan 22.
9. Zhang K, Desai A, Zeng D, Gong T, Lu P, Wang M. Magic year for multiple myeloma therapeutics: Key takeaways from the ASH 2015 annual meeting. *Oncotarget*. 2017;8(6):10748-10759.
10. Zhao Z, Chen Y, Francisco NM, Zhang Y, Wu M. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. *Acta Pharm Sin B*. 2018;8(4):539-551.
11. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest*. 2016;126(6):2123-2138.
12. Turtle CJ, Hay KA, Hanafi LA, et al. Durable Molecular Remissions in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells After Failure of Ibrutinib. *J Clin Oncol*. 2017;35(26):3010-3020.

13. Zou Y, Xu W, Li J. Chimeric antigen receptor-modified T cell therapy in chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol Oncol.* 2018;11(1):130. Published 2018 Nov 20.
14. Brudno JN, Somerville RP, Shi V, et al. Allogeneic T Cells That Express an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor Induce Remissions of B-Cell Malignancies That Progress After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Without Causing Graft-Versus-Host Disease. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1112-1121.
15. Vitale C, Strati P. CAR T-Cell Therapy for B-Cell non-Hodgkin Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia: Clinical Trials and Real-World Experiences. *Front Oncol.* 2020;10:849. Published 2020 May 27.
16. Onea AS, Jazirehi AR. CD19 chimeric antigen receptor (CD19 CAR)-redirected adoptive T-cell immunotherapy for the treatment of relapsed or refractory B-cell Non-Hodgkin's Lymphomas. *Am J Cancer Res.* 2016;6(2):403-424.
17. Atanackovic D, Radhakrishnan SV, Bhardwaj N, Luetkens T. Chimeric Antigen Receptor (CAR) therapy for multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2016;172(5):685-698.
18. Timmers M, Roex G, Wang Y, et al. Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cell Therapy in Multiple Myeloma: Beyond B Cell Maturation Antigen. *Front Immunol.* 2019;10:1613.
19. Ali SA, Shi V, Maric I, et al. T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(13):1688-1700.
20. Warzocha K. Najważniejsze doniesienia z XII Ogólnopolskiej Konferencji po ASH (American Society of Hematology) -The highlights of the 12th Polish Conference post-ASH (American Society of Hematology). *Hematologia* 2018, tom 9, nr 1, 38–72.
21. Duong CP, Yong CS, Kershaw MH, Slaney CY, Darcy PK. Cancer immunotherapy utilizing gene-modified T cells: From the bench to the clinic. *Mol Immunol.* 2015;67(2 Pt A):46-57.
22. Zhao Z, Chen Y, Francisco NM, Zhang Y, Wu M. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. *Acta Pharm Sin B.* 2018;8(4):539-551.

23. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome [published correction appears in *Blood*. 2015 Aug 20;126(8):1048. Dosage error in article text] [published correction appears in *Blood*. 2016 Sep 15;128(11):1533]. *Blood*. 2014;124(2):188-195.
24. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol Ther Oncolytics*. 2016;3:16011. Published 2016 Apr 20.
25. Zhang Q, Ping J, Huang Z, et al. CAR-T Cell Therapy in Cancer: Tribulations and Road Ahead. *J Immunol Res*. 2020;2020:1924379. Published 2020 Jan 17.
26. Santomasso BD, Park JH, Salloum D, et al. Clinical and Biological Correlates of Neurotoxicity Associated with CAR T-cell Therapy in Patients with B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Discov*. 2018;8(8):958-971.



# NOWOCZESNE TECHNOLOGIE W DIAGNOSTYCE I TERAPII JASKRY

Sugarmaa Baasansuren<sup>\*1</sup>, Dominika Kaźmierczak<sup>1</sup>,  
Karolina Kamińska<sup>1</sup>, Magdalena Wątroba<sup>2</sup>

1. Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach;  
Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Okulistyki w Katowicach,  
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach Śląski, Uniwersytet Medyczny w Katowicach

2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurochirurgii w Katowicach,  
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

## Abstrakt:

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) jaskra jest obecnie drugą, po zaćmie, najczęstszą przyczyną utraty wzroku na świecie. Jednak z uwagi na jej nieodwracalny wpływ na nerw wzrokowy może być uważana za groźniejszą jednostkę chorobową. Jaskra powoduje zanik poszczególnych pęczków włókien nerwowych, a przez to postępujące ubytki w polu widzenia. Skąpoobjawowy przebieg choroby, z której istnienia chorzy mogą przez wiele lat nie zdawać sobie sprawy stanowi problem diagnostyczny. Nie istnieje obecnie żadna metoda leczenia przywracająca utracone ubytki w polu widzenia, a jedynym środkiem powstrzymującym postęp jaskrowego uszkodzenia nerwu wzrokowego jest obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Dlatego niezwykle istotnym jest wykrycie choroby na wczesnym etapie. Celem poniższej pracy jest omówienie nowoczesnych metod, wykorzystywanych zarówno w procesie diagnostycznym, jak i terapeutycznym jaskry. Ze względu na intensywny rozwój technologii istnieją nadzieje powiązane z wykorzystaniem sztucznej inteligencji (AI) w połączeniu z nowoczesnym testem DARC (Detection of Apoptosing Retinal Cells), wykrywającym komórki apoptyczne za pomocą znakowanej fluorescencyjnie aneksyny V (ANX776) w celu wczesnego wykrycia jaskry. Obecnie stosowane tradycyjne leki farmakologiczne są najmniej

---

\* Adres korespondencyjny: [ulasb97@interia.pl](mailto:ulasb97@interia.pl)



korzystną metodą z punktu widzenia pacjentów. Są one związane z dyskomfortem spowodowanym częstym zapuszczaniem kropli oraz działaniami niepożądanymi, występującymi zwłaszcza po dłuższym stosowaniu. Porównywalną skutecznością oraz wysokim profilem bezpieczeństwa wykazują się dynamicznie rozwijające się minimalnie inwazyjne metody chirurgiczne. Można do nich zaliczyć nowe implanty wykorzystywane w leczeniu jaskry, takie jak iStent *inject*<sup>®</sup>, XEN<sup>®</sup> Gel oraz Hydrus<sup>®</sup> Microstent, które zostały zaakceptowane przez FDA (Food Drug Administration). Niewątpliwie w ciągu najbliższych lat wzrośnie znaczenie i dojdzie do rozpowszechnienia powyższych metod.

**Słowa kluczowe:** jaskra, sztuczna inteligencja, mikrostent

### **Abstract:**

According to data from the World Health Organization (WHO), glaucoma is currently the second most common cause of vision loss in the world after cataracts. However, due to its irreversible effect on the optic nerve, it can be considered a more serious disease entity. Glaucoma causes the disappearance of individual bundles of nerve fibers, and thus progressive visual field defects. Oligosymptomatic course of the disease that patients may not be aware of for many years is a diagnostic problem. There is currently no method of restoration of vision loss and the only means to stop the progression of glaucomatous optic nerve damage is to reduce intraocular pressure. Therefore, it is extremely important to detect the disease at an early stage. The main aim of this narrative review is to discuss the innovative methods used in glaucoma's diagnostic process and treatment. Together with the intensive development of technology there are hopes associated with the use of artificial intelligence (AI) in combination with the modern DARC (Detection of Apoptosing Retinal Cells) test, which detects apoptotic cells with fluoresence-labeled annexin V (ANX776) in order to detect glaucoma early. Currently used traditional pharmacological drugs are the least favorable method from the point of view of patients. They are associated with discomfort caused by frequent dropping and side effects, especially after prolonged use. Comparatively effective and high safety profile are demonstrated by dynamically developing minimally invasive surgical methods. These include new implants used to treat glaucoma, such as iStent<sup>®</sup> *inject*, XEN<sup>®</sup> Gel and Hydrus<sup>®</sup> Microstent, which have been approved by the FDA (Food Drug Administration). Undoubtedly, in the coming years, the significance will increase and the methods mentioned above will become more widespread.

**Keywords:** glaucoma, artificial intelligence, microstent

## WSTĘP

Jaskra to grupa chorób, prowadzących do postępującego i nieodwracalnego zaniku nerwu wzrokowego, a także pogorszenia lub utraty wzroku [1]. Głównym czynnikiem powodującym zanik warstwy włókien nerwowych siatkówki, tworzących następnie nerw wzrokowy jest nadmierny wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego. Jednym z głównych stosowanych podziałów jaskry jest klasyfikacja na jaskrę pierwotną i wtórną. W przeciwieństwie do jaskry pierwotnej, która rozwija się bez zidentyfikowanej przyczyny w przypadku jaskry wtórnej podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe spowodowane jest innymi procesami chorobowymi zachodzącymi w oku. Kolejne kryterium podziału jaskry uwzględnia anatomiczne cechy kąta rogówkowo-tęczówkowego (kąta przesączania), skąd poprzez siateczkę beleczkowania dochodzi do odpływu cieczy wodnistej oka do kanału Schlemma i dalej do żył nadtwardówkowych. Na tej podstawie można wyróżnić jaskrę pierwotną otwartego kąta, która jest najczęściej występującą postacią neuropatii jaskrowej [1] i charakteryzuje się utrudnieniem wypływu cieczy wodnistej bez zamknięcia kąta przesączania. Mniej częsta jest jaskra pierwotna zamkniętego kąta, która powstaje w oczach z pierwotną, anatomiczną predyspozycją do pierwotnego zamknięcia kąta przesączania w wyniku nieprawidłowej apozycji tęczówkowo-rogówkowej i/lub apozycji tęczówki do beleczkowania.

## EPIDEMIOLOGIA

Uważa się, że ponad 64 milionów osób cierpi na jaskrę [2]. Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2010 roku była ona drugim, po zaćmie, najczęstszym powodem utraty wzroku na świecie [3]. Około 8,4 mln przypadków nieodwracalnej ślepoty jest związana z jaskrą [4]. Obecnie szacuje się, że w Polsce choroba ta dotyczy 800 tys. osób, z czego leczy się tylko 65 tys.



Rycina 1. Postęp zmian w polu widzenia w przebiegu jaskry [opracowanie własne].

## OBJAWY

Jaskra otwartego kąta rozwija się powoli i skąpoobjawowo. Dochodzi do zawężania pola widzenia z następowym ubytkiem widzenia centralnego i, o ile nie zostanie odpowiednio szybko wdrożone leczenie, utratą widzenia. Jaskra zamkniętego kąta może postępować stopniowo lub gwałtownie z m.in. towarzyszącym bólem gałki ocznej, podwójnym widzeniem, czy nudnościami [1]. Częściowe lub całkowite uszkodzenie poszczególnych pęczków włókien nerwowych, zbiegających się w **pierścieniu nerwowo-siatkówkowym** na tarczy nerwu wzrokowego powoduje zaburzenia przekazu wrażeń wzrokowych z odpowiadających im obszarów siatkówki do mózgu. Powoduje to ubytki w polu widzenia – tzw. **mroczki jaskrowe**. Przy patrzeniu obojgiem oczu oba pola widzenia nakładają się na siebie i wzajemnie uzupełniają ubytki, stąd często chorzy pozostają nieświadomi istnienia i postępu jaskry. W końcowym stadium jaskry powstaje obraz tzw. **widzenia lunetowego**, w którym pole widzenia jest już na tyle zacieśnione, że obraz widziany jest jak „przez dziurkę od klucza” (rycina 1.). Z czasem dochodzi do zaniku widzenia centralnego z zachowaniem jedynie zdolności do postrzegania ruchu i światła padającego od strony skroniowej, a następnie całkowitej ślepoty.

## ETIOPATOGENEZA

Najważniejszym czynnikiem ryzyka w większości przypadków jest wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe, jednak zauważono, że w przypadku niektórych

populacji podwyższone wartości ciśnienia śródgałkowego występują jedynie wśród 50% pacjentów z pierwotną jaskrą otwartego kąta [5]. Prawidłowe ciśnienie wewnątrzgałkowe jest niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania oka, jako układu optycznego o gładkich i napiętych ściankach. Za to napięcie jest odpowiedzialna ciecz wodnista oka, produkowana w tylnej komorze oka w wyrostkach rzęskowych. Ciśnienie w oku ma prawidłową wartość, jeśli jest zachowana równowaga między szybkością wytwarzania, a odpływem cieczy wodnistej i wynosi ono wtedy od 10 do 21mmHg. Poziom bezpiecznego ciśnienia w oczach osób chorych powinien być niższy niż ustalona statystycznie norma. Jest to ważne w przypadku występowania dodatkowych czynników uszkadzających, takie jak miażdżyca, zbyt niskie ciśnienie tętnicze krwi, źle leczone nadciśnienie, zawał serca, udar mózgu lub niekontrolowana niedokrwistość, które mogą powodować niedokrwienie siatkówki i nerwu wzrokowego. Przy obecności wyżej wymienionych czynników nawet ciśnienie wewnątrzgałkowe, które znajduje się w granicach normy może się okazać zbyt wysokim dla danego oka. Z uwagi na mniejszą głębokość komory przedniej oka ludność Azji Wschodniej jest prawdopodobnie bardziej narażona na rozwój jaskry zamkniętego kąta [6]. Jednym z czynników ryzyka jest również obciążony wywiad genetyczny. W szczególności rozwój jaskry otwartego kąta jest związany z mutacjami w genach *MYOC*, *ASB10*, *WDR36*, *NTF4*, *TBK1* [7] oraz *RPGRIP1* [8]. Za rozwój jaskry wtórnej jest odpowiedzialna obecność innych jednostek chorobowych, prowadzących do niedokrwienia oka, takich jak retinopatia cukrzycowa, zakrzep żył siatkówki, czy zapalenie błony naczyniowej oka. Innymi czynnikami mogą być urazy oka, a także przedłużona steroidoterapia. Zbyt wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe może powodować mechaniczny ucisk i obciążenie tylnych struktur oka, zwłaszcza blaszki sitowej twardówki i sąsiednich tkanek [9]. Może to prowadzić do kompresji, deformacji i przebudowy blaszki sitowej, a w konsekwencji do mechanicznego uszkodzenia aksonów i zakłócenia transportu sygnału nerwowego. Badania z udziałem kotów i małp z eksperymentalnie wywołanym nadciśnieniem ocznym wykazały blokadę zarówno transportu w kierunku prostopadłym, jak i wstecznym aksonalnym na poziomie blaszki sitowej [10]. W układach doświadczalnych na wczesnym etapie jaskry występuje zakłócony transport aksonalny, co powoduje gromadzenie się pęcherzyków i dezorganizację mikrotubuli i neurofilamentów w obszarach przedlaminarnych i postlaminarnych. Podobne zmiany ultrastrukturalne we włóknach nerwu wzrokowego zaobserwowano w pośmiertnych ludzkich oczach z jaskrą [9].

## DIAGNOSTYKA

Do postawienia diagnozy potrzebne jest stwierdzenie typowych dla jaskry zmian w wyglądzie tarczy nerwu wzrokowego, a także charakterystycznych dla jaskry ubytków w polu widzenia.

### **Klasyczne metody diagnostyki jaskry**

Jako pierwsze z klasycznych badań przeprowadzanych w celu rozpoznania jaskry trzeba wymienić ocenę tarczy nerwu wzrokowego podczas badania dna oka. Pozwala ono stwierdzić anatomiczne uszkodzenia, powstające w obrębie tarczy nerwu wzrokowego w przebiegu jaskry. Włókna nerwowe siatkówki zbiegają się na tarczy tworząc na jej obwodzie pierścień nerwowo-siatkówkowy. Obszar w centrum tarczy pozbawiony włókien nazywany jest zagłębieniem. W przebiegu jaskry powstaje charakterystyczny obraz tarczy nerwu wzrokowego z szerokim i głębokim „zagłębieniem jaskrowym”. Z uwagi na osobnicze różnice w wielkości prawidłowej tarczy nerwu wzrokowego procedura diagnostyczna obejmuje również badania obrazowe rejestrujące wygląd tarczy nerwu wzrokowego lub/i grubości warstwy włókien nerwowych. Wykorzystywana jest w tym celu wysoce zaawansowana technologicznie aparatura, co pozwala na precyzyjną ocenę stopnia uszkodzenia nerwu wzrokowego w momencie leczenia. Ma to znaczenie w momencie wyboru odpowiedniej metody leczenia, a na późniejszych etapach stanowi podstawę do kontynuacji lub modyfikacji stosowanej terapii. Wśród stosowanych metod obrazowych możemy wyróżnić analizę tomograficzną zmian jaskrowych w tarczy nerwu wzrokowego (HRT) oraz badanie grubości warstwy włókien nerwowych wokół tarczy. W tym celu korzysta się z metod GDx, GDx VCC, a także optycznej koherentnej tomografii dna oka (OCT). Jednakże obecnie stosowane badania obrazowe dna oka nie są wystarczające do jednoznacznego rozpoznania lub wykluczenia jaskry. Do podstawowych badań diagnostycznych należy również badanie pola widzenia, czyli perymetria. Wykorzystywane są różnego rodzaju perymetry, charakteryzujące się różną czułością. Dzięki pomocy programów komputerowych pozwalają one na precyzyjną ocenę pola widzenia w obszarze 30° od centrum. Z uwagi na kluczowe znaczenie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego niezwykle istotnym jest jego mierzenie, czyli tonometria z użyciem specyficznych przyrządów, takich jak tonometr Schiotta, tonometr „komputerowy”, tonometr aplanacyjny Goldmanna. Wśród badań diagnostycznych jaskry znajduje się również badanie kąta przesączania, czyli

gonioskopia. Polega to na obserwacji naturalnej drogi odpływu cieczy wodnistej w dużym powiększeniu i oświetleniu lampą szczelinową. Najnowszą stosowaną metodą jest badanie obrazowe przedniego odcinka oka za pomocą tomografii optycznej (AS OCT) za pomocą którego można bezdotykowo wykryć stany anatomiczne prowadzące do zablokowania odpływu cieczy wodnistej przez kąt przesączania.

### **Innowacje w diagnostyce jaskry**

Utrata wzroku w przebiegu jaskry następuje stopniowo, a do rozpoznania dochodzi często dopiero w zaawansowanym stadium. Obecnie nie istnieje żaden sposób na przywrócenie utraconego pola widzenia. Z tego powodu niezwykle ważne jest by wykryć zmiany komórek nerwowych siatkówki na wczesnym etapie. W ostatnich latach nastąpił dynamiczny rozwój metod diagnostycznych, a także terapeutycznych jaskry. Szczególną wagę przykładają się do wykorzystania sztucznej inteligencji (AI) w połączeniu z nowoczesnym testem DARC (Detection of Apoptosing Retinal Cells).

#### DARC

Jest to test opracowany dzięki współpracy UCL (University College London) z ICL (Imperial College London). Polega on na dożylnym podaniu znacznika fluorescencyjnego, łączącego się następnie z komórkami siatkówki, które weszły w szlak apoptozy. Na wczesnym etapie apoptozy dochodzi do zmian strukturalnych błony komórkowej i następuje translokacja *fosfatydyloseryny* PS do zewnętrznej warstwy błony komórkowej [11]. Stworzony specjalnie w tym celu wariant znakowanej fluorescencyjnie aneksyny V (ANX776) łączy się z fosfatydyloseryną i dzięki konfokalnej skaningowej laserowej oftalmoskopii stanowi idealny znacznik, pozwalający wykryć jaskrowe zmiany komórek zwojowych siatkówki przed pojawieniem się zauważalnych objawów (rycina 2.) [12], umożliwiając w ten sposób wprowadzenie wczesnej terapii, co pomoże zapobiec lub opóźnić pojawienie się nieodwracalnych ubytków w polu widzenia. Ta nowoczesna metoda wiąże się również z szansą na dokładniejszą kontrolę leczenia jaskry [12], dzięki możliwości bezpośredniej oceny zmian w liczbie apoptycznych komórek zwojowych siatkówki. Oprócz tego DARC stanowi nadzieję na poprawę procesu diagnostycznego oraz monitorowania innych chorób degeneracyjnych, dla których nie ma obecnie skutecznych metod leczenia. Co ważne barwnik ANX776 okazał się być bezpieczny i nie

stwierdzono poważnych działań niepożądanych. Ma on krótki okres półtrwania wynoszący od 10 do 36 minut. Przeprowadzone badanie było pierwszym, podczas którego dokonano wizualizacji *in vivo* u ludzi zjawiska neuronalnej apoptozy.



Rycina 2. Obraz siatkówki uzyskany testem DARC.  
Komórki apoptyczne ukazane jako rozsiane białe punkty  
[Źródło: [https://www.reviewofoptometry.com/  
article/a-light-in-the-darc-seeing-glaucoma-before-it-strikes](https://www.reviewofoptometry.com/article/a-light-in-the-darc-seeing-glaucoma-before-it-strikes)].

## AI

Technologie oparte na sztucznej inteligencji są obecnie kluczowym elementem wielu dziedzin życia, w tym medycyny. Inspirowane siecią neuronalną specjalne zespoły algorytmów tworzone są w celu rozpoznawania ścisłych schematów, związanych z rozwojem określonej jednostki chorobowej [13]. W 2018 roku oparte na sztucznej inteligencji oprogramowanie IDx-DR zostało zatwierdzone przez amerykańską FDA (Food Drug Administration) jako skuteczna metoda diagnostyczna retinopatii cukrzycowej. Przez ostatnie lata trwały intensywne działania zmierzające w celu stworzenia algorytmu umożliwiającego rozpoznawanie wczesnych zmian powodowanych przez jaskrę. Różne grupy badawcze na całym świecie przeanalizowały modele uczenia maszynowego do diagnozowania jaskry, wykorzystując dostępne dane takie jak pole widzenia, optyczna tomografia koherencyjna (OCT) oraz charakterystyka tarczy nerwu wzrokowego. Dzięki temu wykazały doskonałą czułość, swoistość i pole pod krzywą ROC (AUC) [14-16]. Naukowcy z Centre for Eye Research Australia (CERA) nawiązali współpracę z firmą technologiczną Healgo Interactive Med-Tech (Kanton, Chiny) w celu opracowania systemu głębokiego uczenia, opartego na bazie danych zawierającej blisko 50 000 zdjęć zebranych z szeregu ustawień klinicznych w Chinach [15]. Algorytm głębokiego uczenia stworzony w celu wykrycia jaskrowej neuropatii wzrokowej został zweryfikowany na niezależnej próbie 8 000 obrazów i osiągnął ogólną dokładność diagnostyczną przekraczającą 90 procent (czułość = 95,6 procent, swoistość = 92,0 procent) [15].

**Test DARC połączony ze sztuczną inteligencją**

W 2020 roku zakończyła się II faza badania klinicznego nad testem DARC, w której zastosowano również sztuczną inteligencję. W badaniu wzięło udział 60 uczestników, z pośród których 40 było zdrowych, a 20 miało zdiagnozowaną jaskrę. Początkowo za pomocą sztucznej inteligencji po podaniu znacznika fluorescencyjnego wykonano skany siatkówek osób zdrowych. Następnie przeprowadzono badania na osobach ze zdiagnozowaną jaskrą. Uczestnicy badania byli kontrolowani przez kolejne 18 miesięcy. Sprawdzano, czy stan zdrowia oczu uczestników się pogarszał. U każdego pacjenta, u którego stwierdzano wynik testu DARC przekraczający określoną wartość wykrywano jaskrę postępującą podczas obserwacji. System precyzyjnie przewidział jaskrę 18 miesięcy zanim została ona potwierdzona metodą standardowej oceny obrazowej



siatkówki (OCT) [17][18]. Trwają prace nad zastosowaniem testu DARC do wykrycia stanów neurodegeneracyjnych, takich jak zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem, stwardnienie rozsiane, czy demencja. Połączenie metody DARC ze sztuczną inteligencją zostało zatwierdzone przez brytyjską Agencję ds. Leków i Produktów Opieki Zdrowotnej oraz FDA jako nowe narzędzie przeciwjaskrowe w badaniu klinicznym.

### **E-jaskra**

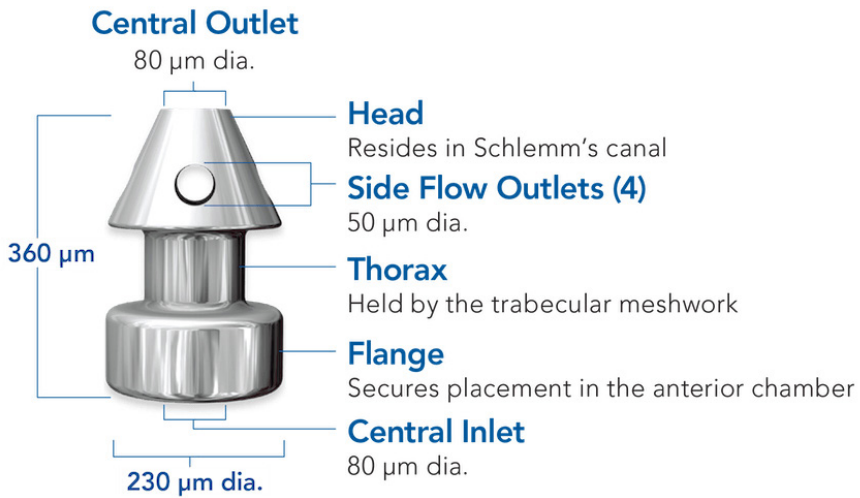
Polscy okuliści z prof. dr hab. n. med. Jerzym Szaffikiem na czele opracowali nowatorską metodę, która umożliwiła przeprowadzenie badań przesiewowych w kierunku jaskry pod koniec 2019 roku w Warszawie. E-jaskra jest platformą opartą na sztucznej inteligencji. System dokonuje oceny uzyskanych zdjęć oka korzystając z sieci neuronowej, która powstała na podstawie bazy danych stworzonej ze zdjęć oka ponad 2,5 tys. osób.

## **NOWOCZESNE METODY LECZENIA**

Jaskrowe uszkodzenie nerwu wzrokowego jest nieodwracalne i obecnie nie istnieje żadna metoda przywracająca utracone ubytki w polu widzenia. Terapia jaskry ma na celu zahamowanie postępu choroby w takim stopniu, aby pozwolić pacjentowi na zachowanie wystarczającej ostrości wzroku do końca życia. Aktualnie najważniejszym środkiem powstrzymującym postępujące uszkodzenie nerwu wzrokowego jest obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego [19]. Jest to możliwe przy zastosowaniu farmakoterapii, metod terapii laserowej, a także metod chirurgicznych [19]. Obecnie najpowszechniej korzysta się z leków farmakologicznych, które z punktu widzenia pacjentów są metodą najmniej korzystną. Są one bowiem związane z dyskomfortem spowodowanym liczebnością kropli, a także ich częstym zapuszczaniem. Nie można również zapomnieć o możliwych działaniach niepożądanych, występujących zwłaszcza po dłuższym stosowaniu. Porównywalną skutecznością, a także wysokim profilem bezpieczeństwa wykazują się dynamicznie rozwijające się minimalnie inwazyjne metody chirurgiczne (MIGS) i to na nich skupi się niniejsza praca. Można do nich zaliczyć nowe implanty wykorzystywane w leczeniu jaskry, takie jak iStent *inject*<sup>®</sup>, XEN<sup>®</sup> Gel oraz Hydrus<sup>®</sup> microstent, które zostały zaakceptowane przez FDA.

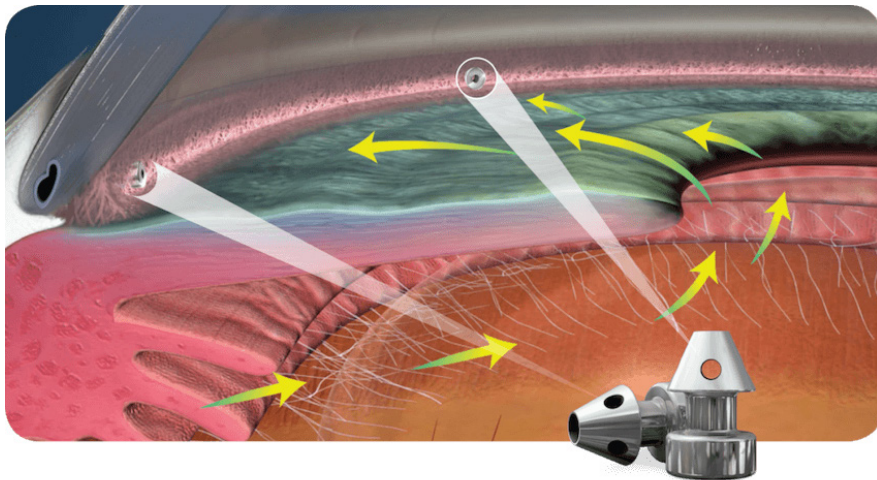
**iStent *inject*® Trabecular Micro-Bypass**

Amerykańska firma Glaukos stworzyła dwa rodzaje mikroimplantów, oba zatwierdzone przez FDA w 2012 i 2018 roku. iStent *inject*®, nowsza wersja iStent®, jest obecnie najmniejszym implantem wszczepianym do ciała człowieka (rycina 3.). Zabieg implementacji iStent *inject*® jest wskazany do użycia w połączeniu z zabiegiem zaćmy celem obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną jaskrą pierwotną otwartego kąta. Procedura polega na wszczepieniu dwóch tytanowych stentów tworzących nową drogę odpływu cieczy wodnistej oka poprzez siatkę beleczkowania. Oba implanty posiadają centralny wlot oraz wiele punktów odpływu, dzięki czemu zapewniony jest wielokierunkowy drenaż przez kanał Schlemma (rycina 4.) [20]. Stenty umieszczane są za pomocą pojedynczego, małego nacięcia w rogówce, dzięki czemu procedura jest łatwiejsza do wykonania, a ryzyko dla pacjenta jest minimalne. Wykazano kliniczną skuteczność implementacji iStent *inject*® w obniżeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego, a także wysoki poziom bezpieczeństwa, szybki czas rekonwalescencji i brak komplikacji, takich jak hipotonia [21-23]. Przewagą iStent *inject*® nad poprzednim modelem, czyli iStent® jest zastosowanie dwóch implantów zamiast jednego, tak jak w poprzedniej wersji. Wykazano wyższą efektywność w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego przy zastosowaniu większej liczby wszczepianych stentów [24]. Kolejną znaczącą korzyścią wynikającą ze zwiększenia liczby implantów jest redukcja liczby stosowanych leków farmakologicznych do jednego lub ich zupełna eliminacja u  $\geq 80\%$  pacjentów [22, 25, 26].



Rycina 3. iStent *inject*<sup>®</sup>

[Źródło: <https://www.glaukos.com/healthcare-professionals/istent-inject/>].



Rycina 4. Mechanizm działania iStent *inject*<sup>®</sup>

[Źródło: <https://www.glaukos.com/healthcare-professionals/istent-inject/>].

## XEN® Gel

Implant XEN® Gel (rycina 5.), produkt firmy Allergan Inc. jest sześćo-milimetrową hydrofilową, żelatynową rurką, usieciowaną aldehydem glutarowym [27][28]. Wszczepiony pod spojówkę zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez utworzenie drenażu i ułatwieniu odpływu cieczy wodnistej oka z komory przedniej poprzez kanał Schlemma [27]. W kontakcie z wodą urządzenie uwadnia się w ciągu 1-2 minut, zginając się i dostosowując do tkan-ki [28]. Minimalizuje to ryzyko pojawienia się wielu problemów obserwowanych w przypadku materiałów syntetycznych, takich jak erozja i uszkodzenie śródbłonna rogówki. XEN® Gel powoduje minimalną pozagałkową odpowiedź zwłóknieniową lub naczyniową. Implant zaprojektowano zgodnie z prawem Poiseuille'a w celu maksymalnego zminimalizowania pooperacyjnej hipotonii [27]. Zostały stworzone trzy modele XEN® Gel, różniących się wewnętrzną średnicą światła: 45, 63 i 140  $\mu\text{m}$ . Obecnie dostępny jest jedynie najmniejszy z nich. Procedura implementacji XEN® Gel jest przeznaczona dla pacjentów z jaskrą niekontrolowaną, pierwotną otwartego kąta, barwnikową, a także z jaskrą w przebiegu zespołu eksfoliacji [29]. Wykazano relatywne bezpieczeństwo, a także skuteczność zabiegu XEN® Gel. W przeprowadzonym badaniu i kontroli po roku od wykonanego zabiegu stwierdzono znaczące obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, a także liczbę koniecznych do stosowania leków farmakologicznych [30]. Badanie porównujące metodę implantacji XEN® Gel oraz trabekulektomii nie wykazało znamienych różnic pomiędzy tymi metodami poza większą liczbą zarejestrowanych komplikacji pooperacyjnych po trabekulektomii [31]. Stent XEN® Gel został zatwierdzony przez FDA w 2016 roku.

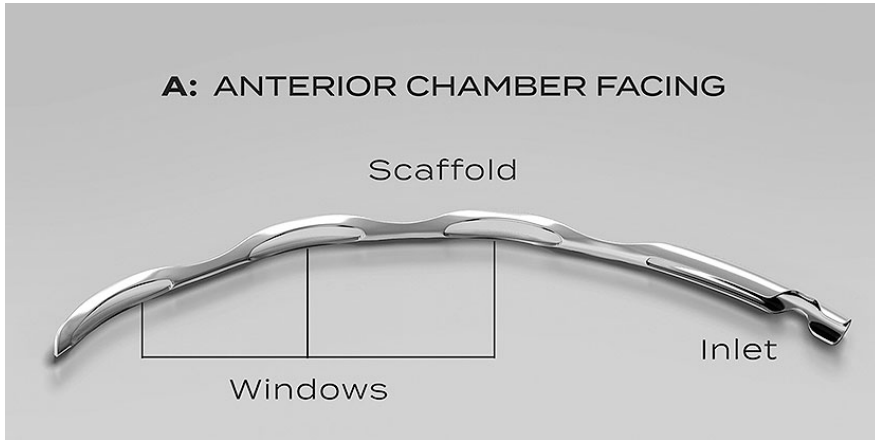


Rycina 5. Implant XEN® Gel

[Źródło: <https://www.cafs2020.com/blog/advancements-in-treating-glaucoma-with-the-xen-gel-stent>].

### Hydrus® Microstent

Hydrus® Microstent (rycina 6.) jest nitinolowym elastycznym implantem stworzonym przez firmę Ivantis Inc. i zaakceptowanym przez FDA w 2018 roku jako skuteczny sposób obniżenia ciśnienia śródgałkowego wykonywany wraz z zabiegiem zaćmy. Urządzenie ma charakterystyczny kształt zakrzywionej rurki o długości 8mm wszczepianej do kanału Schlemma u dorosłych pacjentów z łagodną lub umiarkowaną jaskrą pierwotną otwartego kąta. Po włożeniu mikrostant jest w stanie nawet pięciokrotnie rozszerzyć kanał Schlemma, co ma pozytywny wpływ na wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego [32]. Wśród MIGS jest jednym z najdokładniej sprawdzanych metod. W przeprowadzonym badaniu oceniającym skuteczność metody MIGS z zastosowaniem implantu Hydrus® Microstent oraz selektywnej trabekuloplastyki laserowej (SLT) wykazano efektywne obniżenie ciśnienia śródgałkowego bez poważnych komplikacji pooperacyjnych w obu przypadkach. Natomiast jeśli chodzi o farmakoterapię w ciągu 12 miesięcy po zabiegu, zastosowanie Hydrus® Microstent było związane ze znacznie mniej intensywnym stosowaniem leków farmakologicznych [33]. W porównaniu z podwójnym implantem iStent® wykazuje wyższy odsetek pacjentów ze zredukowaną lub nawet wyeliminowaną farmakoterapią po zabiegu, a także wyższą skuteczność zabiegu. Poziom bezpieczeństwa obu metod został uznany za podobny [34].



Rycina 6. Budowa implantu Hydrus® Microstent  
 [Źródło: <https://www.aaopt.org/editors-choice/hydrus-microstent-shows-promising-efficacy-at-2-ye>].

## WNIOSKI

Tematyka jaskry jest trudnym działem okulistyki i wymaga wysokiego stopnia innowacyjności. Z uwagi na fakt, iż choroba ta jest jedną z głównych przyczyn ślepoty na świecie, a jej przebieg jest podstępny i nieodwracalny, w ostatnich latach nastąpił dynamiczny rozwój metod mających na celu jej szybsze wykrycie i jak najskuteczniejsze zahamowanie jej postępu, tak aby umożliwić pacjentowi zachowanie użytecznej ostrości wzroku. Niewątpliwie to dzięki rozwojowi współczesnej technologii działania zmierzające w tym kierunku wykazują się dużym sukcesem. Być może w ciągu najbliższych lat zostaną rozpowszechnione badania przesiewowe w kierunku jaskry przeprowadzane za pomocą sztucznej inteligencji, co pozwoliłoby na wczesne wdrożenie metod terapeutycznych oraz w znacznej mierze zmniejszyłoby odsetek utraty wzroku z tejże przyczyny. Coraz chętniej myśli się o potencjalnym przeprowadzeniu zabiegu jaskry na wczesnym etapie, bez konieczności prowadzenia uciążliwej dla pacjenta farmakoterapii. Metody MIGS zyskują popularność z uwagi na chęć korzystania z szybszej, bezpieczniejszej, mniej radykalnej, lecz równie skutecznej, co trabekulektomia, metody. Mikroimplanty stworzone w celu leczenia jaskry są wynalazkami o wysokim potencjale. Pewne jest, że chirurgia oraz minimalnie inwazyjne metody chirurgiczne będą rozwijane i doskonalone.

## REFERENCJE

1. „Facts About Glaucoma”. National Eye Institute. Archived from the original on 28 March 2016. Retrieved 29 March 2016.
2. Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121:2081-2090.
3. Quigley HA. Glaucoma. *Lancet*. 2011;377:1367-1377.
4. Mantravadi, AV; Vadhar, N. Glaucoma. *Primary Care*. 2015;42(3):437–49.
5. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al.. Relationship between intra-ocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. *The Baltimore Eye Survey Archives of Ophthalmology*. 1991;109(8):1090–95.
6. Wang N, Wu H, Fan Z. Primary angle closure glaucoma in Chinese and Western populations. *Chinese Medical Journal*. 2002;115 (11):1706–15.
7. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) GLAUCOMA, PRIMARY OPEN ANGLE; POAG -137760.
8. Fernández-Martínez, Lorena; Letteboer, Stef; Mardin, Christian Y.; Weisschuh, Nicole; Gramer, Eugen; Weber, Bernhard Hf; Rautenstrauss, Bernd; Ferreira, Paulo A.; Kruse, Friedrich E. (April 2011). Evidence for RPGRIP1 gene as risk factor for primary open angle glaucoma. *European Journal of Human Genetics*. 2011;19 (4):445–451.
9. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma, II: the site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(4):635-649.
10. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Suh JK, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24(1):39-73.
11. Marino, G.; Kroemer, G. Mechanisms of apoptotic phosphatidylserine exposure. *Cell Res*. 2013;23:1247–1248.

12. Cordeiro MF, et al. Real-time imaging of single neuronal cell apoptosis in patients with glaucoma. *Brain*. 2017;140:1757–1767.
13. Artificial Intelligence, Machine Learning and Deep Learning. *Deeplearning4J (DL4J)*. 2017.
14. Xiangyu C, Yanwu X, Damon Wing Kee W, Tien Yin W, Jiang L. Glaucoma detection based on deep convolutional neural network. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2015;2015:715-718.
15. Li Z, He Y, Keel S, Meng W, Chang RT, He M. Efficacy of a Deep Learning System for Detecting Glaucomatous Optic Neuropathy Based on Color Fundus Photographs. *Ophthalmology*. 2018;125(8):1199-1206.
16. Singh A, Dutta MK, ParthaSarathi M, Uher V, Burget R. Image processing based automatic diagnosis of glaucoma using wavelet features of segmented optic disc from fundus image. *Comput Methods Programs Biomed*. 2016;124:108-120.
17. University College London. AI-supported test for very early signs of glaucoma progression. *ScienceDaily*. ScienceDaily. 2020.
18. Normando EM, Yap TE, Maddison J, Miodragovic S, P Bonetti P, Almonte M, Mohammad N, Ameen S, Crawley L, Ahmed F, Bloom PA, Cordeiro MF. A CNN-aided method to predict glaucoma progression using DARC (Detection of Apoptosing Retinal Cells). *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2020.
19. Reinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review *JAMA*. 2014;311:1901-1911.
20. Le K, Saheb H. iStent trabecular micro-bypass stent for open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:1937-1945.
21. Saheb H, Ahmed I. Micro-Invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23:96-104.
22. Katz LJ, Erb C, Carceller Guillamet A, et al. Long-term titrated IOP control with one, two, or three trabecular micro-bypass stents in open-angle glaucoma subjects on topical hypotensive medication: 42-month outcomes. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2018;12:255-262.



23. Lindstrom R, Lewis R, Hornbeak DM, et al. Outcomes following implantation of two second-generation trabecular micro-bypass stents in patients with open-angle glaucoma on one medication: 18-month follow-up. *Advances in Therapy*. 2016;33(11):2082-2090.
24. Bahler C.K, Hann C.R, Fjield T, et al. Second-generation trabecular meshwork bypass stent (iStent inject) increases outflow facility in cultured human anterior segments. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(6):1206-1213.
25. Katz LJ, Erb C, Carceller Guillamet AC, et al. Prospective, randomized study of one, two, or three trabecular bypass stents in open-angle glaucoma subjects on topical hypotensive medication. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:2313–2320.
26. Voskanyan L., Garcia-Feijoo J., Belda J. I., Fea A., Junemann A., Baudouin C. Prospective, unmasked evaluation of the iStent® inject system for open-angle glaucoma: synergy trial. *Advances in Therapy*. 2014;31(2):189–201.
27. De Gregorio A, Pedrotti E, Stevan G, Bertonecello A, Morselli S. XEN glaucoma treatment system in the management of refractory glaucomas: a short review on trial data and potential role in clinical practice. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2018;12:773-782.
28. Chaudhary A, Salinas L, Guidotti J, Mermoud, Mansouri K. XEN Gel Implant: a new surgical approach in glaucoma. *Expert Review of Medical Devices*. 2017.
29. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, et al. Treatment outcomes in the tube versus trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2012;153:789–803.
30. Kalina AG, Kalina PH, Brown MM. XEN® Gel Stent in Medically Refractory Open-Angle Glaucoma: Results and Observations After One Year of Use in the United States. *Ophthalmol Ther*. 2019;8:435–446.
31. Schlenker MB, Gulamhusein H, Conrad-Hengerer I, et al. Efficacy, safety, and risk factors for failure of standalone ab interno gelatin microstent implantation versus standalone trabeculectomy. *Ophthalmology*. 2017;124:1579–1588.
32. Richter GM, Coleman AL. Minimally invasive glaucoma surgery: current status and future prospects. *Clinical Ophthalmology*. 2016;10:189-206.

33. Fea A, Ahmed I, Lavia C, Mittica P, Consolandi G, Motolese I, Pignata G, Motolese E, Rolle T, Frezzotti P. Hydrus microstent compared to selective laser trabeculoplasty in primary open angle glaucoma: one year results: Hydrus vs SLT efficacy in glaucomatous patients. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2016.
34. I. I. K. Ahmed, A. Fea, L. Au et al., "A prospective randomized trial comparing hydrus and iStent microinvasive glaucoma surgery implants for standalone treatment of open-angle glaucoma," *Ophthalmology*. 2020;127(1):52–61.



# ZASTOSOWANIE TECHNOLOGII MOTION CAPTURE W OCENIE KLINICZNEJ I WSPOMAGANIU TERAPII OSÓB Z ZABURZENIAMI ZE SPEKTRUM AUTYZMU

Karolina Kamińska<sup>\*1</sup>, Dominika Kaźmierczak<sup>1</sup>,  
Sugarmaa Baasansuren<sup>1</sup>, Magdalena Świątko<sup>1</sup>

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Psychiatrii i Psychoterapii w Katowicach,  
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,

## **Abstrakt:**

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD) obejmują autyzm dziecięcy, autyzm atypowy, zespół Aspergera, dziecięce zaburzenia dezintegracyjne i nieokreślone całościowe zaburzenia rozwoju. Są to zaburzenia rozwojowe o nie do końca poznanej etiologii, których częstość występowania szacuje się obecnie na 1 na 54 dzieci w populacji. Charakteryzują się one trudnościami w interakcji emocjonalnej i społecznej, komunikacji werbalnej i niewerbalnej oraz powtarzającymi się, ograniczonymi wzorcami zachowań, zainteresowań lub czynności. Ekspresja twarzy osób z ASD często nie oddaje adekwatnie ich emocji albo jest mocno ograniczona. Występują także problemy z tworzeniem wspólnego pola uwagi. Objawy zaburzeń ze spektrum autyzmu są bardzo różnorodne i mają różny stopień nasilenia, który może zmieniać się w czasie. Wciąż brak jest obiektywnych metod ich oszacowania, co stwarza duży problem diagnostyczny i terapeutyczny. Możliwość takiej obiektywnej oceny stopnia nasilenia objawów, ich zmiany w czasie, a także specyficzności dla osób z ASD, stwarza technologia Motion Capture. Polega ona na rejestrowaniu ruchu ciała, a następnie przetworzeniu go na cyfrowe modele trójwymiarowe. To przechwycenie, a następnie analiza charakterystycznych ruchów osób z zaburzeniami ze spektrum autyzmu może okazać się niezwykle przydatna we wczesnej diagnostyce, badaniach naukowych i terapii, a także w stworzeniu systemów używanych

---

\* Adres korespondencyjny: karolina.kaminska311@gmail.com

w domach, szkołach i przedszkolach. Dzięki temu osoby z ASD będą mogły coraz lepiej funkcjonować w społeczeństwie.

**Słowa kluczowe:** ASD, Motion Capture

**Abstract:**

Autism spectrum disorder (ASD) encompasses classic autism, Asperger's syndrome, child disintegrative disorder and pervasive developmental disorder - not otherwise specified. These are disorders with incompletely known etiology, whose prevalence is currently estimated at 1 in 54 children in population. They are characterized by difficulties in emotional and social interaction, verbal and non-verbal communication and repetitive, restricted patterns of behavior, interests or activities. Facial expression of people with ASD does not often reflect their emotions adequately or are strongly limited. In addition, they have a problem with joint attention. The symptoms of autism spectrum disorder are very various and have different severity that can change over time. There are still no objective methods for estimating them, which creates a huge diagnostic and clinical problem. Motion Capture technology makes the possibility of this objective assessment of the severity of initial symptoms, their change over time, as well as specificity for people with ASD. It is the process of recording of movements of a body and then converting it to digital three-dimensional models. This capture of motions and the analysis of specific movements of people with autism spectrum disorder might be very useful in clinical practice, scientific research, therapy and also in creation of functioning systems at homes, schools and kindergartens. Thanks to this, people with ASD will be able to function better in society.

**Keywords:** ASD, Motion Capture

## WSTĘP

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD - autism spectrum disorder) są zaliczane do zaburzeń rozwojowych o prawdopodobnie wieloczynnikowej etiologii. Według klasyfikacji DSM-5 obejmują autyzm dziecięcy, autyzm atypowy, zespół Aspergera, dziecięce zaburzenia dezintegracyjne oraz całościowe zaburzenia rozwoju nieokreślone. Autyzm dziecięcy i zespół Aspergera są dwoma podstawowymi zaburzeniami ze spektrum autystycznego i zostały opisane w latach 40. XX wieku [1]. ASD występuje cztery razy częściej u chłopców. Częstość jego występowania stale rośnie, co nazywane jest "epidemią autyzmu" [2]. Obecnie zaburzenia ze spektrum autyzmu dotyczą 1 na 54 dzieci, a jeszcze w 2000 roku dotyczyły 1 na 150 [3]. W związku z tym naukowcy ciągle pracują nad wyjaśnieniem dokładnych przyczyn ASD, co usprawniłoby proces

diagnostyczny i wspomogłoby terapię. Choć do lat 80. XX wieku spekulowano, że autyzm jest wynikiem chłodnej relacji emocjonalnej matki z dzieckiem [4], to obecnie wśród możliwej etiologii najczęściej zwraca się uwagę na czynniki genetyczne [5], odmienność struktur mózgowych np. mózdzku [6] i ciała migdałowatego [7] oraz na czynniki środowiskowe [8]. Celem niniejszej pracy był przegląd i opisanie możliwości zastosowań technologii Motion Capture w ocenie klinicznej i wspomaganiu terapii osób z zaburzeniami ze spektrum autyzmu.

## DIAGNOSTYKA ASD

W racji tego, że badania na temat etiologii ASD wciąż nie są jednoznaczne to nie wiadomo czy któryś z czynników odgrywa przeważającą rolę w ich rozwoju. Warto pamiętać, że chociaż autyzm ma wiele charakterystycznych cech, to nie są one takie same u każdej osoby autystycznej, a ich nasilenie zmienia się z wiekiem. Możliwe, że nazwa "autyzm" kryje liczne problemy o różnorodnej etiologii, które łączą podobne wzorce zachowania [4, 9]. Dodatkowo autyzm jest zaburzeniem ukrytym, co oznacza, że brak jest obecnych widocznych objawów zewnętrznych np. zmian w wyglądzie ciała [4]. To wszystko stwarza duże problemy diagnostyczne, a sam proces postawienia ostatecznej diagnozy trwa często latami (tylko u 10% dzieci autyzm jest rozpoznany podczas pierwszej wizyty [10]). Potwierdzenie ASD bazuje głównie na stwierdzeniu u dziecka odstępstw w zachowaniu, a pierwsze objawy można dostrzec do 36 miesiąca życia. Wykonywana jest ocena stanu zdrowia dziecka (testy genetyczne, badania metaboliczne, badania słuchu i wzroku, EEG i badania obrazowe), testy takie jak ADOS-2 (Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition), ADI-R (Autism Diagnostic Interview - Revised) i CHAT (The Checklist for Autism in Toddlers), który jest najczęściej stosowanym testem w Polsce. Bardzo ważnym elementem procesu diagnostycznego jest zebranie dokładnego wywiadu z rodzicami o zachowaniu dziecka na co dzień oraz jego obserwacja (najlepiej w różnych sytuacjach i miejscach) [11]. Zebrane dane są porównywane do kryteriów diagnostycznych DSM-5 (dotyczących głównie trudności w zakresie odwzajemniania społeczno-emocjonalnego, komunikacji werbalnej i niewerbalnej oraz rozwijania i podtrzymywania wzajemnych relacji) [1, 12] i ICD. Niestety często zebrane informacje można różnie interpretować i zaobserwowane objawy mogą być mylone z innymi zaburzeniami (np. zaburzeniem lękowym albo hiperkinetycznym) [11]. Wprowadzenie obiektywnych i zautomatyzowanych metod diagnostyki ASD pozwoliłoby bardziej trafnie

i wcześniej postawić diagnozę, oszczędziłoby dużo czasu, określiłoby dokładny stopień zaawansowania zaburzeń i ich zmianę w czasie oraz pomogłoby szybko wdrożyć odpowiednią terapię. Jest to niezwykle ważne w rozwoju dziecka autystycznego, ponieważ wiek postawienia diagnozy wpływa na sukces działań terapeutycznych [1]. Pomocna może okazać się tutaj technologia Motion Capture.

## MOTION CAPTURE

Motion Capture (MoCap) jest technologią wizualizacji ruchów człowieka, która jest coraz częściej stosowana w różnych dziedzinach. Jej istotą jest wykrycie danych punktów, a następnie umieszczenie ich w przestrzeni trójwymiarowej. Te punkty są wykrywane dzięki specyficznym markerom umieszczonym np. na ciele danej osoby i rejestrowane przez co najmniej dwie kamery w danej chwili. Obecnie są też stosowane bardziej zaawansowane systemy MoCap bez użycia markerów. Rejestracja obrazu z kamer pozwala dokładnie zrekonstruować postać - jej ułożenie ciała i orientację przestrzenną w kolejnych klatkach animacji [13]. Technologia ta jest szeroko stosowana w grach komputerowych i przemyśle filmowym - to właśnie dzięki niej Andy Serkis stał się Gollumem w serii filmów "Władca Pierścieni" albo stworzono humanoidalne Na'vi w filmie "Avatar" Jamesa Camerona [14, 15]. Metoda MoCap znalazła też swoje zastosowanie w medycynie. Jest używana między innymi w fizjoterapii i neurologii - pozwala sprawdzić dysfunkcje ruchowe i postępy w rehabilitacji np. u osób po udarze [16]. Pozwala też dokładnie i obiektywnie analizować objawy choroby Parkinsona [17]. Obecnie Motion Capture stosuje się w medycynie coraz szerzej, szczególnie w schorzeniach, w których do tej pory trudno było obiektywnie i ilościowo określić zaburzenia ruchu albo były one trudno dostrzegalne dla człowieka. Swoje potencjalne zastosowanie ta technologia może więc znaleźć w zaburzeniach ze spektrum autyzmu, w których ze względu na nieznaną przyczynę ciągle brak jest obiektywnych metod diagnostycznych, a zmiany w zachowaniu, ruchach ciała i mimice twarzy są jednymi z pierwszych i najważniejszych objawów [11].

## MOTION CAPTURE

### W OCENIE OBJAWÓW SPOŁECZNYCH U OSÓB Z ASD

Obserwacja odchyłeń w zachowaniach społecznych jest jednym z kluczowych kryteriów diagnostycznych ASD i trudności z nimi związane są jednymi

z najwcześniej widocznych objawów [11]. Już 6-miesięczne dziecko z autyzmem poświęca mniej uwagi na obserwowanie ludzkiej twarzy, niż dziecko neurotypowe [18]. Dzieci autystyczne śledzą bodźce nieożywione tak jak inne osoby, ale nie poświęcają tyle samo uwagi ludziom, rzadziej nawiązując z nimi kontakt wzrokowy [4, 19]. Jednak nie jest tak, że dzieci i dorośli ze spektrum autyzmu nie reagują na kontakt wzrokowy w ogóle. Reagują na niego po prostu inaczej niż osoby neurotypowe [20]. Ponadto obserwuje się wyraźne ograniczenie zdolności inicjowania i podtrzymywania interakcji międzyludzkich [21]. U osób z ASD występują także problemy w tworzeniu wspólnego pola uwagi, czyli przenoszenia uwagi pomiędzy obiektem, a osobą, koordynowaniem kierunku patrzenia i ukierunkowywania uwagi [22], a to może mieć negatywny wpływ na rozwój dziecka w wielu obszarach np. językowym i społecznym. Uważa się, że osoby autystyczne mogą nie rozumieć znaczenia kierunku patrzenia, co sprawia im duże trudności w komunikacji interpersonalnej [23]. Zarówno u dzieci, jak i u dorosłych z ASD występują także powtarzalne, stereotypowe wzorce zachowań (wielokrotne powtarzanie sekwencji określonych ruchów), szczególnie w sytuacjach nowych, złożonych i stresujących [1, 4]. Możliwe, że za tymi zachowaniami nie stoi brak współczucia, empatii i chęć bycia samotnym, ale odbieranie otaczającego środowiska zbyt intensywnie, przez co osoby autystyczne nie potrafią śledzić tego, co się wokół nich dzieje i zamykają się w stereotypowych zachowaniach oraz wycofują się z otoczenia, nie interesując się tym, co robią ludzie wokół nich i nie reagując na bodźce pochodzące od tych ludzi [24, 25]. Okazuje się także, że zaburzenia ruchowe dotyczące zachowywania równowagi, utrzymywania postawy oraz motoryki języka i ust, a także nieprawidłowości w symetrii ciała podczas leżenia w okresie niemowlęcym mogą stanowić ważny sygnał ostrzegawczy w rozpoznawaniu autyzmu [26, 27]. W 2019 roku grupa naukowców z Izraela wykorzystując powyższe zaburzenia społeczne i technologię Motion Capture opisała na przykładzie 44 dzieci autystycznych jej przydatność do wczesnej diagnostyki ASD. Wykorzystała do tego złoty standard diagnozowania autyzmu - protokół ADOS. Każdy z modułów tego protokołu zawiera 3-12 minutowy segment poświęcony wolnej interakcji pomiędzy klinicystą i osobą badaną. Podczas tego segmentu klinicysta obserwuje czy u osoby badanej nie występują stereotypowe wzorce zachowań, czy inicjuje ona kontakt i czy go podtrzymuje oraz czy w ogóle zwraca uwagę na badającego. I właśnie ten segment wykorzystano do próby ilościowego określenia społecznych objawów ASD. W tym celu w pokoju, w którym przeprowadzano badanie zainstalowano cztery kamery Kinect V2 (Microsoft inc. USA) w każdym kącie pokoju na wysokości 1,5



metra. Każda kamera została połączona ze specjalnym komputerem, który za pomocą iPi Motion Capture (iPiSoftinc. Russia) bez użycia markerów odbierał dane z tych kamer i przetwarzał je do prezentacji trójwymiarowej. Do tego celu dostosowano 11 stawów tułowia i głowy, lokalizację oczu i oszacowano kierunek zwrotu twarzy dziecka i klinicysty. W badaniu zwracano uwagę na takie aspekty jak: odległość pomiędzy dzieckiem i klinicystą, procent czasu w którym dziecko zbliżyło i procent czasu w którym oddaliło się od klinicysty oraz zwracanie się dziecka twarzą do klinicysty (oszacowany za pomocą czterech lokalizacji - górnej i dolnej części głowy oraz obojgu oczu - dzięki temu dla każdej klatki animacji obliczono kąt pomiędzy wektorem spojrzenia i wektorem wskazującym w kierunku klinicysty) Wyniki tych interakcji porównano z wynikami ADOS danego dziecka, a także z jej składowymi dotyczącymi objawów społecznych - SA (social anxiety) i powtarzających się, stereotypowych wzorców zachowań - RRB (restricted and repetitive behaviors). SA obejmuje np. tworzenie wspólnego pola uwagi, kontaktu wzrokowego oraz inicjację kontaktów interpersonalnych. Wyniki pokazały, że badane dzieci nie wykazywały takiej samej odległości od klinicysty, ale była ona zależna od nasilenia ich objawów autystycznych określonych za pomocą ADOS, a także dla SA i RRB. Czas oddalania i zbliżania się do klinicysty był skorelowany z SA i ADOS, ale nie RRB. Okazało się także, że dzieci z cięższymi objawami ASD miały tendencję do odwracania swojej twarzy dalej od klinicysty. Najsilniejszy związek wystąpił pomiędzy nasileniem objawów społecznych ASD, a odległością i procentem czasu oddalania się od klinicysty, co oznacza, że dzieci z wyższymi wynikami ADOS wykazywały tendencję do częstszego unikania interakcji z klinicystą. Dzięki zastosowaniu w tym badaniu Motion Capture można potwierdzić i określić w sposób zautomatyzowany, ilościowy, obiektywny i krótki (wymagało to tylko 5 minut rejestracji) jeden z najczęstszych objawów ASD - unikanie interakcji społecznych. Określenie objawów społecznych w standardowy sposób w różnych testach diagnostycznych jest mocno ograniczone i często podobne wyniki zdobywają osoby o różnych stopniach ich zaawansowania. Obserwowanie tych objawów jest bardzo pracochłonne i często zależy od subiektywnej oceny badającego, przez co jest utrudnieniem w codziennej pracy klinicznej i w badaniach naukowych. Dzięki wspomnianemu zautomatyzowaniu określenia objawów społecznych za pomocą MoCap możemy usprawnić diagnostykę ASD, ocenić stopień zaawansowania objawów i ich zmianę w czasie śledząc postęp terapii. Ulepszenie tej techniki może usprawnić pracę nie tylko w pracy klinicznej, ale także w codziennym środowisku dzieci - w szkole, przedszkolu albo w domu [28].

## MOTION CAPTURE W OCENIE MIMIKI TWARZY OSÓB Z ASD

Dzieci i dorośli w spektrum zaburzeń autyzmu mają problemy w społecznym naśladowaniu, co może być związane z mniejszym zainteresowaniem tym, co robią ludzie wokół nich [4, 11]. Naśladowanie jest zjawiskiem złożonym, które już jako zabawa jest bardzo ważne w prawidłowym rozwoju społecznym dziecka [29]. Neuroobrazowanie wykazało, że mózg osób autystycznych wykazuje obniżoną aktywność korową w reakcji na ludzkie twarze. W związku z tym rozpoznawanie emocji i intencji innych ludzi jest u osób autystycznych zaburzone [9]. Już w latach 80. XX wieku w Londynie udowodniono, że dzieci z ASD mają do wyboru sortowanie zdjęć ludzkich twarzy zgodnie z emocją, a typem kapelusza, wybierały sortowanie według kapelusza [30]. Chociaż większość dzieci i dorosłych ze spektrum autyzmu potrafi rozpoznawać podstawowe emocje (np. radość, smutek, złość, strach) tak samo sprawnie jak osoby neurotypowe, to mogą nie interpretować tych emocji jako sygnały społeczne. Problem pojawia się także w interpretacji emocji bardziej złożonych jak np. wstyd, zainteresowanie, zazdrość i uwielbienie. Szczególnie gdy emocje te trzeba rozpoznać jedynie na podstawie oczu (np. na zdjęciu) [11, 31]. Nierozpoznanie komunikatów na podstawie oczu stwarza duży problem z interpretacją ekspresji mimicznej twarzy i odczytaniem intencji danej osoby. W związku z tymi problemami mimika osób autystycznych jest często odmienna od mimiki osób neurotypowych np. bardziej zubożała. Często nie oddaje ona tego co czują, nie jest adekwatna do danej sytuacji (może być dziwaczna, sztywna, maskowata oraz wydawać się po prostu mniej naturalna), a dzieci takie rzadko się uśmiechają (co często jest jednym z pierwszych sygnałów dostrzeganych przez rodziców) [4]. Problemy z mimiką twarzy są też jednym z kryteriów w teście ADOS. Na podstawie tych objawów podjęto próby wykorzystania odmienną mimiką twarzy osób z ASD w diagnostyce tworząc np. Facial Action Coding Systems (FACS) i Facial Expressions Coding Systems (FACES). Bazowały one na nagrywaniu ekspresji twarzy w reakcji na różne sytuacje i jej późniejszej ocenie na podstawie specyficznych ruchów np. obserwacji w zwolnionym tempie. I chociaż sposoby te pokazywały unikalne cechy mimiki twarzy osób z autyzmem, to nie okazały się one skuteczne jako narzędzie diagnostyczne, ponieważ zależały od interpretacji ludzkiej, przez co nie były w pełni obiektywne i zautomatyzowane. Bardziej obiektywną metodą jest fEMG (facial electromyography), ale okazała się ona mało przydatna, ponieważ niedostatecznie dokładnie uwzględniała szczegółowe ruchy wszystkich

mięśni twarzy [32]. Metodą, która może obiektywnie i bardziej szczegółowo opisywać odmienność mimiki twarzy osób autystycznych okazała się dopiero technologia Motion Capture. W badaniach bazujących na tej technice za pomocą 32 markerów umieszczonych na twarzy udowodniono, że uśmiechy osób z ASD są bardziej asymetryczne, a mimika mniej złożona, niż u osób neurotypowych [33]. W 2018 roku na grupie 19 osób z ASD i 18 osób neurotypowych przeprowadzono badanie mające na celu porównanie dobrowolnej mimiki twarzy osób z i bez ASD za pomocą MoCap. Każdej grupie pokazywano 36 kilkusekundowych nagrań bez dźwięku pochodzących z Mind Reading CD przedstawiających aktora odgrywającego różne emocje za pomocą ekspresji twarzy. Tymi emocjami były np. radość, smutek, gniew, zaskoczenie i obrzydzenie. Pokazano też nagrania na których jedna emocja przechodziła w inną. Uczestnicy badania siedząc na krześle oglądali je na ekranie i mieli za zadanie jak najdokładniej odtworzyć samemu prezentowaną sekwencję ruchów. Na ich twarzach umieszczono 32 markery - cztery markery 10-milimetrowe umieszczono w miejscach, w których skóra się nie rusza (na czole i skroniach), a pozostałe 28 markerów 4-milimetrowych umieszczono w miejscach, w których skóra jest w ruchu (w okolicach ust, brwi, powiek i policzków). Twarz podzielono również na 9 dystansów pomiędzy markerami: jeden na całej długości twarzy, trzy dystanse w obrębie oczu, dwa w obrębie nosa i trzy w obrębie ust. Nagrania zaś podzielono ze względu na intensywność (wysoka i niska) oraz rodzaj emocji (pozytywny i negatywny). Ruch rejestrowano za pomocą kamer VICON MX-T40 i przetwarzano za pomocą specjalnego programu stosowanego w przemyśle filmowym. W wyniku badania ustalono, że: osoby z ASD mają mało zróżnicowaną mimikę twarzy niezależnie od tego jaki rodzaj emocji naśladują - czy jest ona nacechowana pozytywnie czy negatywnie. Nie wykazano ogólnej znaczącej mniejszej intensywności ruchów twarzy. Możliwe, że część osób autystycznych wykazywało ubogą mimikę, podczas gdy niektórzy bardzo intensywną. Zarówno osoby neurotypowe jak i osoby z zaburzeniami ze spektrum autyzmu reagowały na emocję o wyższej intensywności większym ruchem twarzy, ale dzięki zmierzonym 9 dystansom pomiędzy markerami wykazano, że osoby z ASD nie potrafią utrzymywać emocji o wysokiej intensywności tak długo jak osoby neurotypowe (mimika badanych osób autystycznych była gwałtowna, często przesadzona na początku, a z czasem łagodniała). Ruchy ich twarzy trwały na tyle krótko, że można spekulować nad tym czy były one świadome i czy nie są związane z innymi zaburzeniami ruchowymi często występującymi u osób autystycznych. Emocje o mniejszej intensywności wypadały podobnie w obydwu grupach. Warto podkreślić, że

większa zmienność ruchu w czasie u osób z ASD nie jest związana ze zwiększoną złożonością. Badane osoby ze spektrum autyzmu wykonywały ruchy mięśni twarzy gwałtownie, szybko, powtarzalnie, a osoby neurotypowe bardziej subtelnie, mniej powtarzalnie we wzorcach i bardziej adekwatnie. Należy pamiętać, że badacze skupili się na dobrowolnej mimice twarzy, która może różnić się od spontanicznej ekspresji w naturalnych sytuacjach. Badanie to pokazało, dlaczego ekspresja twarzy osób autystycznych jest niejednoznaczna i trudna w interpretacji, co często prowadzi do ich niezrozumienia i wycofania. Dzięki wykorzystaniu technologii Motion Capture jesteśmy w stanie precyzyjnie śledzić subtelne różnice w ruchu twarzy oraz opisywać ilościowo i obiektywnie stopień zaawansowania ASD u dzieci i dorosłych. To narzędzie może okazać się niezwykle pomocne we wczesnej diagnostyce i ocenie klinicznej [32].

## MOTION CAPTURE W TERAPII ASD

Autyzm nie jest zaburzeniem wyleczalnym, ale odpowiednio dobrana terapia może znacznie pomóc osobom z ASD funkcjonować prawidłowo w życiu społecznym - uczyć się, rozwijać swoje zainteresowania oraz inicjować i usprawniać komunikację z innymi ludźmi. Dobrą terapię charakteryzuje między innymi odpowiednio szybki czas rozpoczęcia, jej indywidualizacja, jasno sformułowane cele terapii, systematyczność, różnorodność metod, prowadzenie jej w naturalnym środowisku oraz edukacja i wsparcie rodziny osób autystycznych [11]. Najczęściej dzieci i dorośli z ASD korzystają z wielu terapii jednocześnie, ponieważ nie ma jednej uniwersalnej i w pełni wystarczającej metody [1, 34]. Coraz częściej w terapii mają zastosowanie programy komputerowe. Okazuje się, że osoby ze spektrum autyzmu mają predyspozycje do korzystania z takiej formy terapii, ponieważ środowisko wirtualne jest dla nich swobodne w działaniu i daje im większą motywację do nauki, niż standardowe metody [35, 36]. Udowodniono też, że dzieci z autyzmem szybciej uczą się, gdy materiał był prezentowany jest w formie wideo, a nie w formie tradycyjnej [37]. Przypuszcza się także, że praca z komputerem jest dla osób autystycznych związana z mniejszym lękiem, niż terapia z wykorzystaniem interakcji społecznych [38]. A więc w ćwiczeniu prawidłowego rozwoju motorycznego i społecznego dziecka coraz większe znaczenie mają właśnie programy komputerowe, w tym programy bazujące na Motion Capture. Wykorzystanie tej technologii zachęca dzieci do rozwijania sprawności motorycznej w sposób dla nich przystępny i atrakcyjny [39]. Przykładem takich ćwiczeń jest gra Kinems dla dzieci z dyspraksją, która łączy poprawę umiejętności ruchowych ręki

z zabawą, przez co jest mniej nudna i męcząca [40]. Polski program Autilius Wspólna Uwaga stworzony dzięki technologii Motion Capture jest dostosowany do pracy z dziećmi z ASD i można używać go nawet w domach, ponieważ do jego działania potrzebny jest tylko komputer z kamerką internetową. Jest stworzony dla dzieci w wieku 3-7 lat, ale może być także stosowany u dzieci starszych. Program ten ma na celu budowę umiejętności tworzenia wspólnej uwagi - dzieci uczą się podążania za gestem wskazywania, za wzrokiem, kierunkiem głowy i inicjowania kontaktu. Dzięki temu, że gra ta została stworzona za pomocą MoCap dziecko nie tylko może dotykać ekranu lub używać myszki, ale może także uczestniczyć w tym programie za pomocą ruchów, co wyróżnia ten program wśród innych. Jest to dla dzieci autystycznych bardziej interesujące oraz wspiera ich motorykę i koordynację wzrokowo-ruchową. Dziecko może dokładnie śledzić własne ruchy, a dzięki możliwości ich spowolnienia, zatrzymania albo powtórzenia działania na komputerze może lepiej przeanalizować daną sytuację, co później może okazać się przydatne w codziennych relacjach społecznych. Program jest dla dzieci ciekawy, ponieważ nauka odbywa się przez zabawę, a całość jest osadzona w estetyce bajkowej. Ponadto Autilius Wspólna Uwaga zachęca do samodzielnej aktywności, uczy koncentracji i pomaga zrozumieć ekspresję mimiczną twarzy [41]. Dzięki takiemu rozwojowi osoby autystyczne mogą pielęgnować swoje mocne i wyjątkowe umiejętności, a to pozwoli być im częścią funkcjonującego społeczeństwa [9].

## PODSUMOWANIE

Zaburzenia ze spektrum autyzmu obecnie występują bardzo często, a ich wczesna diagnostyka pozwala na znaczną poprawę jakości życia osób nimi dotkniętych [1]. Dlatego tak ważne jest stworzenie obiektywnej, szybkiej i zautomatyzowanej metody diagnostycznej, której ciągle brakuje. Taką metodą może okazać się technologia Motion Capture. Badania pokazały jej przydatność w ocenie ilościowej objawów społecznych [28] i wykazały cechy charakterystyczne ekspresji mimicznej twarzy odróżniające osoby z ASD od osób neurotypowych [32]. Ponadto MoCap znalazł zastosowanie w terapii, w której dzieci autystyczne mogą kształtować swoje umiejętności w tworzeniu wspólnego pola uwagi [41]. Ulepszenie tych metod w przyszłości może być obiecującym krokiem w skutecznej diagnostyce i ułatwić funkcjonowanie dzieci i dorosłych z ASD na co dzień – w domach, szkołach, przedszkolach i pracy.

## REFERENCJE

1. Jarema, Marek. *Psychiatria*. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, 2016.
2. Kern, Janet K., and Anne M. Jones. "Evidence of toxicity, oxidative stress, and neuronal insult in autism." *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 9.6 (2006): 485-499.
3. Baio, Jon, et al. "Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014." *MMWR Surveillance Summaries* 67.6 (2018): 1.
4. Pisula, Ewa. *Autyzm: od badań mózgu do praktyki psychologicznej*. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, 2012.
5. Rutter, Michael. "Aetiology of autism: findings and questions." *Journal of Intellectual Disability Research* 49.4 (2005): 231-238.
6. Rogers, Tiffany D., et al. "Is autism a disease of the cerebellum? An integration of clinical and pre-clinical research." *Frontiers in systems neuroscience* 7 (2013): 15.
7. Swartz, Johnna R., et al. "Amygdala habituation and prefrontal functional connectivity in youth with autism spectrum disorders." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 52.1 (2013): 84-93.
8. Grabrucker, Andreas Martin. "Environmental factors in autism." *Frontiers in psychiatry* 3 (2013): 118.
9. Grandin, Temple, et al. *Mózg autystyczny: podróż w głąb niezwykłych umysłów*. Copernicus Center Press, 2016.
10. Howlin, Patricia, and Anna Moore. "Diagnosis in autism: A survey of over 1200 patients in the UK." *autism* 1.2 (1997): 135-162.
11. Pisula, Ewa. *Autyzm: przyczyny, symptomy, terapia*. Wydawnictwo Harmonia, 2018.
12. Maenner, Matthew J., et al. "Potential impact of DSM-5 criteria on autism spectrum disorder prevalence estimates." *JAMA psychiatry* 71.3 (2014): 292-300.

13. Pięciak, Tomasz, and Rafał Pawłowski. „Wizualizacja ruchu człowieka (Motion Capture).” *Inżynierowie dla Biologii i Medycyny: kwartalnik wykładowców i studentów inżynierii biomedycznej* 5 (2009): 22-27.
14. Perry, Rebecca. “Out-of-Body Workspaces: Andy Serkis and Motion Capture Technologies.”
15. Ng, Jenna. “Seeing movement: on motion capture animation and James Cameron’s *Avatar*.” *Animation* 7.3 (2012): 273-286.
16. Cannell, John, et al. “The efficacy of interactive, motion capture-based rehabilitation on functional outcomes in an inpatient stroke population: a randomized controlled trial.” *Clinical rehabilitation* 32.2 (2018): 191-200.
17. Das, Samarjit, et al. “Quantitative measurement of motor symptoms in Parkinson’s disease: A study with full-body motion capture data.” 2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE, 2011.
18. Macari, Suzanne, et al. “Context-Specific Dyadic Attention Vulnerabilities During the First Year in Infants Later Developing Autism Spectrum Disorder.” *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* (2020).
19. Speer, Leslie L., et al. “Face processing in children with autism: Effects of stimulus contents and type.” *Autism* 11.3 (2007): 265-277.
20. Pitskel, Naomi B., et al. “Brain mechanisms for processing direct and averted gaze in individuals with autism.” *Journal of autism and developmental disorders* 41.12 (2011): 1686-1693.
21. Volkmar, Fred R., et al. “Autism and pervasive developmental disorders.” *Journal of child psychology and psychiatry* 45.1 (2004): 135-170.
22. Kasari, Connie, Stephanny Freeman, and Tanya Paparella. “Joint attention and symbolic play in young children with autism: A randomized controlled intervention study.” *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 47.6 (2006): 611-620.
23. Warreyn, Petra, et al. “Temporal coordination of joint attention behavior in preschoolers with autism spectrum disorder.” *Journal of autism and developmental disorders* 37.3 (2007): 501-512.

24. Markram, Henry, Tania Rinaldi, and Kamila Markram. "The intense world syndrome-an alternative hypothesis for autism." *Frontiers in neuroscience* 1 (2007): 6.
25. Gepner, Bruno, and François Féron. "Autism: a world changing too fast for a mis-wired brain?." *Neuroscience&BiobehavioralReviews* 33.8 (2009): 1227-1242.
26. Jansiewicz, Eva M., et al. "Motor signs distinguish children with high functioning autism and Asperger's syndrome from controls." *Journal of autism and developmental disorders* 36.5 (2006): 613-621.
27. Esposito, Gianluca, et al. "An exploration of symmetry in early autism spectrum disorders: analysis of lying." *Brain and Development* 31.2 (2009): 131-138.
28. Budman, Ian, et al. "Quantifying the social symptoms of autism using motion capture." *Scientific Reports* 9.1 (2019): 1-8.
29. Winczura, Barbara, ed. *Autyzm na granicy zrozumienia*. Impuls, 2009.
30. Weeks, S. Jane, and R. Peter Hobson. "The salience of facial expression for autistic children." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 28.1 (1987): 137-152.
31. Baron-Cohen, Simon, Sally Wheelwright, and and Therese Jolliffe. "Is there a " language of the eyes"? Evidence from normal adults, and adults with autism or Asperger syndrome." *Visual cognition* 4.3 (1997): 311-331.
32. Zane, Emily, et al. "Motion-capture patterns of voluntarily mimicked dynamic facial expressions in children and adolescents with and without ASD." *Journal of autism and developmental disorders* 49.3 (2019): 1062-1079.
33. Guha, Tanaya, et al. "A computational study of expressive facial dynamics in children with autism." *IEEE transactions on affective computing* 9.1 (2016): 14-20.
34. Green, Vanessa A., et al. "Internet survey of treatments used by parents of children with autism." *Research in developmental disabilities* 27.1 (2006): 70-84.
35. Rajendran, Gnanathusharan. "Virtual environments and autism: a developmental psychopathological approach." *Journal of Computer Assisted Learning* 29.4 (2013): 334-347.



36. Moore, Monique, and Sandra Calvert. "Brief report: Vocabulary acquisition for children with autism: Teacher or computer instruction." *Journal of autism and developmental disorders* 30.4 (2000): 359-362.
37. Charlop-Christy, Marjorie H., Loc Le, and Kurt A. Freeman. "A comparison of video modeling with in vivo modeling for teaching children with autism." *Journal of autism and developmental disorders* 30.6 (2000): 537-552.
38. Wojaczek, Kinga, et al. „Zastosowanie programów komputerowych w terapii osób z zaburzeniami ze spektrum autyzmu Computer-assisted interventions in treatment of patients with autism spectrum disorders.”
39. Boutsika, Evgenia. "Kinect in education: A proposal for children with autism." *Procedia Computer Science* 27 (2014): 123-129.
40. Altanis, Giannis, et al. "Children with motor impairments play a kinect learning game: first findings from a pilot case in an authentic classroom environment." *J Interact Design Architect* 19 (2013): 91-104.
41. Info - Autilius, <http://www.autilius.pl/o-programie/info/>. Dostęp: 25 czerwca 2020.

# PRZECZASZKOWA STYMULACJA MAGNETYCZNA (TMS) JAKO BADANIE NA POGRANICZU NEUROLOGII I PSYCHIATRII - ROZWOJ I AKTUALNY STAN WIEDZY

Barbara Sławińska<sup>2\*</sup>, Wojciech Jaworski<sup>2\*</sup>,  
Aleksander Jaworski<sup>1</sup>, Jakub Kufel<sup>2</sup>

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Oddziale Klinicznym Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej,  
Wydział nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

2. Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religii, Katedra i Zakład Biofizyki,  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląsk Uniwersytet Medyczny w Katowicach

## **Abstrakt:**

Przeznaczona stymulacja magnetyczna (Transcranial magnetic stimulation – TMS) jest jedną z metod stosowanych w celu dostarczenia bodźców elektro-magnetycznych przez skórę głowy u przytomnych ludzi. Podczas nieinwazyjnego zabiegu polegającego na wywołaniu depolaryzacji i następczej hyperpolaryzacji neuronów, TMS wykorzystuje technologię indukcji elektromagnetycznej w celu wywołania słabego napięcia elektrycznego przy pomocy szybko zmieniającego się pola magnetycznego. Obecnie wykorzystuje się tą technikę nie tylko do pogłębienia wiedzy z zakresu neurofizjologii, ale znajduje ona coraz szersze zastosowanie w procesie terapeutyczno-leczniczym. Poprzez modyfikację dostępnych modalności opracowano wiele różniących się między sobą specyfikacją protokołów. Jednym z najlepiej przebadanych jest protokół Repetitive TMS (rTMS), który wykorzystuje serię powtarzalnych impulsów elektromagnetycznych o tej samej częstotliwości. Wykazano, że ze względu na profil jego działania, może znaleźć zastosowanie w leczeniu wielu chorób o podłożu neurologicznym i psychiatrycznym. Należą do nich m.in. depresja, zespół stresu pourazowego, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, schizofrenia, choroba Alzheimera czy choroba Parkinsona. Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie rozwoju techniki TMS, a także jego zastosowania w leczeniu wybranych chorób neuropsychiatrycznych. Charakteryzowano zalety wynikające z wdrożenia TMS do procesu terapeutycznego, a także jego wady. W tym

celu przeanalizowano literaturę dotyczącą zaburzeń neurologicznych, psychiatrycznych, przeczaszkowej stymulacji magnetycznej dostępną w popularnych bazach medycznych PubMed, Scopus, Google Scholar. Artykuły, które posłużyły do opracowania rozdziału były opublikowane po 01.01.2000r (wyłączając prace, które dotyczą historii). Kryterium włączenia było także streszczenie w języku angielskim

**Słowa kluczowe:** stymulacja magnetyczna, neurologia, psychiatria, innowacje, powtarzalna przeczaszkowa stymulacja magnetyczna

**Abstract:**

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a method providing electromagnetic impulses through the scalp of conscious humans. This non-invasive procedure aims to trigger depolarization and after it hyperpolarization of neurons via electromagnetic induction technology thanks to the electromagnetic field. Currently, TMS is used not only to explore and deepen the neurophysiology of human brain but as a useful tool in therapeutic process as well. Via modification of available modalities, scientists devised a variety of TMS protocols. One of the best-evaluated protocols is a Repetitive TMS (rTMS) which employs a series of repetitive electromagnetic impulses that have the same frequency. It was shown, that thanks to the features of this protocol it can be used in treating multiple severe psychiatric and neurologic disorders including depression, post-traumatic stress disorder, obsessive-compulsive disorders, schizophrenia, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. This chapter aims to give a short description of the history and development of TMS, characteristics of usage in chosen neurological and psychiatric disorders. Moreover, we mentioned the pros and cons of TMS. To achieve that, we analyzed literature available at popular medical bases: PubMed, Scopus, and Google Scholar. The articles which were included had been published after 01.01.2000 (the articles which were published before this date and were related to the history and development were included as well) and have an English abstract.

**Keywords:** Transcranial magnetic stimulation, neurology, psychiatry, innovations, repetitive transcranial magnetic stimulation

## WPROWADZENIE

W ciągu ostatnich dziesięcioleci naukowcy zajmujący się neurobiologią korzystali z postępu technicznego w nieinwazyjnej stymulacji mózgu u ludzi. Przechaszkowa stymulacja magnetyczna (Transcranial magnetic stimulation – TMS) jest jedną z metod stosowanych w celu dostarczania bodźców elektrycznych przez skórę głowy u przytomnych ludzi. Podczas nieinwazyjnego zabiegu polegającego na wywołaniu depolaryzacji i następczej hyperpolaryzacji neuronów, TMS wykorzystuje technologię indukcji elektromagnetycznej w celu wywołania słabego napięcia elektrycznego przy pomocy szybko zmieniającego się pola magnetycznego (o lokalnym natężeniu nawet 3 tesli). Ponieważ pole penetruje tkanki tylko do około 4 cm w głąb, stymulacji ulegają głównie kora mózgowa i rdzeń kręgowy. Pole magnetyczne jest generowane przez przyłożoną do głowy cewkę, której przyłożenie jest określane za pomocą pomiarów antropometrycznych z jednoczasowym użyciem rezonansu magnetycznego (MR) (Ryc. 1.).

Drażnienie poszczególnych części mózgu wpływa na pobudliwość i polaryzację neuronów, co pozwala na zbadanie ich funkcjonowania i istniejących połączeń między nimi. TMS jest badaniem bezpiecznym, dobrze tolerowanym i co najważniejsze skutecznym [1]. Na przestrzeni lat znaczenie i wykorzystanie TMS ewoluowało do poziomu, w którym możliwe jest nie tylko zobrazowanie czynności mózgu, ale także w którym znajduje coraz szersze zastosowanie w procesie terapeutyczno-leczniczym. Opracowano wiele różnych protokołów TMS, które różnią się między sobą. Protokół rTMS wykorzystuje serię powtarzalnych impulsów o tej samej częstotliwości (repetitive TMS, rTMS). Protokół TBS wykorzystuje serię impulsów o dużej częstotliwości i stosunkowo małej amplitudzie (tzw. wyładowania theta, theta burst stimulation, TBS). Protokoły mogą się różnić także w zakresie częstotliwości przeprowadzania sesji stymulacji – trwają prace nad tak zwanym przyspieszonym TMS (accelerated TMS, aTMS), w którym stosuje się nawet 4 sesje terapeutyczne w ciągu doby, aby uzyskać maksymalnie szybką odpowiedź kliniczną. Schematy terapeutyczne zakładają również organizację sesji stymulacji zaczynając od sesji o wysokiej częstotliwości przed sesjami z niską częstotliwością (protokół priming TMS, pTMS). Rozwój elektroencefalografii umożliwił ponadto synchronizację impulsów z rytmem alfa pacjenta (synchronized TMS, sTMS). W przypadku rTMS naukowcy wykazali, że wpływ na pobudliwość neuronów utrzymuje się dłużej niż czas trwania badania [2, 3]. Dzięki temu przedłużonemu działaniu na komórki nerwowe, pojawiły się nadzieje na leczenie wielu

chorób o podłożu neurologicznym, ale także i psychiatrycznym [4] uwarunkowanych przede wszystkim zaburzeniami pobudliwości komórek nerwowych. W badaniach wykazano, że impulsy cechujące się częstotliwością w przedziale 1-5 Hz hamują aktywność neuronów, a impulsy o częstotliwości powyżej 5 Hz je pobudzają [5].

Do szeregu schorzeń, w których upatruje się szans na poprawę funkcjonowania i leczenia pacjentów z wykorzystaniem rTMS należą oporna na leczenie depresja (TRD) [6], zespół stresu pourazowego [7], zespół leku uogólnionego [8], katatonia [9], zaburzenia obsesyjno-kompulsywne [10, 11], oraz zaburzenia nastroju [12, 13], schizofrenii [14], uzależnień [15], zaburzeń łaknienia [16], zespołu leku napadowego [17], choroby Alzheimerera [18], choroby Parkinsona [19].

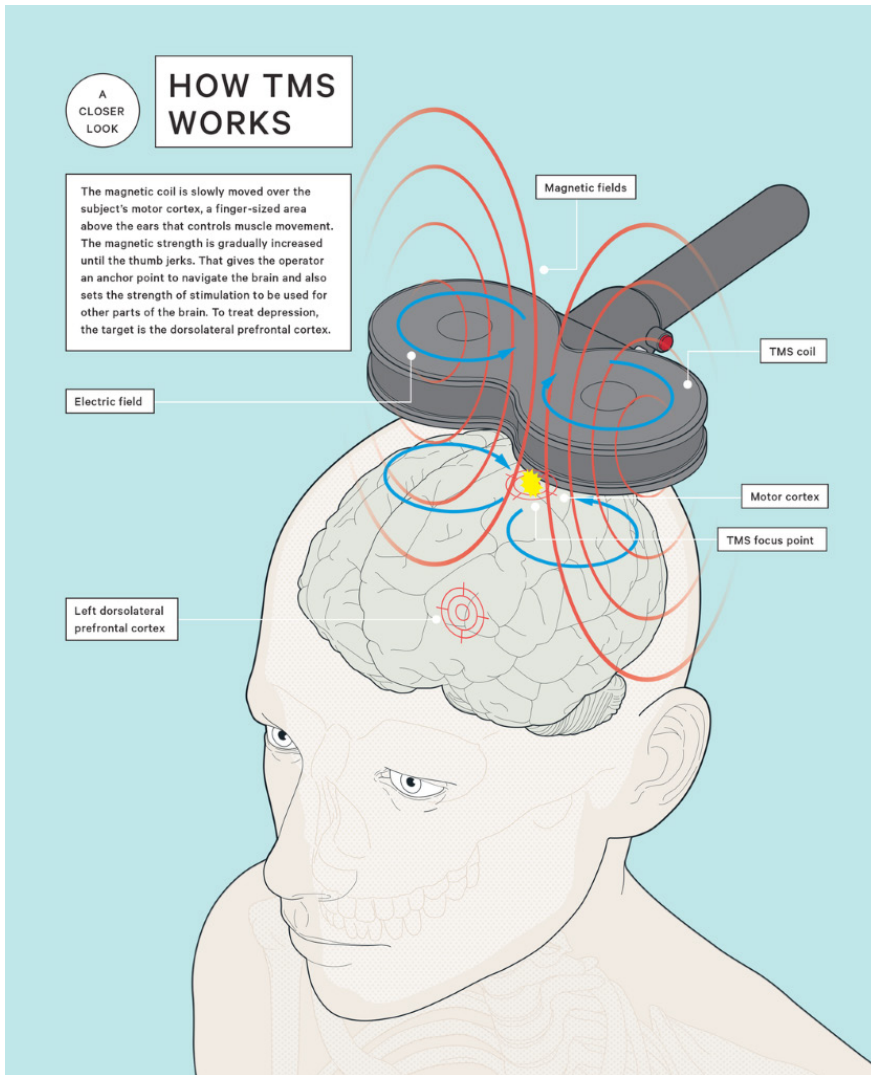
Celem niniejszego rozdziału jest scharakteryzowanie techniki TMS, a także zalet i wad wynikających ze stosowania jej w praktyce klinicznej.

## METODOLOGIA

Niniejszy rozdział został opracowany na podstawie publikacji naukowych dostępnych w medycznych bazach naukowych PubMed, GoogleScholar i Scopus. Artykuły, które posłużyły do opracowania tego rozdziału dotyczą tematyki przezczaszkowej stymulacji magnetycznej, chorób neurologicznych i psychiatrycznych i były opublikowane po 01.01.2000r (wyłączając prace, które dotyczą historii) oraz posiadają angielski abstrakt.

## HISTORIA

Początkowo TMS był wykorzystywany głównie do badania integralności przewodu korowo-rdzeniowego. Poza zastosowaniem TMS w dziedzinie diagnostyki, mapowania i monitorowania układu ruchu, znalazł on także zastosowanie w pracy naukowej ukierunkowanej na badaniu funkcji poznawczych ludzkiego mózgu oraz jako narzędzie terapeutyczne w schorzeniach neurologicznych i psychiatrycznych poprzez długoterminowe wpływanie na pobudliwość, a także na połączenia pomiędzy pobudzonymi sieciami neuronalnymi [21].

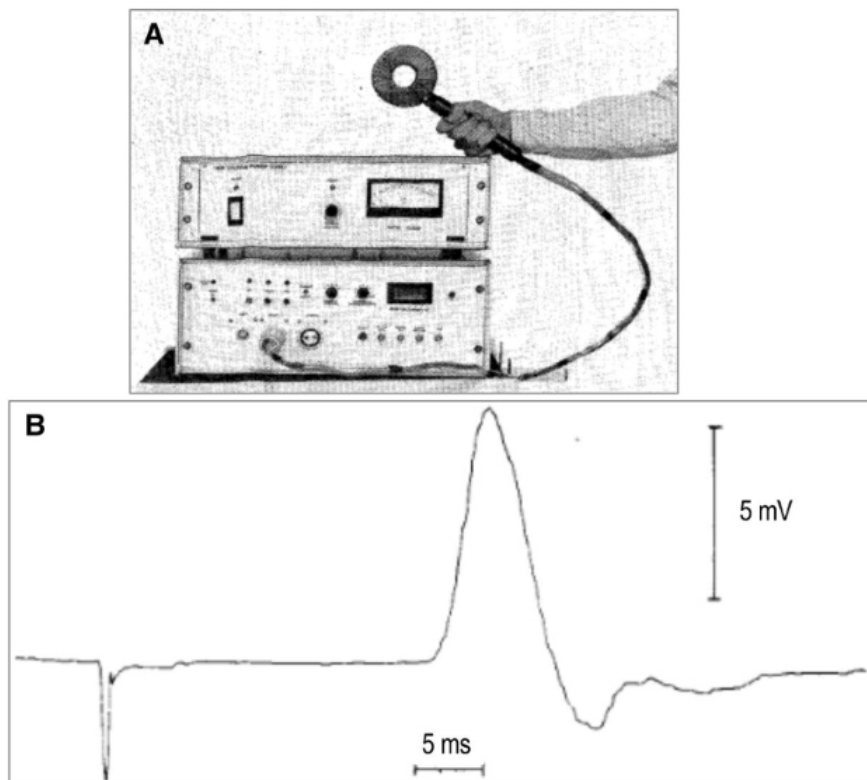


Ryc. 1. Na rycinie przedstawiono schemat funkcjonowania TMS [20].

Przecczaszkową stymulację magnetyczną zaprezentowano w roku 1985. Stała się nową alternatywą dla wysokonapięciowej przecczaszkowej stymulacji elektrycznej (transcranial electrical stimulation, TES). W przeciwieństwie do starszej metody, TMS oceniono jako bezbolesną, nieinwazyjną i prostą w użytkowaniu technikę badania procesów neurofizjologicznych. Cewki aparatu TMS nie miały bezpośredniego kontaktu ze skórą głowy [22]. W roku 1985 opublikowano wyniki badań dotyczących potencjału wywołanego układowo

(motor evoked potential, MEP) przez TMS, którego rejestrację dokonano z mięśni dłoni (Ryc. 2.).

Przecczaszkową stymulację magnetyczną zaprezentowano w roku 1985. Stała się nową alternatywą dla wysokonapięciowej przecczaszkowej stymulacji elektrycznej (transcranial electrical stimulation, TES). W przeciwieństwie do starszej metody, TMS oceniono jako bezbolesną, nieinwazyjną i prostą w użytkowaniu technikę badania procesów neurofizjologicznych. Cewki aparatu TMS nie miały bezpośredniego kontaktu ze skórą głowy [22]. W roku 1985 opublikowano wyniki badań dotyczących potencjału wywołanego układowo (motor evoked potential, MEP) przez TMS, którego rejestrację dokonano z mięśni dłoni (Ryc. 2.).



Ryc. 2 A. Magnetyczny stymulator i cewka. B. MEP nagrany z powierzchni elektrody nad mięśniem odwodzicielem palca małego. [21]

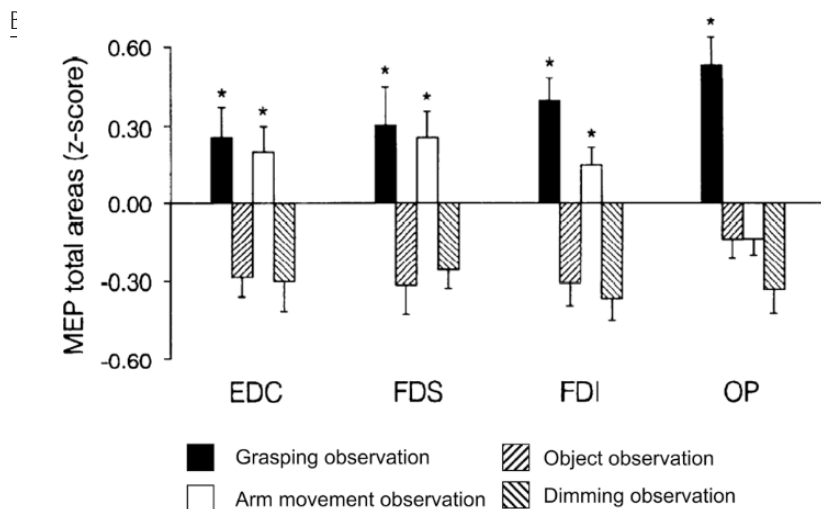
W 1993 Kujirai i wsp. rozszerzyli zastosowania TMS o paired-pulse protocol, dzięki czemu stało się możliwe zbadanie hamowania i torowania kory ruchowej mózgu [23].

Badanie przeprowadzone w 1995 roku przez Fatiga i wsp. jest jednym z pierwszych badań, które wykorzystało TMS do zbadania procesów poznawczych. W tym przypadku obserwowano wykonywanie różnorodnych czynności [21]. Badanie polegało na stymulowaniu obszaru lewej części kory ruchowej, która nadzorowała ruchy prawej dłoni u 12 pacjentów. W jego trakcie zarejestrowano MEP poprzez powierzchniowe EMG z czterech mięśni prawej dłoni. Zastosowano 4 doświadczalne założenia. Były nimi obserwacja osoby przeprowadzającej doświadczenie, która demonstrowała prawą dłońią chwyt przedmiotów o różnym kształcie, uważna obserwacja tych przedmiotów, obserwacja osoby przeprowadzającej badanie przy kreśleniu złożonego kształtu w powietrzu za pomocą wyprostowanego ramienia z luźno ułożoną dłońią, a także detekcja przyciemnianego bodźca świetlnego na ekranie (Ryc. 3.). Próby z mimowolnym przedbodźcem aktywności EMG były rzadkością i zostały wykluczone z analizy. Dodatkowo poproszono badanych o wykonanie obserwowanych czynności, przy czym zarejestrowano pracę mięśni. Zauważono, że MEP znacznie wzrosło podczas określonych warunków doświadczenia, w których badany obserwował wykonywany ruch. Ten schemat MEP odzwierciedlał schemat aktywności mięśnia rejestrowanego, kiedy badany wykonywał obserwowaną czynność [24]. Dane z tego badania miały duży wpływ na planowanie dalszych badań potwierdzających istnienie systemu neuronów lustrzanych u ludzi [25].

W roku 1997 Chen i wsp. zademonstrowali po raz pierwszy powtarzalny TMS (low-frequency repetitive TMS, rTMS) bazujący na niskich częstotliwościach. Autorzy wykazali, że obniżenie pobudliwości kory mózgowej dzięki rTMS, może mieć znaczenie w takich chorobach jak epilepsja i mioklonia [26].

Pascual-Leone i wsp. wykazali w swoim randomizowanym badaniu skrzyżowanym, że impulsy rTMS o wysokiej częstotliwości rzędu 10 Hz, które zostały wykorzystane do stymulacji lewej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej przyniosły zmniejszenie nasilenia objawów choroby [27]. Badanie to stało się punktem wyjścia dla wykreowania tezy, że rTMS może zostać wykorzystany w procesie terapeutycznym poważnych zaburzeń funkcjonowania mózgu. W konsekwencji doprowadziło ono także do dalszych badań na znacznie większą skalę, które efektem była zgoda Amerykańskiej Fundacji Żywności i Leków (U.S Food and Drug Administration – FDA) do leczenia lekoopornej depresji [28-30].





Ryc. 3. Rycina przedstawia średnie wartości MEPs dla wszystkich przedmiotów uwzględniając 4 założenia badania. Na osi X zaznaczono zarejestrowane mięśnie, a na osi Y wyniki MEP [21].

## ZASTOSOWANIE RTMS W LECZENIU ZABURZEŃ PSYCHIATRYCZNYCH

Dzięki zdolności do modulowania aktywności kory mózgowej, rTMS staje się coraz ważniejszym narzędziem terapeutycznym w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych. Wcześniejsze badania wykazały jego obiecującą skuteczność w leczeniu depresji i schizofrenii, a pojawiające się dowody znaleziono również u pacjentów z zaburzeniami lękowymi, zaburzeniami obsesyjno-kompulsywnymi.

### Bezpieczeństwo stosowania rTMS

Wywołanie napadu jest najważniejszym problemem dotyczącym bezpieczeństwa leczenia za pomocą rTMS. Jednak częstość występowania napadów drgawkowych w przypadku TMS jest stosunkowo niewielka i mniej wyraźna niż w przypadku obecnie stosowanych leków przeciwdepresyjnych [31]. Ogólnie szacowane ryzyko napadu wynosi <1 na 30000 sesji terapeutycznych (<0,003%) lub <1 na 1000 pacjentów użytkujących cewkę NeuroStar (Podręcznik użytkownika terapii NeuroStar TMS, Neuronetics, Inc., Malvern, PA) i 6 na 5000 pacjentów, u których terapia przeprowadzana jest cewką Brainsway (podręcznik użytkownika, Brainsway, Jerozolima, Izrael). Jednak protokoły TBS mają potencjalnie większe ryzyko wyzwolenia napadu niż tradycyjne

protokoły rTMS ze względu na wyładowania o wysokiej częstotliwości. Według niedawnego przeglądu, jeden przypadek napadu padaczkowego wystąpił po zastosowaniu TBS do pierwotnej kory ruchowej przy intensywności 100% spoczynkowego progu motorycznego [32].

Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym przez pacjentów jest ból skóry głowy. Dolegliwość jest przemijająca i stopniowe zwiększanie intensywności rTMS w pierwszym tygodniu może temu zapobiec [33]. Omdlenie wazowagalne może również wystąpić na początku sesji terapeutycznej. Należy zachować ostrożność, gdy pacjent wstaje. Słyszalny odgłos klikania podczas leczenia rTMS można zmniejszyć, stosując zatyczki do uszu [34], więc nie stanowi on dużego problemu, jest jedynym niekomfortowym uczuciem słuchowym podczas trwania sesji terapeutycznej.

## **Depresja**

Depresja jest stanem o wysokim stopniu nawrotu i ma tendencję do przechodzenia w stan przewlekły, przy czym > 10% przewlekłe chorych jest opornych na kilka interwencji psychofarmakologicznych [35]. Prawie 30% pacjentów z ciężkim zaburzeniem depresyjnym nie reaguje dobrze na leczenie farmakologiczne, psychoterapeutyczne czy somatyczne [36].

Zgodnie z ostatnim przeglądem konsensusu Clinical TMS Society, codzienny standardowy protokół HF TMS do lewej kory przedczołowej uważa się za bezpieczny i oparty na dowodach naukowych skuteczny w leczeniu ostrej fazy depresji u pacjentów z depresją oporną na inne formy leczenia, w tym farmakoterapię [37].

Stosowanie TMS jako leczenia podtrzymującego w celu zapobiegania nawrotom objawów jest bardzo interesujące w klinicznym leczeniu depresji i różni się od ponownego wprowadzenia TMS z innym ostrym przebiegiem. Zwykle definiuje się go jako regularne stosowanie TMS po doraźnym leczeniu (np. Co tydzień, co dwa tygodnie lub co miesiąc) przez dłuższy okres. Dowody na ten temat są mieszane i pochodzą głównie z otwartych badań, które obejmowały różne kontynuowane protokoły TMS [38-42].

## **Zespół stresu pourazowego**

Pacjenci z zespołem stresu pourazowego (PTSD), cierpią na rozregulowanie mózgu, takie jak nadmierne pobudzenie neurologiczne (np. Panika i zespół lęku uogólnionego) lub niestabilne pobudzenie neurologiczne (np. PTSD).

Chociaż leki przeciwdepresyjne lub psychoterapia mogą pomóc złagodzić objawy, niektórzy pacjenci nadal nie reagują w pełni na konwencjonalne leczenie. Dlatego w dalszej części skupiono się na zaktualizowanych danych dotyczących interwencji rTMS w leczeniu zaburzeń lękowych.

Berlim MT et al. W swojej metaanalizie obejmującej 3 randomizowane kontrolowane badania kliniczne (RCT) i obejmująca łącznie 64 pacjentów z oceną skuteczności TMS w porównaniu z stymulacją prawej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (DLPFC) w leczeniu PTSD i wykazała znaczną poprawę lęku i objawów depresyjnych po terapii rTMS w porównaniu z pozorowanym TMS [43]. Zgodnie z tą metaanalizą prawostronne DLPFC było bardziej skuteczne niż lewostronne leczenie, ale nie wykazano wyraźnej przewagi w przypadku częstotliwości wysokiej w porównaniu z niską.

W systematycznym przeglądzie medycyny komplementarnej i alternatywnej dla PTSD opisano podobne wyniki, z dowodami „A” (mocne dowody naukowe) dla rTMS [44]. Jednak wniosek ten pozostaje do potwierdzenia ze względu na szerokie kryteria włączenia pacjentów, niejednorodność między badaniami i małe rozmiary prób.

Zebrane dowody w naszym przeglądzie wskazują, że rTMS jest korzystny dla pacjentów z PTSD, zwłaszcza dla tych z przewlekłym, opornym na leczenie PTSD. Jednak biorąc pod uwagę niejednorodność badań, należy przetestować określone jednolite protokoły interwencji na dużych próbach, aby ustalić optymalną modalność rTMS dla PTSD.

## **Schizofrenia**

Większość pacjentów ze schizofrenią cierpi na trudne do leczenia objawy, takie jak halucynacje słuchowe, objawy negatywne lub zaburzenia poznawcze, które nie reagują w pełni na leki. rTMS zaproponowano jako nowe rozwiązanie w leczeniu pacjentów ze schizofrenią, zwłaszcza tych z uporczywymi halucynacjami słuchowymi. Dowody sugerują, że hipoaktywność w DLPFC jest skorelowana z objawami negatywnymi i poznawczymi, podczas gdy objawy pozytywne, w tym halucynacje słuchowe, wydają się być związane z nadpobudliwością w lewej korze skroniowo-ciemieniowej (TPC) [45]. Znaczenie optymalnego protokołu rTMS ukierunkowanego na określony wymiar objawowy schizofrenii jest jednym z najważniejszych zagadnień w badaniach klinicznych.

Przegląd systemowy i metaanaliza przeprowadzona przez Dougall N et al. obejmowały 41 RCT z łącznie 1473 uczestników, w celu zbadania skuteczności

TMS skroniowo-ciemieniowego i przedczołowego TMS w schizofrenii [46]. W dziewiętnastu badaniach stosowano przedczołowy TMS, zwykle HF TMS nad lewą korą przedczołową lub lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową. W pozostałych 22 badaniach stosowano TMS skroniowo-ciemieniowy, zwykle w lewym regionie skroniowo-ciemieniowym. Porównanie aktywnego i pozorowanego TMS ujawniło znaczną poprawę w zakresie halucynacji i pozytywnych objawów w skali zespołu pozytywnego i negatywnego (PANSS) w skroniowo-ciemieniowej skali TMS. Z drugiej strony nie było dowodów na to, że przedczołowy TMS lub przedczołowy TBS są lepsze od pozorowanego TMS pod względem ustąpienia halucynacji lub objawów pozytywnych. Jednak autorzy ocenili te wyniki jako dane naukowe o bardzo niskiej jakości, ponieważ jakość raportów z badań była często nieoptymalna, co wiązało się z ryzykiem silnego lub niemożliwego do ustalenia błędu.

### **Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (OCD)**

Istnieją dowody sugerujące, że nadmierne pobudzenie w obrębie obwodów korowo-prążkowo-wzgórzowo-korowych, w tym kory przedczołowej i okołoczołowej (OFC), dodatkowego obszaru ruchowego (SMA), prążkowie, gałki bladej i wzgórza może być odpowiedzialne za objawy OCD [47,48]. Dlatego też LF rTMS był często stosowany w powyższych regionach w celu zbadania wpływu rTMS na OCD. Wieloośrodkowe badanie z relatywnie małą próbką 22 pacjentów wykazało, że 6-tygodniowa obustronna LF rTMS nad SMA znacząco zmniejszyła objawy OCD i objawów depresji w porównaniu z pozorowaną [49]. Ponadto efekt ten utrzymywał się przez sześć tygodni – podczas wizyty kontrolnej.

rTMS jest bezpieczną interwencją i już wykazał obiecujący wpływ na zaburzenia psychiatryczne. Jednak nadal trwają debaty w takich kwestiach, jak znalezienie optymalnej modalności rTMS dla określonego wskazania klinicznego oraz dokładnej skuteczności rTMS u pacjentów z objawami opornymi na leczenie.

## ZASTOSOWANIE TMS W LECZENIU CHORÓB NA PODŁOŻU NEUROLOGICZNYM

### **Choroba Parkinsona**

Choroba Parkinsona jest zaburzeniem neurodegeneracyjnym, której podłoże jest zarówno uwarunkowane czynnikami środowiskowymi, jak i genetycznymi. Od dawna jest ona utożsamiana z zaburzeniami motorycznymi, jednak najnowsze badania pokazują, że dochodzi również do zaburzeń niezwiązanych z aparatem ruchu tj. depresja, zaburzenia poznawcze [50]. Tło patofizjologiczne oparte jest na utracie neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej związanej z ciałami Lewy'ego [51]. Ponadto w przebiegu choroby dochodzi do zaburzeń w obrębie powstawania neuroprzekazników, patologii w innych regionach ośrodkowego układu nerwowego a także powstawania agregatów białkowych, innych niż ciała Lewy'ego. W wyniku tych procesów degeneracyjnych choremu zaczyna towarzyszyć zespół objawów ruchowych, zwany parkinsonizmem, czyli spowolnienie ruchowe, drżenie spoczynkowe, sztywność koła zębatego, zaburzenia równowagi [52]. Choroba ma charakter postępującej. Uważa się, że zaburzenia motoryczne są przynajmniej częściowo związane z dysfunkcją pierwotnej kory ruchowej (M1) [53]. TMS aktywuje neurony korowe znajdujące się do 2–3 cm pod powierzchnią kory mózgowej, indukując prąd elektryczny generowany przez szybko zmieniające się pole magnetyczne. Podawanie TMS w sposób powtarzalny, w zależności od częstotliwości lub wzorca stymulacji, może ułatwiać lub hamować połączenia korowo-korowe synaptyczne, prowadząc do zwiększenia lub zmniejszenia pobudliwości korowej [54]. Wpływ zmian pobudliwości synaps w obrębie układu ruchowego może złagodzić objawy PD [55]. W badaniach przeprowadzonych przez Antonio P. Strafella i wsp. wykazano, że powtarzalny TMS w sposób pośredni indukuje uwalnianie dopaminy przez skorupę [51]. Sugeruje się, że możliwość regulowania wydzielania dopaminy, w niewielki sposób niwelowało by skutki jej niedoboru, lecz jest to zmienne osobniczo, przez co dalej trwają badania nad ujednoceniem efektów klinicznych i udoskonaleniu TMS w chorobie Parkinsona [56].

Do tej pory efekty leczenia TMS są oceniane za pomocą skal klinicznych, lecz zmiany kliniczne mogą nie być zgodne ze zmianami pomiarów elektrofizjologicznych w korze. Dlatego też ważne jest znalezienie spójnego, obiektywnego i porównywalnego parametru elektrofizjologicznego jako wskaźnika efektu leczenia [57].

## Choroba Alzheimera

Choroba Alzheimera (Alzheimer's disease) jest najczęściej spotykanym zaburzeniem neurodegeneracyjnym prowadzącym do demencji. Choroba cechuje się wysoką zapadalnością i ma charakter postępujący prowadząc do śmierci chorego. Wczesne symptomy często są błędnie wiązane z wiekiem lub ze stresem [58]. Początkowo chory ma problem z przypomnianiem sobie niedawnych zdarzeń. W zaawansowanym stadium choroby mogą występować takie objawy jak splątanie, drażliwość, agresja, wahania nastroju, trudności językowe, utrata pamięci długotrwałej. Chorzy wyłączają się w końcu z życia rodzinnego i społecznego [59]. Tło patofizjologiczne choroby oparte jest na atrofi i degeneracji neuronów spowodowanych akumulacją toksycznego  $\beta$ -amyloidu na zewnętrznej powierzchni komórek nerwowych. Ważną rolę w patogenezie choroby odgrywa także białko Tau, które w warunkach fizjologicznych stabilizuje mikrotubule komórkowe, umożliwiając tym samym prawidłowy transport substancji m.in. odżywczych wzdłuż aksonu. W chorobie Alzheimera białko Tau ulega hiperfosforylacji, która sprawia, że białko ulega nieprawidłowej agregacji uczestnicząc w tworzeniu splątków neurofibrylarnych, dezintegrując tym samym układ transportujący w neuronie [60].

Niestety stosowane leki takie jak inhibitory acetylocholinoesterazy (AChE-I) i receptorów NMDA mają ograniczone działanie, które nie przynosią wymiernych korzyści w dłuższej perspektywie czasu [61]. Z tego powodu upatruje się szansy dla pacjentów zmagających się z chorobą Alzheimera w wykorzystaniu rTMS. Badania kliniczne z ostatnich 20 lat pokazały, że impulsy o różnej częstotliwości i nasileniu wpływając na pobudliwość neuronów korowych mogą złagodzić objawy AD. Z tego powodu rTMS stanowi szansę dla przyszłości procesu terapeutycznego pacjentów z AD [62-65].

Cotelli i wsp. w swoim badaniu przeprowadzonym na 15 pacjentach uzyskali natychmiastową poprawę w nazywaniu czynności przez chorych po obustronnej stymulacji grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej (DLPFCs) [66]. Sukces terapeutyczny skłonił Cotteliego i wsp. do przeprowadzenia nowego badania na grupie 24 osób. Podzielono ich na pacjentów z łagodnym, a także średnim i zaawansowanym AD. Stymulując DLPFCs za pomocą rTMS uzyskali natychmiastową poprawę w nazywaniu czynności w obu grupach pacjentów, a także w nazywaniu przedmiotów wśród pacjentów ze średnim i zaawansowanym AD. D [67]. W Badaniu wykorzystano pojedynczą sesję rTMS w celu oceny natychmiastowego wpływu na funkcje kognitywne. W celu oceny długofalowego działania rTMS na kondycję funkcji kognitywnych

Cotelli i wsp. przeprowadzili próbę z wieloma punktami odniesienia (multiple baseline trial) na 10 pacjentach, których podzielono na dwie grupy. Lewe DLPFC pierwszej z nich była stymulowana impulsami w rTMS o wysokiej częstotliwości 20Hz przez okres 4 tygodni 5 razy dziennie. Druga grupa została poddana placebo rTMS o wysokiej częstotliwości trwającym 2 tygodnie. Po upływie 2 tygodni autorzy zaobserwowali znaczącą poprawę funkcji kognitywnych w pierwszej grupie w stosunku do grupy placebo [68].

Wyniki badań nad wykorzystaniem rTMS w procesie leczniczym pacjentów z AD dają nadzieję na poprawę funkcjonowania tych chorych w przyszłości, jednak dalej nie opracowano jednoznacznych wytycznych dotyczących prowadzenia sesji terapeutycznych. Poza częstotliwością impulsów dalej niezbadany jest wpływ wielu czynników mogących wpływać na efekty kliniczne. Należą do nich kształt cewki, odległości między cewką a korą mózgową, wielkość obszaru poddawanemu stymulacji, użycie konkretnego środka farmakologicznego wspierającego terapię czy funkcjonalność stymulatora rTMS [69].

Pacjenci z AD często zmagają się z depresją [70]. Częstość występowania depresji wśród pacjentów z AD może sięgać 50% pacjentów [71]. Starkstein i wsp. donoszą, że nawet łagodne objawy depresji towarzyszą upośledzeniu umysłowemu [72]. TMS jest zatwierdzony do leczenia lekoopornej depresji [73]. Z powodu współwystępowania depresji u pacjentów z AD ciężko jest ocenić realny wpływ TMS na łagodzenie objawów AD. Ze względu na łagodzenie objawów depresji, odnosi się poprawę jakości życia u pacjentów z AD, którzy w skalach oceny derepsji i apatii wypadali lepiej w stosunku do pacjentów nieleczonych przy pomocy TMS [74]. Niektórzy naukowcy wykluczali z grup badawczych pacjentów ze współistniejącą depresją w celu maksymalnie miarodajnej oceny leczenia wyłącznie AD [75, 76]. Agencja Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration – FDA) podkreśla, że istnieje potrzeba przeprowadzania większej ilości badań, na większych grupach pacjentów, aby rozwiązać kwestie sporne dotyczące leczenia pacjentów z AD za pomocą rTMS [77].

## DYSKUSJA

Stymulowanie kory mózgowej za pomocą TMS jest niewątpliwie przyszłością procesu terapeutycznego chorób psychiatrycznych i neurologicznych. Rozwój tej techniki na przełomie lat doprowadził nas od momentu, w którym możliwe było tylko i wyłącznie badanie procesów fizjologicznych zachodzących w ludzkim mózgu do momentu, w którym próbuje się leczyć bardzo

poważne zaburzenia i choroby, które uniemożliwiają prawidłowe funkcjonowanie społeczne osobom nim dotkniętym. Najwięcej badań opisujących kliniczne znaczenie TMS dotyczy leczenia objawowego depresji. Autorzy badań donoszą o poprawie jakości życia pacjentów. Inne badania opisujące wpływ TMS na poszczególne choroby również stawiają w korzystnym świetle tę technikę. Często jednak autorzy podkreślają, że wybór pacjentów do poszczególnych grup badawczych bywa trudny m.in. ze względu na choroby współistniejące jak na przykład współistniejąca depresja u pacjentów z AD. Utrudnia to przeprowadzenie miarodajnego badania, które w sposób obiektywny oceniałoby wpływ leczenia na chorobę Alzheimera. Przed naukowcami stoi wiele nierozwiązanych kwestii, których wyjaśnienie mogłoby w znaczący sposób przyczynić się do poprawy leczenia pacjentów psychiatrycznych i neurologicznych. Aby rozwikłać je wszystkie, eksperci podkreślają, że konieczne jest dalsze prowadzenie badań, które miałyby na celu poszerzenie naszej wiedzy o wpływie impulsów elektromagnetycznych na pobudliwość neuronów kory mózgowej. TMS jest w pełni bezpieczną metodą leczniczą, jednak i ona nie jest wolna od efektów ubocznych. Udoskonalanie tej technologii powinno mieć również na uwadze minimalizację negatywnego wpływu na pacjenta. Powinno się dążyć do większej powszechności aparatury do przeprowadzania TMS na oddziałach neurologicznych i psychiatrycznych. Z pewnością będzie to z początku trudne ze względu na wysokie koszty sprzętu, jednak na bardziej optymalne zarządzanie wieloma chorobami może się to przyczynić do lepszej ekonomizacji w dłuższej perspektywie czasu. Aktualne zdobycze TMS z pewnością można nazwać innowacjami, które w przyszłości mogą poprawić jakość życia pacjentów neurologicznych i psychiatrycznych.

## WNIOSKI

TMS jest bezpieczną techniką pozwalającą na badanie neurofizjologii ludzkiego mózgu, a także jako narzędzie terapeutyczne w licznych chorobach o podłożu psychiatrycznym i neurologicznym. TMS przyczynia się do łagodzenia objawów m.in. takich chorób jak depresja, schizofrenia, PTSD, OCD, choroba Parkinsona czy choroba Alzheimera. Ze względu na różnorodność modalności TMS takich jak częstotliwość impulsów, czas trwania sesji, ilość sesji w przeciągu dnia, obszar stymulowanej kory mózgowej czy odległość cewki od powierzchni głowy wyniki badań są często niejednoznaczne i nieoczywiste. Należy pracować nad zmniejszeniem ryzyka skutków ubocznych takich jak napady padaczkowe, ból głowy, a także nad starannym doбором pacjentów



do grup badawczych w celu uzyskania maksymalnie wiarygodnych i mierzalnych wyników. TMS jest techniką, która z całą pewnością jest przyszłością procesu terapeutyczno-leczniczego w neurologii i psychiatrii, dlatego wymaga poświęcenia jej większej ilości wysokiej jakości badań i adekwatnego nakładu finansowego na ich prowadzenie.

## REFERENCJE

1. Barker, Anthony T., and Kevin Shields. "Transcranial magnetic stimulation: basic principles and clinical applications in migraine." *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 57.3 (2017): 517-524.
2. Siebner, H. R., et al. "Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp." *Neurology* 52.3 (1999): 529-529.
3. Pascual-Leone, A., et al. "Transcranial Magnetic Stimulation Selected References (August 2002)." *Neuropsychologia* 37.2 (1999).
4. Guo, Qian, Chunbo Li, and Jijun Wang. "Updated review on the clinical use of repetitive transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders." *Neuroscience bulletin* 33.6 (2017): 747-756.
5. Lefaucheur, Jean-Pascal, et al. "Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)." *Clinical Neurophysiology* 125.11 (2014): 2150-2206.
6. Akhtar, Hafsa, et al. "Therapeutic efficacy of neurostimulation for depression: techniques, current modalities, and future challenges." *Neuroscience bulletin* 32.1 (2016): 115-126.
7. Berlim, Marcelo T., and Frederique Van den Eynde. "Repetitive transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex for treating posttraumatic stress disorder: an exploratory meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials." *The Canadian Journal of Psychiatry* 59.9 (2014): 487-496.
8. Michael, Nikolaus, and Andreas Erfurth. "Treatment of bipolar mania with right prefrontal rapid transcranial magnetic stimulation." *Journal of*

affective disorders 78.3 (2004): 253-257.

9. Grisaru, Nimrod, et al. "Catatonia treated with transcranial magnetic stimulation." *American Journal of Psychiatry* 155.11 (1998): 1626g-1626.
10. Modirrousta, Mandana, et al. "The efficacy of deep repetitive transcranial magnetic stimulation over the medial prefrontal cortex in obsessive compulsive disorder: results from an open-label study." *Depression and anxiety* 32.6 (2015): 445-450.
11. Greenberg, Benjamin D., et al. "Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study." *American Journal of Psychiatry* 154.6 (1997): 867-869.
12. Kolbinger, Hans Martin, et al. "Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression—a pilot study." *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 10.4 (1995): 305-310.
13. Yaroslavsky, Y., et al. "Is TMS therapeutic in mania as well as in depression?." *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement* 51 (1999): 299.
14. Koops, Sanne, et al. "Theta burst transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations: negative findings from a double-blind-randomized trial." *Schizophrenia bulletin* 42.1 (2016): 250-257.
15. Dinur-Klein, Limor, et al. "Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: a prospective, randomized controlled trial." *Biological psychiatry* 76.9 (2014): 742-749.
16. Enokibara, Mailu, et al. "Establishing an effective TMS protocol for craving in substance addiction: Is it possible?" *The American journal on addictions* 25.1 (2016): 28-30.
17. Li, Hui, et al. "Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for panic disorder in adults." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 9 (2014).
18. Koch, Giacomo, et al. "Transcranial magnetic stimulation of the precuneus enhances memory and neural activity in prodromal Alzheimer's disease." *Neuroimage* 169 (2018): 302-311.
19. Chou, Ying-hui, et al. "Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in Parkinson disease: a systematic review and

meta-analysis." *JAMA neurology* 72.4 (2015): 432-440.

20. <https://tbirehabilitation.wordpress.com/> (Dostęp: 11.05.2015)
21. Ziemann, Ulf. "Thirty years of transcranial magnetic stimulation: where do we stand?" *Experimental brain research* vol. 235,4 (2017): 973-984. doi:10.1007/s00221-016-4865-4
22. Merton, P. A., et al. "Scope of a technique for electrical stimulation of human brain, spinal cord, and muscle." *The Lancet* 320.8298 (1982): 597-600.
23. Kujirai, T., et al. "Corticocortical inhibition in human motor cortex." *The Journal of physiology* 471.1 (1993): 501-519.
24. Fadiga, Luciano, et al. "Motor facilitation during action observation: a magnetic stimulation study." *Journal of neurophysiology* 73.6 (1995): 2608-2611.
25. Rizzolatti, Giacomo, and Laila Craighero. "The mirror-neuron system." *Annu. Rev. Neurosci.* 27 (2004): 169-192.
26. Chen, R. M. M. F., et al. "Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation." *Neurology* 48.5 (1997): 1398-1403.
27. Pascual-Leone, Alvaro, et al. "Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression." *The Lancet* 348.9022 (1996): 233-237.
28. Lefaucheur, Jean-Pascal, et al. "Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)." *Clinical Neurophysiology* 125.11 (2014): 2150-2206.
29. O'Reardon, John P., et al. "Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial." *Biological psychiatry* 62.11 (2007): 1208-1216.
30. George, Mark S., et al. "Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial." *Archives of general psychiatry* 67.5 (2010): 507-516.
31. Janicak, Philip G., et al. "Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety

experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment.” *Journal of Clinical Psychiatry* 69.2 (2008): 222-232.

32. Oberman, Lindsay, et al. “Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: a systematic review of the literature.” *Journal of Clinical Neurophysiology* 28.1 (2011): 67.

33. Perera, Tarique, et al. “The clinical TMS society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder.” *Brain stimulation* 9.3 (2016): 336-346.

34. Tringali, Stéphane, et al. “Repetitive transcranial magnetic stimulation: hearing safety considerations.” *Brain stimulation* 5.3 (2012): 354-363.

35. Berlim, Marcelo T., and Gustavo Turecki. “Definition, assessment, and staging of treatment—resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods.” *The Canadian Journal of Psychiatry* 52.1 (2007): 46-54.

36. Rush, A. John, et al. “Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\* D report.” *American Journal of Psychiatry* 163.11 (2006): 1905-1917.

37. Perera, Tarique, et al. “The clinical TMS society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder.” *Brain stimulation* 9.3 (2016): 336-346.

38. Connolly, K. Ryan, et al. “Effectiveness of transcranial magnetic stimulation in clinical practice post-FDA approval in the United States: results observed with the first 100 consecutive cases of depression at an academic medical center.” *The Journal of clinical psychiatry* 73.4 (2012): e567-73.

39. O’Reardon, John P., et al. “Long-term maintenance therapy for major depressive disorder with rTMS.” *The Journal of clinical psychiatry* 66.12 (2005): 1524.

40. Fitzgerald, Paul B., et al. “An open label trial of clustered maintenance rTMS for patients with refractory depression.” *Brain stimulation* 6.3 (2013): 292-297.

41. Richieri, Raphaëlle, et al. “Maintenance transcranial magnetic

stimulation reduces depression relapse: a propensity-adjusted analysis.” *Journal of affective disorders* 151.1 (2013): 129-135.

42. Harel, Eiran Vadim, et al. “H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant major depressive disorder: an 18-week continuation safety and feasibility study.” *The World Journal of Biological Psychiatry* 15.4 (2014): 298-306.

43. Berlim, Marcelo T., and Frederique Van den Eynde. “Repetitive transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex for treating posttraumatic stress disorder: an exploratory meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials.” *The Canadian Journal of Psychiatry* 59.9 (2014): 487-496.

44. Wahbeh, Helané, et al. “Complementary and alternative medicine for posttraumatic stress disorder symptoms: a systematic review.” *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine* 19.3 (2014): 161-175.

45. Silbersweig, David A., et al. “A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia.” *Nature* 378.6553 (1995): 176-179.

46. Dougall, Nadine, et al. “Transcranial magnetic stimulation for schizophrenia.” *Schizophrenia bulletin* 41.6 (2015): 1220-1222.

47. Modirrousta, Mandana, et al. “The efficacy of deep repetitive transcranial magnetic stimulation over the medial prefrontal cortex in obsessive compulsive disorder: results from an open-label study.” *Depression and anxiety* 32.6 (2015): 445-450.

48. Mantovani, Antonio, et al. “Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette’s syndrome (TS).” *International Journal of Neuropsychopharmacology* 9.1 (2006): 95-100.

49. Hawken, Emily R., et al. “Transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a multi-site study.” *International journal of molecular sciences* 17.3 (2016): 420.

50. [Beitz, Janice M. “Parkinson’s disease: a review.” *Frontiers in bioscience (Scholar edition)* 6 (2014): 65-74.]

51. Strafella, Antonio P., et al. “Striatal dopamine release induced by

repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex." *Brain* 126.12 (2003): 2609-2615

52. Gibb, W. R., and AJ1033142 Lees. "The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 51.6 (1988): 745-752

53. Lefaucheur, Jean-Pascal, et al. "Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease." *Clinical neurophysiology* 115.11 (2004): 2530-2541.

54. de Noordhout, A. Maertens. "General principles for clinical use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)." *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 36.3 (2006): 97-103.

55. Koch, G., et al. "rTMS of supplementary motor area modulates therapy-induced dyskinesias in Parkinson disease." *Neurology* 65.4 (2005): 623-625

56. Pau, Tomás. „Przednia kora zakrętu obręczy naczelnych: gdzie sterowanie motoryczne, napęd i interfejs poznawczy." *Nature przeglądów neuroscience* 2.6 (2001): 417-424]

57. Cheng, Hsiao-Chun, Christina M. Ulane, and Robert E. Burke. "Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons." *Annals of neurology* 67.6 (2010): 715-725.

58. Koch, Giacomo. "Do studies on cortical plasticity provide a rationale for using non-invasive brain stimulation as a treatment for Parkinson's disease patients?" *Frontiers in neurology* 4 (2013): 180

59. Chen, Kai-Hsiang Stanley, and Robert Chen. "Invasive and noninvasive brain stimulation in Parkinson's disease: clinical effects and future perspectives." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 106.4 (2019): 763-775.

60. Waldemar, G., et al. "Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline." *European Journal of Neurology* 14.1 (2007): e1-e26.

61. Tabert, Matthias H., et al. "A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease." *Annals of neurology* 58.1 (2005): 155-160.

62. Bachurin, Sergey O., Elena V. Bovina, and Aleksey A. Ustyugov. "Drugs in clinical trials for Alzheimer's disease: the major trends." *Medicinal research reviews* 37.5 (2017): 1186-1225.
63. Lefaucheur, Jean-Pascal, et al. "Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)." *Clinical Neurophysiology* 125.11 (2014): 2150-2206.
64. Cheng, Calvin Pak Wing, et al. "Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on improvement of cognition in elderly patients with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis." *International journal of geriatric psychiatry* 33.1 (2018): e1-e13.
65. Benussi, Alberto, et al. "Transcranial magnetic stimulation distinguishes Alzheimer disease from frontotemporal dementia." *Neurology* 89.7 (2017): 665-672.
66. Anderkova, Lubomira, and Irena Rektorova. "Cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with neurodegenerative diseases—Clinician's perspective." *Journal of the neurological sciences* 339.1-2 (2014): 15-25.
67. Cotelli, Maria, et al. "Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline." *European Journal of Neurology* 15.12 (2008): 1286-1292.
68. Cotelli, Maria, et al. "Improved language performance in Alzheimer disease following brain stimulation." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 82.7 (2011): 794-797.
69. Beuzon, G., Q. Timour, and M. Saoud. "Predictors of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of major depressive disorder." *L'Encéphale* 43.1 (2017): 3-9.
70. Starkstein, Sergio E., et al. "The construct of minor and major depression in Alzheimer's disease." *American Journal of Psychiatry* 162.11 (2005): 2086-2093.
71. Rutherford, Grant, Rebecca Gole, and Zahra Moussavi. "rTMS as a Treatment of Alzheimer's Disease with and without Comorbidity of Depression: A Review." *Neuroscience Journal* 2013 (2013).

72. Starkstein, Sergio E., et al. "The construct of minor and major depression in Alzheimer's disease." *American Journal of Psychiatry* 162.11 (2005): 2086-2093.
73. Kaster, Tyler S., et al. "Considerable evidence supports rTMS for treatment-resistant depression." *Journal of affective disorders* 263 (2020): 549.
74. Padala, Prasad R., et al. "Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Apathy in Mild Cognitive Impairment." *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 24.3 (2016): S150-S151.
75. Turriziani, Patrizia. "Enhancing memory performance with rTMS in healthy subjects and individuals with Mild Cognitive Impairment: the role of the right dorsolateral prefrontal cortex." *Frontiers in Human Neuroscience* 6 (2012): 62.
76. Marra, Hellen Livia Drumond, et al. "Transcranial magnetic stimulation to address mild cognitive impairment in the elderly: a randomized controlled study." *Behavioural neurology* (2015).
77. Buss, Stephanie S., Peter J. Fried, and Alvaro Pascual-Leone. "Therapeutic noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease and related dementias." *Current opinion in neurology* 32.2 (2019): 292-304.





# IDIOPATYCZNE NADCIŚNIENIE ŚRÓDCZASZKOWE - PRZEGLĄD AKTUALNEJ WIEDZY

Magdalena Wątroba<sup>1\*</sup>, Jakub Kufel<sup>2</sup>, Magdalena Świątko<sup>1</sup>

1. \*Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii w Katowicach, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

2. Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religii, Katedra i Zakład Biofizyki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

## Abstrakt:

Idiopatyczne nadciśnienie śródczaszkowe jest rzadką, lecz coraz częstszą, jednostką chorobową, charakteryzującą się podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym bez uchwytnej przyczyny. Dotyka głównie otyłe kobiety w wieku rozrodczym powodując ból głowy, utratę wzroku, diplopie i szumy uszne. Zachorowalność wzrasta wraz ze wzrostem problemu otyłości wśród naszych pacjentów. Dlatego tak ważnym jest, aby lekarze podstawowej opieki zdrowotnej zdawali sobie sprawę z istnienia takiej jednostki chorobowej oraz znali zasady jej terapii. Jest to niezbędne, aby jak najwcześniej włączyć odpowiednią terapię, a w konsekwencji uratować wzrok pacjenta. Niniejszy rozdział zawiera opis epidemiologii, patofizjologii, czynników ryzyka, obrazu klinicznego oraz zalecanej terapii idiopatycznego nadciśnienia śródczaszkowego.

**Słowa kluczowe:** idiopatyczne nadciśnienie śródczaszkowe, tarcza za-  
stoinowa, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego

## Abstract:

Idiopathic intracranial hypertension is a rare, but increasingly common, disorder characterized by elevated intracranial pressure which cause remains elusive and is still not yet known. It commonly affects obese women of childbearing age causing headache, vision loss, diplopia and

---

\* Adres korespondencyjny: [mwatroba16@gmail.com](mailto:mwatroba16@gmail.com)

tinnitus. The incidence is rising along with obesity rates. That is why it is so important for primary care and ED clinicians to be aware of the existence of such disorder and to know the principles of its therapy. It is necessary to start the therapy as soon as possible to preserve vision. This chapter contains description of epidemiology, pathophysiology, risk factors, clinical presentation and recommended therapy for idiopathic intracranial hypertension.

**Keywords:** idiopathic intracranial hypertension, pseudotumor cerebri, papilledema

## WPROWADZENIE

Idiopatyczne nadciśnienie śródczaszkowe (IIH) jest jednostką chorobową charakteryzującą się podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym bez uchwytnej przyczyny. Diagnozę stawia się po wykluczeniu innych przyczyn podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego na podstawie diagnostyki obrazowej mózgu i badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego. Pierwszy raz schorzenie to zostało udokumentowane w 1893 roku przez Quincke, który opisał pacjentów z objawami nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, których przyczynę upatrywał w nadprodukcji płynu mózgowo-rdzeniowego. Tymczasem Nonne w 1904 opisał grupę pacjentów, którzy prezentowali objawy guza wewnątrzczaszkowego, jednak późniejszy przebieg choroby zdawał się wykluczać tę diagnozę[1]. Pomimo wielu badań i wpływu ponad wieku przyczyna idiopatycznego nadciśnienia pozostaje nieznana.

## EPIDEMIOLOGIA

Pod koniec ubiegłego stulecia roczną zapadalność na idiopatyczne nadciśnienie śródczaszkowe szacowano na 0,9/100 000 w populacji generalnej oraz na 3,5/100 000 w populacji kobiet pomiędzy 15, a 44 rokiem życia [2,3]. Jednakże współczynnik ten wzrasta diametralnie, jeśli weźmiemy pod uwagę jedynie otyłe kobiety, wynosi on wtedy 20/100 000. Również w grupie mężczyzn otyłych zapadalność znacznie wzrasta (1,5/100 000) [4]. Najnowsze badania wskazują, że zapadalność na IIH wzrosła do 2,4/100 000 w populacji generalnej [5].

IIH najczęściej dotyczy otyłych kobiet w wieku rozrodczym, zdarzają się jednak przypadki zachorowań wśród dzieci, mężczyzn i osób starszych [6,7,8].

Interesującym jest brak wpływu płci na wystąpienie IIIH u dzieci otyłych przed okresem pokwitania [8].

## CZYNNIKI RYZYKA

Do czynników wysokiego ryzyka zaliczamy otyłość, wzrost masy ciała, płęć żeńską, chorobę Addisona, niedoczynność przytarczyc, przyjmowanie hormonu wzrostu w dzieciństwie oraz hiperwitaminozę A [9].

## PATOGENEZA

Badania wskazują na zwiększone ryzyko zachorowania na IIIH wśród osób, których BMI jest większe od 25 [10]. Jednak zaskakujące jest, iż osoby, które zwiększyły swoją masę ciała nawet w niewielkim stopniu, tj. 5%-15%, miały większe ryzyko zachorowania, w porównaniu do osób ze zbliżonym BMI, które nie przytyły [10]. Dodatkowo wzrost masy ciała zwiększa ryzyko nawrotów [11]. Tłumaczy się to wpływem podwyższonego ciśnienia śródbrzusznego na centralne ciśnienie żyłne, co skutkuje zmniejszeniem resorpcji płynu mózgowo-rdzeniowego. Potwierdzeniem dla tej hipotezy jest powrót ciśnienia żylnego w zatokach opony twardej do wartości prawidłowych po operacji bariatrycznej [12]. Hipoteza ta nie tłumaczy jednak, dlaczego kobiety chorują znacznie częściej od mężczyzn, a także dlaczego chorują osoby o prawidłowej masie ciała. Co więcej, ciąża nie jest czynnikiem ryzyka IIIH [13].

Prosty ciąg przyczynowo-skutkowy łączący zatrucie witaminą A z IIIH, był podstawą hipotezy, jakoby przyczyną IIIH był zaburzony metabolizm witaminy A. Co ciekawe, badania wykazały podwyższone stężenie niezwiązanego retinolu w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z IIIH, którzy jednak nie byli poddani suplementacji tą witaminą. Sugerowano, że podwyższone stężenie witaminy A może nadmiernie stymulować receptory RAR  $\alpha$  w ośrodkowym układzie nerwowym, tym samym upośledzając absorpcję płynu mózgowo-rdzeniowego, a w rezultacie podwyższając ciśnienie śródczaszkowe.

Jakkolwiek przekonująca jest to hipoteza, muszą istnieć dodatkowe patomechanizmy wywołujące chorobę, gdyż nie wykazano różnic w metabolizmie witaminy A między kobietami i mężczyznami [9].

Pewnych trudności interpretacyjnych nastręcza stenoza zatok żylnych mózgu. Stenoza, wywołując nadciśnienie w zatokach żylnych mózgu, zmniejszałaby resorpcję płynu mózgowo-rdzeniowego. Jest to trzecia hipoteza tłumacząca przyczyny powstania IIIH, lecz tak jak i poprzednie ma swoje wady.

Problemem jest stwierdzenie, czy jest ona przyczyną czy skutkiem IIIH [14], a wyniki badań są w tej materii niejasne. Badacze spekulowali, że wrodzone zwężenie zatoki żyłnej może być podstawową przyczyną IIIH lub wtórnym, ale potencjalnie przyczyniającym się czynnikiem. W drugim scenariuszu zwiększone ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego ściska zatoki poprzeczne prowadząc do zwężeń, co z kolei dodatkowo podniosłoby ciśnienie wewnątrzczaszkowe, potencjalnie prowadząc pacjenta do prezentacji objawów klinicznych [15]. Dodatkowo miejscowe zwężenie zaobserwowano u 30%-93% pacjentów przy użyciu zaawansowanych technik obrazowania i 6,8% osób bezobjawowych, należących do grupy kontrolnej [16].

## OBRAZ KLINICZNY

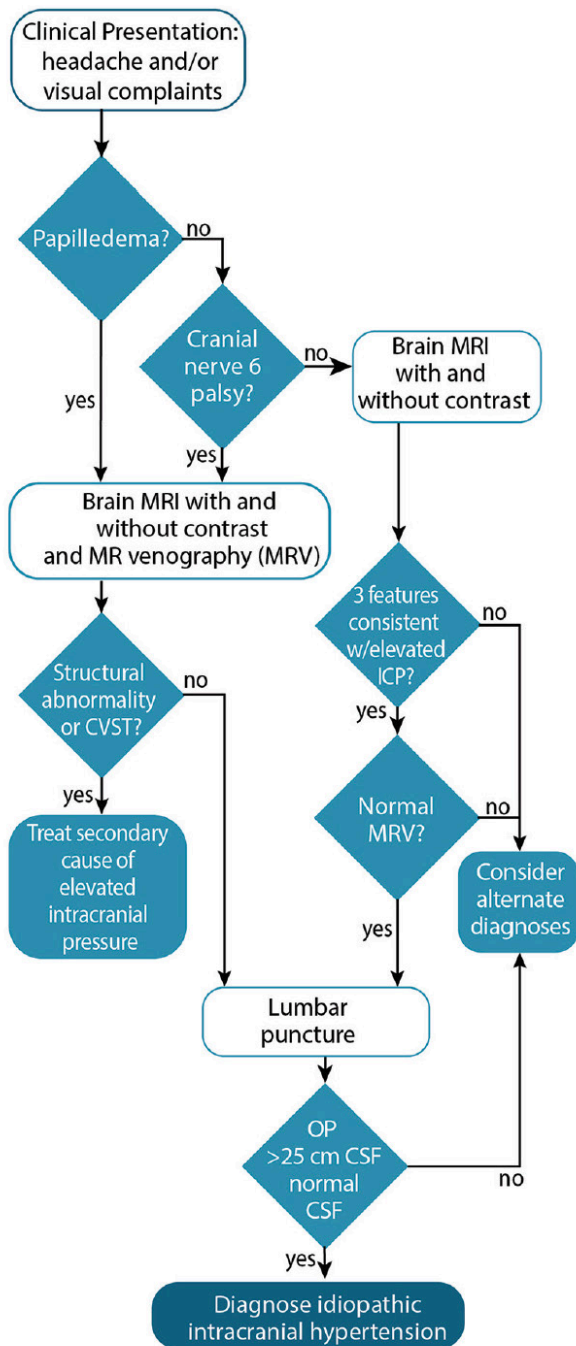
Do klasycznych objawów IIIH należą ból głowy i zaburzenia widzenia. Ból głowy pojawia się u 90% pacjentów w ciągu dnia i jest opisywany jako pulsujący, może być uogólniony lub zlokalizowany w okolicy czołowej lub za gałką oczną [12]. Możliwe są przejściowe przymglenia widzenia, trwające około minuty [17], występujące u 68% pacjentów [18]. Uważa się, że podwyższone ciśnienie śródczaszkowe zwiększa ciśnienie w tarczy nerwu wzrokowego, zamykając tym samym małe naczynia niskociśnieniowe, które go zaopatrują. Skutkuje to krótkotrwałą hipoperfuzją i przejściowym niedokrwieniem tarczy nerwu wzrokowego, a w efekcie zaburzonym widzeniem [19]. Tarcza zastoinowa spowodowana wzrostem ciśnienia śródczaszkowego, jest kardynalnym objawem IIIH. Jedynie 5,7% pacjentów nie wykazuje tego objawu [20]. Kolejnym częstym objawem są dwu- lub jednostronne szumy uszne, które występują u ponad połowy pacjentów (58%) [18]. Uważa się, że efekt akustyczny jest wywołany przez zintensyfikowane pulsacje naczyń i turbulencje spowodowane przez gładkościenne zwężenia żyły związane z zapadaniem się zatoki poprzecznej pod wpływem wysokiego ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego [18]. Dodatkowo występuje diplopia (38%) i ograniczenie pola widzenia spowodowane porażeniem VI nerwu twarzowego. Do rzadszych objawów zaliczamy zawroty głowy, nudności, wymioty i letarg. Możliwe jest również wystąpienie sztywności karku, bólu pleców czy parestezje [12].

## ROZPOZNANIE

Diagnostykę idiopatycznego nadciśnienia śródczaszkowego rozpoczynamy od zdiagnozowania objawów klinicznych takich jak tarcza zastoinowa i

niedowład VI nerwu czaszkowego, czasami również VII. Niewystąpienie żadnego z tych objawów z dużym prawdopodobieństwem sugeruje nam inną jednostkę chorobową [18]. Następnie wykonujemy neuroobrazowanie, preferuje się w tym celu MRI, ale można również wykorzystać CT, a nawet USG gałek ocznych. Jego celem jest nie tylko wykluczenie innych przyczyn podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, ale również udokumentowanie zaistnienia charakterystycznych radiologicznych cech IIH. Kolejnym krokiem jest zmierzenie ciśnienia otwarcia płynu mózgowo-rdzeniowego oraz zabezpieczenie jego próbki w celu potwierdzenia jego prawidłowego składu. W trakcie pomiaru pacjent powinien leżeć na boku, nie jest to jednak obligatoryjne, ze względu na fakt, iż u części otyłych pacjentów pomiaru ciśnienia otwarcia dokonuje się w trakcie fluoroskopii. Prawidłowe ciśnienie otwarcia mieści się w przedziale 8-20 cm H<sub>2</sub>O, podwyższone ciśnienie otwarcia stwierdzamy, gdy jest  $\geq 25$  cm H<sub>2</sub>O. Podwyższone ciśnienie otwarcia dobrze koreluje z wystąpieniem tarczy zastoinowej [21], brak jednak takiej korelacji w stosunku do radiologicznych cech IIH [22]. Prawidłowe ciśnienie otwarcia u pacjentów, u których ryzyko wystąpienia IIH jest duże, nie może być podstawą do odrzucenia tej diagnozy ze względu na dobowe wahania tego ciśnienia. U takich pacjentów pomiar powinien zostać powtórzony. Z drugiej jednak strony nie możemy nadmiernie diagnozować IIH, dlatego klinicyści muszą być świadomi czynników zawiązujących ciśnienie otwarcia takich jak hiperkapnia, zatrzymanie oddechu czy płacz [12].

Należy z całą mocą podkreślić, iż diagnozę stawia się na podstawie wykluczenia innych przyczyn nadciśnienia śródczaszkowego.



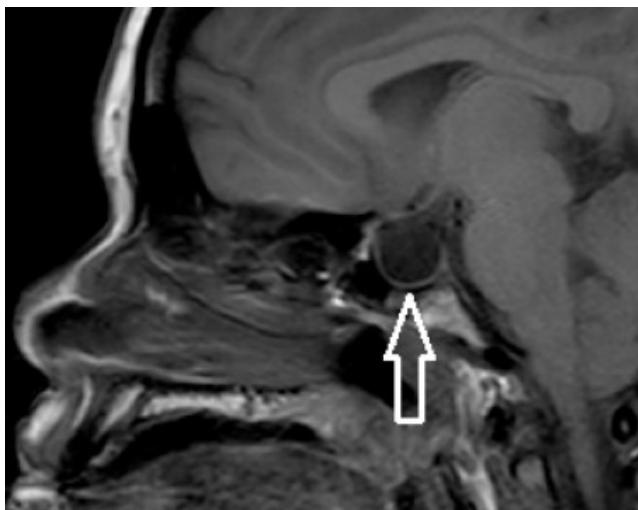
Rys. 1. Ścieżka diagnostyczna dla IIH. CP-ciśnienie wewnątrzczaszkowe, CSF-płyn mózgowo-rdzeniowy, CVST-zakrzepica zatok żylnych mózgu.

Źródło: <https://practicalneurology.com/articles/2020-may/idiopathic-intracranial-hypertension>.

## OBRAZOWANIE

Jedną z najistotniejszych cech radiologicznych sugerujących IIH jest częściowo puste siodło tureckie (Rys.2.). Z powodu szczątkowej przepony siodła tureckiego przestrzeń ta wypełniona jest płynem mózgowo-rdzeniowym. Dół przysadki wydaje się pusty, jednak przysadka mózgowa jest w nim obecna, chociaż spłaszczona [23]. U około 85% pacjentów z IIH występuje objaw pustego siodła. Objaw ten cechuje się 80% czułością i 92% swoistością [24]. Kolejną radiologiczną cechą IIH jest poszerzenie pochewki nerwu wzrokowego (Rys.3.). Nerw wzrokowy jako wypustka mózgowia otoczony jest oponami mózgowo-rdzeniowymi. Z tego powodu wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego może być z łatwością przenoszony przez przestrzeń podpajęczynówkową wzdłuż nerwu wzrokowego i wywoływać poszerzenie przestrzeni podpajęczynówkowej, co w obrazie MRI będzie widoczne jako poszerzenie pochewki nerwu wzrokowego. Objaw ten cechuje się 72-80% czułością i 96% swoistością [12]. W niektórych przypadkach podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe prowadzi do spłaszczenia części tylnej gałki ocznej, objaw ten cechuje się prawie 100% swoistością, lecz jedynie 43,5% czułością [25]. Większość objawów radiologicznych typowych dla podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego nie pozwala na rozróżnienie IIH od przyczyn wtórnych. Wyjątkiem jest spłaszczenie części tylnej gałki ocznej i wgłobienie tarczy nerwu wzrokowego do gałki ocznej (Rys.4.), które są istotnie częściej związane z IIH [27]. Innym zauważonym objawem jest załamanie lub krętość nerwu wzrokowego (Rys.5.). Nerw wzrokowy jest przytwierdzony jedynie na swoich końcach, tj na odcinku wewnątrzgałkowym i na skrzyżowaniu wzrokowym. Bardziej mobilna środkowa część między stałymi punktami może się załamać z powodu zwiększonego ciśnienia w pochewce nerwu wzrokowego [12]. Warty uwagi jest również fakt, iż u wielu pacjentów z IIH zaobserwowano miejscowe zwężenie zatoki żyłnej opony twardej, najczęściej w miejscu połączenia zatoki poprzecznej z esowatą [12] (Rys.6.). Jako iż przyczynę podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego umiejscawia się w zaburzonej resorpcji płynu mózgowo-rdzeniowego, logicznym byłoby podejrzewać powiększenie układu komorowego mózgu. Tak jednak nie jest. Komory mózgu są małe lub prawidłowej wielkości u pacjentów z IIH.

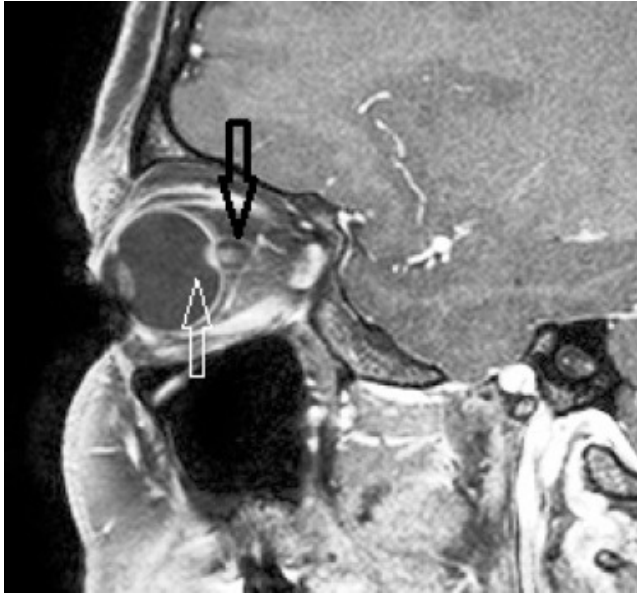




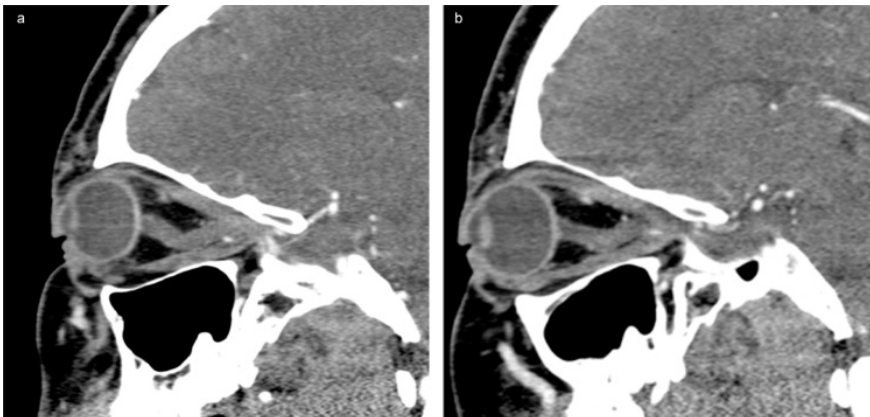
Rys. 2. Obraz MRI T1-zależny przedstawia częściowo puste siodło tureckie u 36-letniej pacjentki cierpiącej na IIH. Przynadka mózgowa jest spłaszczona i wyściela dno siodła, które jest wypełnione płynem mózgowo-rdzeniowym (biała strzałka) [12].



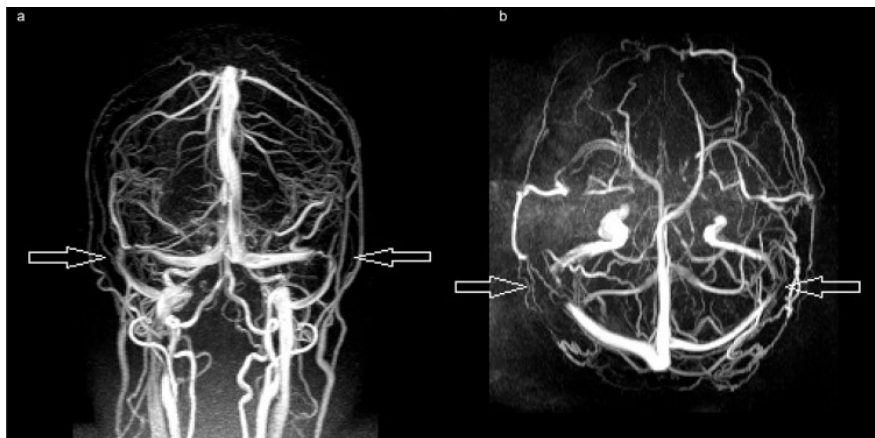
Rys.3. Obraz MRI T2-zależny prezentujący znaczne poszerzenie pochewki nerwu wzrokowego u 21-letniej pacjentki z IIH, która przeżyła incydent obuocznego ślepoty. Szybko wykonana punkcja lędźwiowa wskazała na ciśnienie otwarcia wynoszące 55 cm H<sub>2</sub>O. Białe strzałki wskazują na obrzęk spowodowany niedokrwieniem [12].



Rys. 4. Obraz MRI T1-zależny z kontrastem prezentuje spłaszczenie tylnej części gałki ocznej wraz z wgłębieniem tarczy nerwu wzrokowego do gałki ocznej [12].



Rys. 5. Obraz skośny strzałkowy wzdłuż nerwu wzrokowego ((a) to prawa gałka oczna, (b) to lewa gałka oczna) prezentuje wyraźne skręcenie nerwu wzrokowego u 25-letniej pacjentki z ciśnieniem otwarcia wynoszącym 40 cm H<sub>2</sub>O [12].



Rys. 6. Obraz MRV MIP prezentujący obustronne zwężenie zatoki poprzecznej (białe strzałki) w miejscu przejścia zatoki poprzecznej w esowatą u dwóch różnych pacjentów. (a) to projekcja czołowa 19-letniej pacjentki, (b) to projekcja znad głowy 22-letniej pacjentki [12].

## RÓŻNICOWANIE

Idiopatyczne nadciśnienie śródczaszkowe należy różnicować z guzem mózgu, infekcją, malformacją naczyniową, krwawieniem wewnątrzczaszkowym, urazem głowy i zakrzepicą zatok żylnych [12].

## LECZENIE

Terapia ma na celu zmniejszenie lub wyeliminowanie objawów choroby oraz zachowanie wzroku. Jest on realizowany poprzez obniżenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego, lecz sposoby na jego osiągnięcie różnią się w zależności od stanu klinicznego pacjenta (Rys.7.).

Podstawą leczenia jest spadek masy ciała i dieta uboga w sód. Już spadek masy ciała o 6% wiąże się z całkowitym ustąpieniem tarczy zastoinowej [28]. Do pierwszej linii leczenia należy również włączenie inhibitora dehydrogenazy węglanowej, najczęściej acetazolamidu w dawce do 4g na dzień [29] lub topiramatu. Aktualnie postuluje się połączenie obu metod jako najskuteczniejszą formę terapii u pacjentów ze średnią utratą wzroku [29].

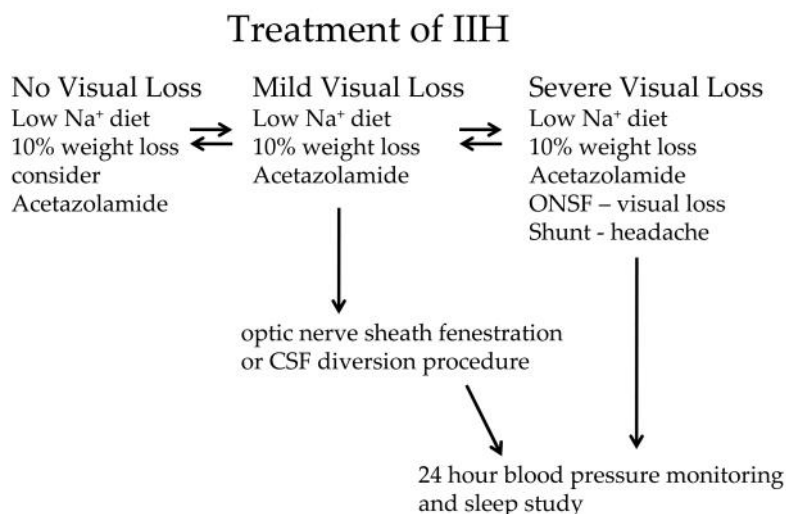
Kolejną możliwością jest leczenie operacyjne. Do dyspozycji mamy fenestrację pochewki nerwu wzrokowego, drenaż lędźwiowo-otrzewnowy, drenaż komorowo-otrzewnowy, stentowanie zatoki żylniej oraz chirurgię bariatryczną [30]. Tradycyjnie drenaże preferowane są u pacjentów, których głównym objawem jest ból głowy, natomiast fenestrację pochewki nerwu wzrokowego

preferuje się u pacjentów, których główną dolegliwością jest pogorszenie wzroku [31], zwłaszcza gdy jest ono nagłe i ostre [32]. Chirurgia bariatryczna proponowana jest pacjentom z otyłością olbrzymią, u których nie występuje nagłe ryzyko pogorszenia widzenia. Natomiast stentowanie zatoki żyłnej cechuje się nie tylko dużą skutecznością i niskim odsetkiem niepowodzeń, ale również wysokim ryzykiem zabiegu. Perforacja żyły szyjnej lub obfite krwawienie mogą mieć śmiertelne konsekwencje dla pacjenta. Dlatego wciąż nie jest to preferowana metoda operacyjna, jednak sytuacja z pewnością uległaby zmianie po wprowadzeniu na rynek stentów dostosowanych do naczyń żylnych.

	Stentowanie zatoki żyłnej	Fenestracja pochewki nerwu wzro- kowego	Drenaż komorowo-otrzewnowy i lędźwiowo-otrzewnowy
<b>Pole widzenia</b>	72,7%	skuteczna*	66,8%
<b>Ból głowy</b>	72,1%	49,3%	69,8%
<b>Tarcza zastoinowa</b>	87,1%	90,5%	78,9%

Tab. 1. Porównanie skuteczności poszczególnych zabiegów operacyjnych w eliminacji najczęstszych objawów IIH [opracowanie własne na podstawie [32]].

\*brak danych liczbowych



Rys. 7. Proponowany schemat leczenia IIH. ONSF-fenestracja pochewki nerwu wzrokowego, Shunt-drenaż, CSF diversion procedure-procedura usunięcia nadmiaru płynu mózgowo-rdzeniowego [18].

## ROKOWANIE

Niepodjęcie leczenia oznacza dla pacjenta cierpiącego na IIIH stopniową utratę wzroku z powodu atrofii tarczy nerwu twarzowego. W pierwszej kolejności zmniejszy się pole widzenia, następnie ucierpi ostrość widzenia i widzenie barw [33]. Do kontroli progresji choroby zaleca się badanie dna oka w celu oceny obrzęku tarczy nerwu wzrokowego oraz badanie pola widzenia, gdyż cechuje się ono dużą czułością w wykrywaniu małych i średnich deficytów [33].

## PODSUMOWANIE

Podsumowując, idiopatyczne nadciśnienie śródmózgowe jest rzadką chorobą dotyczącą otyłych kobiet, ale zapadalność wzrasta ze względu na epidemię otyłości. Pacjenci zgłaszają bóle głowy i zaburzenia widzenia. W badaniu fizykalnym prawie wszyscy chorzy prezentują tarczę zastoinową. Przebieg choroby jest różny, niektórzy pacjenci zostają trwale wyleczeni, inni cierpią na nawroty. Mimo, iż choroba jest znana nauce od ponad stu lat, jej dokładny patomechanizm pozostaje nieznany. Jednakże metody diagnostyki i leczenia uległy znacznemu rozwojowi. Dzisiaj neuroobrazowanie nie służy tylko wykluczeniu innych przyczyn podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Dzięki wielu badaniom wiemy, iż częściowo puste siodło tureckie, poszerzona pochwinka nerwu wzrokowego, spłaszczenie tylnej części gałki ocznej czy krętość nerwu wzrokowego są skorelowane z wystąpieniem IIIH. Na ten moment brak jeszcze standardów postępowania z pacjentami cierpiącymi na IIIH, jednak duża skuteczność leczenia objawowego napawa nadzieją. Aktualnie największe znaczenie ma jak najszybsze zdiagnozowanie choroby i włączenie odpowiedniego leczenia.

## REFERENCJE

1. Johnston I. The historical development of the pseudotumor concept. *NeuroSurg Focus* 2001;11:1-9. Article2.
2. Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri. Population studies in Iowa and Louisiana. *Arch Neurol*. 1988; 45:875-7.

3. Craig JJ, Mulholland DA, Gibson JM. Idiopathic intracranial hypertension; incidence, presenting features and outcome in Northern Ireland (1991-1995). *Ulster Medical Journal*. 2001; 70:31-5.
4. Digre K, Corbett J. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): A reappraisal. *Neurologist* 2001;7:2-67.
5. Kilgore K, Lee M, Leavitt J, et al. Re-evaluating the incidence of idiopathic intracranial hypertension in an era of increasing obesity. *Ophthalmology* 2017; 124:697-700.
6. Bruce BB, Kedar S, Van Stavern GP, et al. Atypical idiopathic intracranial hypertension: normal BMI and older patients. *Neurology*. 2010; 74:1827-32.
7. Bruce BB, Kedar S, Van Stavern GP, et al. Idiopathic intracranial hypertension in men. *Neurology*. 2009; 72:304-9.
8. Cinciripini GS, Donahue S, Borchert MS. Idiopathic intracranial hypertension in prepubertal pediatric patients: characteristics, treatment, and outcome. *American Journal of Ophthalmology*. 1999; 127:178-82.
9. Chen J, Wall M. Epidemiology and risk factor for idiopathic intracranial hypertension. *Int Ophthalmol Clin*. 2014; 54(1).
10. Daniels AB, Liu GT, Volpe NJ, et al. Profiles of obesity, weight gain, and quality of life in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Am J Ophthalmol*. 2007; 143:635-41.
11. Ko MW, Chang SC, Ridha MA, et al. Weight gain and recurrence in idiopathic intracranial hypertension: a case-control study. *Neurology*. 2011; 76:1564-7.
12. Rehder D. Idiopathic intracranial hypertension: review of clinical syndrome, imaging findings, and treatment. *Current Problems in Diagnostic Radiology*. 2020;49(3):205-2014.
13. Boyter E. Idiopathic intracranial hypertension. *JAAPA*. 2019;32(5):30-35.
14. Julayanont P, Karukote A, Ruthirago D, et al. Idiopathic intracranial hypertension: ongoing clinical challenges and future prospects. *J Pain Res*. 2016;9:87-99.

15. Lee A, Wall M. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): epidemiology and pathogenesis. Accessed January 22, 2019.
16. Puffer RC, Mustafa W, Lanzino G. Venous sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: a review of the literature. *J Neurointerv Surg*. 2013 Sep 1; 5(5):483-6.
17. Wall M, George D. Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients. *Brain* 1991;114A:155-80.
18. Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Clinic* 2010; 28:593-617.
19. Sadun A., Currie J., Lessell S. Transient visual obscurations with elevated optic discs. *Ann Neurol* 1984; 16: pp. 489-494.
20. Digre KB, Nakamoto BK, Warner JEA, et al. A Comparison of idiopathic intracranial.
21. hypertension with and without papilledema. *Headache* 2009; 49(2):185-93.
22. Pollak L, Zohar E, Glovinsky Y, et al. Reevaluation of presentation and course of idiopathic.
23. intracranial hypertension-A large cohort comprehensive study. *Acta Neurol Scand* 2013; 127:406-12.
24. Tuncel SA, Yilmaz E, Cagli B. Lumbar opening pressure and radiologic scoring in idiopathic intracranial hypertension: Is there any correlation. *Pol J of Radiol* 2017;82:701-5.
25. Brodsky MC, Vaphiades M. Magnetic Resonance Imaging in Pseudotumor cerebri. *Ophthalmology* 1998; 105:1686-93.
26. Yuh W, Zhu M, Taoka T. MR imaging of pituitary morphology in idiopathic intracranial hypertension. *J Mag Res Imaging* 2000; 12:808-13.
27. Agid R, Farb RI, Willinsky RA, et al. Idiopathic intracranial hypertension: The validity of cross sectional neuroimaging signs. *Neuroradiology* 2006; 48:521-7.
28. Hingwala RH, Kesavadas C, Thomas B, et al. Imaging signs in idiopathic intracranial.

29. hypertension: Are these signs seen in secondary intracranial hypertension too?. *Ann Indian Acad Neurol* 2013; 16:229-33.
30. Johnson LN, Krohel GB, Madsen RW, et al. The role of weight loss and acetazolamide in the treatment of idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Ophthalmology* 1998;105:2313-7.
31. Smith SV, Friedman DI, The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial: A Review of the Outcomes. *Headache* 2017;57:1303-1310
32. Spencer BR Jr, Digre KB, Leczenie chorób neurookulistycznych. *Neurologia po Dyplomie* 2012;7: 39-58.
33. Kalyvas AV, Hughes M, Koutsarnakis C, Moris D, Liakos F, Sakas DE, Stranjalis G, Fouyas I, Efficacy, Complications and Cost of Surgical Interventions for Idiopathic Intracranial Hypertension: A Systematic Review of the Literature. *Acta Neurochir* 2017;159:33-49.
34. Kalyvas A, Neromyliotis E, et al. A Systematic Review of Surgical Treatments of Idiopathic Intracranial Hypertension (IIH). *Neurosurg Rev* 2020; 25.
35. Rowe FJ. Assessment of visual function in idiopathic intracranial hypertension. *Br J Neurosurg* 2011;25:45-54.





# WIELE TWARZY NEUROCYSTICERKOZY - PATOGENEZA, DIAGNOSTYKA OBRAZOWA I SEROLOGICZNA ORAZ TERAPIA

Jakub Kufel<sup>1\*</sup>, Joanna Kilian<sup>2\*</sup>, Tomasz Kilian<sup>2</sup>, Magdalena Wątroba<sup>2</sup>

1. Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religii, Katedra i Zakład Biofizyki,  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

2. Studenckie Koło Naukowe Katedrze i Klinice Neurochirurgii w Katowicach,  
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

## **Abstrakt:**

Neurocysticerkoza jest chorobą pasożytniczą OUN wywołaną przez inwazyjne postacie tasiemca uzbrojonego (*T. solium*). Jest jedną z najpowszechniejszych chorób pasożytniczych na świecie i przyczyną padaczki. Zakażenie następuje po spożyciu jaj pasożyta w skażonej żywności czy też mięsa, które nie zostało poddane właściwej obróbce termicznej. Jest to choroba endemiczna występująca w krajach rozwijających się m.in. kraje Ameryki Południowej, Azji, Afryki, Indie, Chiny, Nepal. Neurocysticerkoza objawia się głównie wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego, wodogłowiem, drgawkami, ogniskowymi deficytami oraz zaburzeniami poznawczymi. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie najważniejszych aspektów choroby, diagnostykę i jej leczenie.

**Słowa kluczowe:** Neurocysticerkoza, *T. solium*, pasożytoza

## **Abstract:**

Neurocysticercosis is a parasitic disease of the CNS caused by invasive forms of the armed tapeworm (*T. solium*). It is one of the most common parasitic diseases in the world and causes epilepsy. Infection occurs after eating parasite eggs in contaminated food or meat that has not been properly heat treated. It is an endemic disease occurring in developing countries, including countries of South America, Asia, Africa, India, China, Nepal. The main symptoms of neurocysticercosis are increased intracranial pressure, hydrocephalus, convulsions,

---

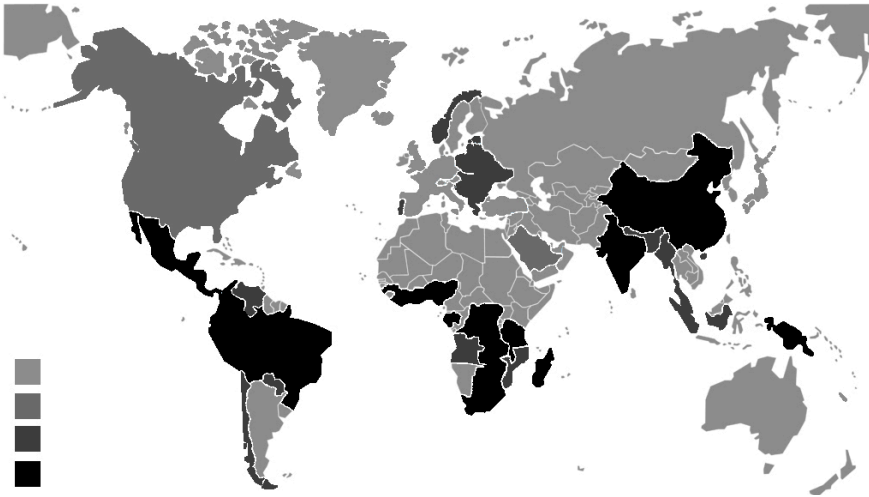
\* Adres korespondencyjny: jakubkufel92@gmail.com.

focal deficits, and cognitive impairment. The aim of this study is to present the most important aspects of the disease, as well as its diagnosis and treatment

**Keywords:** neurocysticercosis, *T. solium*, parasitosis

## WSTĘP

Cysticerkoza jest chorobą pasożytniczą człowieka wywołaną przez postacie inwazyjne tasiemca uzbrojonego (*Taenia solium*). Do zakażenia dochodzi w wyniku spożycia kału nosiciela z jajami pasożyta lub mięsa gospodarza pośredniego, którym może być świnia [1]. Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) jest jednym z wielu miejsc w organizmie człowieka, w którym mogą lokalizować się cysty *T. solium*. Wówczas mówimy o Neurocysticerkozie (NCC), która może obejmować mózg, rdzeń kręgowy, komory mózgu, przestrzeń podpajęczynówkową oraz gałki oczne. Torbiele zlokalizowane w mózgowiu mogą przyjmować postaci torbieli mięsaszowych i zewnątrz mięsaszowych oraz racemozowych [2]. Objawy kliniczne manifestowane przez pacjenta zakażonego *T. solium* są ściśle skorelowane z lokalizacją cyst, ich ilością oraz rozmiarem [3]. Aktualnie NCC uznawana jest za najczęstszą infekcyjną chorobę odzwierzęcą mózgu [4]. Choroba endemicznie występuje w krajach rozwijających się, gdzie warunki takie jak: ciepły klimat, skrajne ubóstwo, sprzyjają transmisji patogenu. Za obszary endemiczne uznaje się: Ameryka Południową, Azję, Indie, Afrykę, Chiny oraz Nepal [5]. W ostatnich latach odnotowano wzrost zachorowań na NCC w krajach rozwiniętych. Związane jest to z rosnącą liczbą imigrantów z obszarów endemicznych (Rycina 1) [6]. 90% diagnozowanych pacjentów w USA i Europie stanowią imigranci z Ameryki Łacińskiej [7, 8]. W ciągu ostatnich lat w wyniku wprowadzenia nowych metod diagnostycznych i leków przeciwpasożytniczych zainteresowanie NCC wzrosło. W niniejszym rozdziale dokonujemy przeglądu najważniejszych aspektów tej choroby, ze szczególnym naciskiem na jej diagnostykę i terapię.

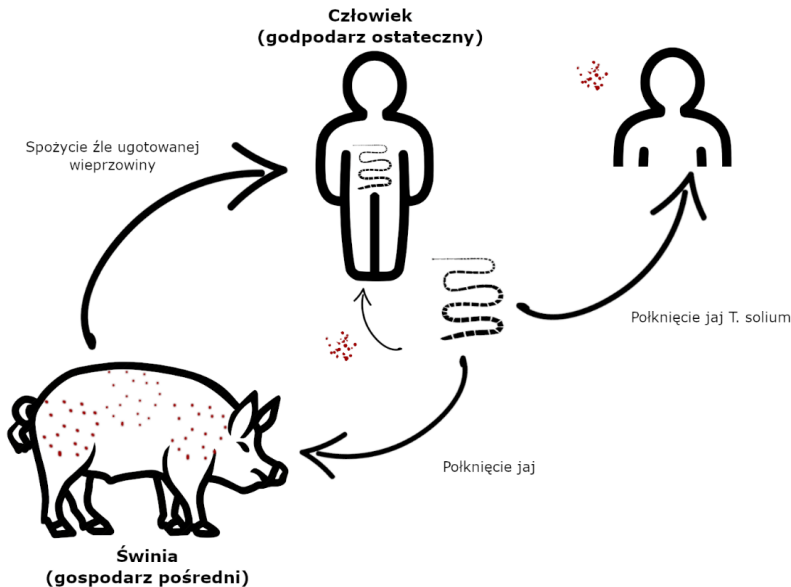


Rycina 1. Mapa świata przedstawiająca w skali szarości częstotliwość występowania neurocysticerkozy. Kolorem czarnym oznaczono państwa o najwyższym odsetku występowania (obszary endemiczne), natomiast kolorem najbardziej zbliżonym do bieli (zgodnie z legendą) o najniższym [opracowanie własne].

## ETIOPATOGENEZA

Cysticerkoza jest chorobą pasożytniczą człowieka wywołaną przez postacie inwazyjne tasiemca uzbrojonego (*Taenia solium*). Do zakażenia dochodzi w wyniku spożycia kału nosiciela z jajami pasożyta lub mięsa gospodarza pośredniego, którym może być świnia [1]. Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) jest jednym z wielu miejsc w organizmie człowieka, w którym mogą lokalizować się cysty *T. solium*. Wówczas mówimy o Neurocysticerkozie (NCC), która może obejmować mózg, rdzeń kręgowy, komory mózgu, przestrzeń podpajęczynówkową oraz gałki oczne. Torbiele zlokalizowane w mózgowiu mogą przyjmować postaci torbieli mięsaszowych i zewnątrz mięsaszowych oraz racemozowych [2]. Objawy kliniczne manifestowane przez pacjenta zakażonego *T. solium* są ściśle skorelowane z lokalizacją cyst, ich ilością oraz rozmiarem [3]. Aktualnie NCC uznawana jest za najczęstszą infekcyjną chorobę odzwierzęcą mózgu [4]. Choroba endemicznie występuje w krajach rozwijających się, gdzie warunki takie jak: ciepły klimat, skrajne ubóstwo, sprzyjają transmisji patogenu. Za obszary endemiczne uznaje się: Amerykę Południową, Azję, Indie, Afrykę, Chiny oraz Nepal [5]. W ostatnich latach odnotowano wzrost zachorowań na NCC w krajach rozwiniętych. Związane jest to z rosnącą liczbą imigrantów z obszarów endemicznych (Rycina 1) [6]. 90% diagnozowanych

pacjentów w USA i Europie stanowią imigranci z Ameryki Łacińskiej [7, 8]. W ciągu ostatnich lat w wyniku wprowadzenia nowych metod diagnostycznych i leków przeciw pasożytniczych zainteresowanie NCC wzrosło. W niniejszym rozdziale dokonujemy przeglądu najważniejszych aspektów tej choroby, ze szczególnym naciskiem na jej diagnostykę i terapię.



Rycina 2. Przedstawia uproszczony cykl rozwojowy *T. solium*.

Cysticerkoidy pęcherzykowe wywołują niewielką reakcję zapalną w otaczającej tkance. Otaczająca tkanka mózgowa wykazuje glezozę astrocytarną, obrzęk, zmiany zwyrodnieniowe neuronów, proliferację mikrogleju i okołonaczyniowe nacieki limfocytarne. Obrzęk ustępuje w momencie przejścia pasożyta w etap koloidalny i zwapniony, a zmiany astrocytarne stają się bardziej intensywne [15]. Lokalizacja mózdkowa [16, 17] czy izolowane zakażenie rdzenia kręgowego opisywane są niezwykle rzadko. Najpewniej wynika to z faktu uboższego unaczynienia, a co się z tym wiąże słabszego ukrwienia tych części OUN. W przypadku zajęcia mózdku lub jego bliskiej okolicy oraz rdzenia kręgowego często dochodzi do wodogłowia [18]. Sumarycznie najczęstszym miejscem występowania cyst jest przestrzeń podpajęczynówkowa, co często prowadzi do zapalenia obszaru wokół cysty [19]. Co ciekawe według przeglądu przeprowadzonego przez Lucy B. Gripper Indusi częściej zapadają na objawową formę NCC z jedną śródmiąższową izolowaną cystą, gdy u pacjentów z Ameryki Południowej cysty częściej lokalizują się w komorach oraz

podpajęczynówkowo w większej ilości [20]. Cisticerkoza opon mózgowych wywołuje najczęściej reakcję zapalną w przestrzeni podpajęcznej z wytworzeniem wysięgu złożonego głównie z włókien kolagenowych, limfocytów, wielojądrazstych komórek olbrzymich, eozynofili, błon pasożytów. Zapalenie to rozprzestrzeniając się może spowodować uszkodzenia skrzyżowania wzrokowego, nerwów czaszkowych, a także małych tętnic powstających z koła tętniczego Willisa, co może doprowadzić do niedrożności światła naczyń i w konsekwencji spowodować zawał mózgu [21].

## OBJAWY I MANIFESTACJE KLINICZNE

Drgawki są najczęstszym objawem klinicznym NCC i mogą stanowić pierwotny i jedyny objaw choroby u prawie 70% pacjentów [22]. Najczęściej obserwowane są u pacjentów z zajęтым mózdzkiem, komorami mózgu lub pasożytami znajdującymi się w przestrzeni podpajęczynówkowej [23]. Objawy ogniskowe opisano u około 20% pacjentów z NCC, przeważają objawy z układu piramidalnego, ale także obserwuje się deficyty czuciowe, zaburzenia mowy, mimowolne ruchy, sztywność parkinsonowska. Przebiegają najczęściej podostro, przechodzą w stan przewlekły imitując objawy podobne do guza mózgu. Najczęściej obserwowane są u pacjentów z dużymi torbielami podpajęczynówkowymi uciskającymi miąższ mózgu [24]. Zaledwie w 3% przypadków pacjentów z NCC opisywano zespoły udaru mózgu. Zazwyczaj związane są one z zawałami mózgu umiejscowionymi w tylnej odnodze torebki wewnętrznej lub pniu mózgu [25]. U niektórych pacjentów dochodzi do wzmożenia ciśnienia śródczaszkowego w wyniku wodogłowia, które objawia się napadami lub ogniskowymi objawami neurologicznymi. Wodogłowie wywoływane jest na skutek zapalenia opony pajęcznej spowodowanego przez cysticerkoidy, zapalenie wyściółki oraz cystami zlokalizowanymi w komorach mózgu [26]. W przebiegu ciężkim NCC może dojść do silnej odpowiedzi immunologicznej ze strony gospodarza, częściej występuje u dzieci oraz młodych kobiet. Manifestuje się zaburzeniami świadomości napadami padaczkowymi, zmniejszeniem ostrości wzroku, bólem głowy, wymiotami oraz obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego [27].

Opisano kilka przypadków pacjentów z NCC, którzy wykazywali objawy demencji, zaburzenia psychiatryczne [28], a także endokrynologiczne [29]. W wyniku nielicznych zakażeń wewnątrzgałkowych (najczęściej pod siatkówkowych), dochodzi do stopniowego zmniejszania się ostrości widzenia oraz stopniowego zawężania pola widzenia. Torbiele wewnątrz gałki ocznej mogą

powodować jej zapalenie, a także zapalenie błony naczyniowej i ciała szklatego [30]. Obserwuje się także zajęcie mięśni prążkowanych, powoduje ono ogólnoustrojowe osłabienie związane z postępującym zwiększaniem objętości mięśni [31].

## **Diagnostyka**

Ze względu na brak możliwości w większości przypadków pobrania wycinków i oceny ich pod kątem histopatologicznym stosuje się metody serologiczne i neuroobrazowanie takie jak: Tomografia Komputerowa (CT) oraz Rezonans Magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging, MRI) w celu diagnostyki NCC. Rutynowym badaniem radiologicznym opierają się na obrazowaniu mózgu za pomocą CT i MRI, około 10% przypadków można zdiagnozować za pomocą tych metod. Testy serologiczne należy wykonać w celu oceny podejrzenia NCC. Takie wyniki są najbardziej przydatne dla pacjentów z wynikami neuroobrazowania, które są zgodne z NCC, ale nie są diagnostyczne [32]. W bardzo rzadkich przypadkach, kiedy wyniki neuroobrazowania są niespecyficzne, a testy serologiczne ujemne, może być wymagana biopsja w celu różnicowania NCC z ropniem lub zmianą nowotworową [32].

## **Diagnostyka obrazowa**

CT i MRI dostarczają obiektywnych dowodów na liczbę i topografię zmian oraz ich etap inwolucji [33, 34]. CT mózgu z większą swoistością i czułością wykrywa zmiany w tkance mózgowej (>95%) [35]. Natomiast ze względu na niewielką czułość i swoistość nie nadaje się do diagnostyki zmian zlokalizowanych w obrębie komór mózgu. Natomiast dobrze uwidacznia zmiany martwe (zwapniałe). Zmiany w tkance mózgowej w badaniu CT są okrągłe pojedyncze lub z wielokrotnie zaokrąglone o niskiej gęstości z położonym obwodowo (mimośrodkowo) guzem będącym skoleksem. Badanie przeprowadzone z użyciem środka kontrastującego wzmacnia obwodowo ścianę torbieli co odzwierciedla toczący się proces zapalny. Torbiele wewnątrzkomorowe posiadają cienką ścianę, nie są więc dobrze widoczne w CT. Wzmocnienie komorowe lub okołokomorowe sugeruje zapalenie wyściółki, które należy różnicować z torbielą komory [36].

W obu badaniach cysticerkoidy pęcherzykowe pojawiają się jako małe zaokrąglone oddzielone od tkanki mózgowej torbiele. Nie obserwuje się wzmocnienia pokontrastowego ani stanu zapalnego. W wielu zmianach widoczny

jest hiperdensyjny ekscentryczny guz reprezentujący skoleks. Cysticerkoidy w stadium koloidalnym lub zwapniałym są gorzej uwidocznione, oddzielone od tkanki mózgowej. Większość z nich wykazuje pierścieniowy lub sferoidalny wzór wzmocnienia po podaniu środka kontrastowego [37].

MRI ze względu na lepszą rozdzielczość (jednak tylko tkankową, nie przestrzenną) oraz większe możliwości wielopłaszczyznowego badania jest preferowaną metodą diagnostyczną. Znacznie lepiej uwidacznia torbiele zlokalizowane w komorach (szczególnie w protokole 3D FIESTA) [38]. Zmiany o takim charakterze i lokalizacji często pomijane są w badaniu CT. MRI nadaje się do diagnostyki małych torbieli zlokalizowanych w podstawie mózgu, komorach i obrębie kręgosłupa. Badanie to nadaje się także do różnicowania zapalenia podpajęczynówki z małymi torbielami zlokalizowanymi w obrębie tej opony [39]. Konwencjonalne sekwencje T1 i T2 mogą nie być wystarczające do diagnostyki cyst zlokalizowanych w komorach mózgu [40]. Najlepszymi protokołami MRI przeznaczonymi do diagnostyki zmian o charakterze torbieli są sekwencje trójwymiarowe 3D takie jak: obrazowanie ważone T2\*, konstruktywna interferencja w stanie ustalonym (ang. Constructive Interference Steady State - CISS) czy szybkie obrazowanie z wykorzystaniem akwizycji w stanie ustalonym (ang. Fast Imaging Employing Steady-state acquisition - FIESTA) oraz metody polegającej na uzyskiwaniu inwersji obrazu tłumionego płynem (ang. ang. fluid-attenuated inversion recovery - FLAIR) na MRI są szczególnie pomocne w identyfikacji cysticerki w mięszu. Wyżej wymienione sekwencje mają dużą rozdzielczość oraz dobry stosunek sygnału do szumu. Pacjenci z zajęciem przestrzeni podpajęczynówkowej powinni zostać poddani badaniu MRI kręgosłupa w celu wykluczenia obecności cyst w tym obszarze [41]. Pomocna może być także mielografia.

Neuroobrazowanie za pomocą CT i MRI nie może być wykorzystane samodzielnie do postawienia ostatecznej diagnozy jak i wykluczenia choroby. Najważniejszym badaniem jest powtórnie wykonane obrazowanie mózgu i obserwacja dynamiki zmian po podaniu albendazolu lub prazykwantelu [42], obumarciu cysty bądź przekształceniu jej w zwapniałą masę może przyczynić się do ułatwienia diagnozy podczas gdy inne formy diagnostyczne nie są dostępne.

### **Diagnostyka laboratoryjna**

Kolejną stosowaną metodą jest badanie serologiczne, które polega na pobraniu próbki krwi od pacjenta, potwierdzeniu serologicznym immunoblotów przy użyciu oczyszczonych glikoprotein oraz rekombinowanego chimerycznego



antygeny, a następnie stwierdzeniu braku lub obecności swoistej odpowiedzi na którykolwiek z antygenów [43]. Badanie serologiczne sprawdza się jedynie, gdy pacjent posiada kilka torbieli, nie sprawdzi się w pojedynczych zmianach. Chętnie stosowaną metodą z zakresu biologii molekularnej są testy z wykorzystaniem elektroimmunotransferowego blotowania, które cechują się czułością 94-98% i swoistością 100% lecz tylko dla pacjentów posiadających co najmniej dwie lub więcej cyst. Nie sprawdza się u pacjentów ze zmianami pojedynczymi lub zwapniałymi [44]. Stosuje się także testy immunoenzymatyczne, takie jak Ag-ELISA o czułości 86% oraz swoistości 96%. Test ten oparty jest na przeciwciele monoklonalnym reagującym z powtarzalnym epitopem węglowodanowym na powierzchniowych antygenów żywych cyst [45], został wykorzystany u niewielkiej ilości pacjentów z torbielami podpajęczynówkowymi. Zaleca się, aby znalazł zastosowanie w monitorowaniu nie diagnostyce tych zmian w połączeniu z danymi klinicznymi oraz badaniami radiologicznymi [46]. Zastosowanie metody ELISA bez modyfikacji w diagnostyce NCC nie znalazło zastosowania, ponieważ cechuje się zbyt niską swoistością i czułością [47].

## LECZENIE

Podczas doboru odpowiedniego schematu terapii istotną rolę odgrywają: stopień involucji cysticerkoidów, stopień odpowiedzi immunologicznej gospodarza na pasożyta, lokalizacja i ilość torbieli [48]. Terapia zwykle bejmuje kombinację kilku leków, operacja w niektórych przypadkach także odgrywa ważną rolę [49]. Terapię należy dobierać indywidualnie dostosowując ją do danego przypadku ze względu na różnorodne umiejscowienie oraz biorąc to pod uwagę ogromne różnice kliniczne [50]. Głównymi lekami stosowanymi w leczeniu NCC są: prazykwantel (PZQ), albendazol (ALB) oraz kortykosteroidy.

### **Leki przeciwpadaczkowe**

Leczenie przeciwpadaczkowe należy wdrożyć u zdiagnozowanych pacjentów nawet w wypadku wystąpienia tylko jednego epizodycznego napadu padaczkowego. Wybór leku zależy od lokalnej dostępności, kosztów, interakcji między innymi lekami [51]. W większości opisów przypadków NCC w których występują napady padaczkowe opisuje stosowanie fenytoiny lub karbamazepiny. Nowsze terapie z zastosowaniem lewetyracetamu prawdopodobnie będą podobnie skuteczne i być może lepiej tolerowane, często z mniejszą liczbą interakcji między lekami [52].

## Leki przeciw pasożytnicze

Leczenie przeciw pasożytnicze jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje wzmożone ciśnienie śródczaszkowe z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi (ból głowy, nudności, wymioty i senność), niezależnie od przyczyny. Tacy pacjenci powinni w pierwszej kolejności być leczeni w kierunku wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Najczęściej jest ono związane z rozległym obrzękiem mózgu. Postępowanie w przypadku rozlanego obrzęku mózgu polega na leczeniu kortykosteroidami (deksametazon 0,2 do 0,4 mg/kg m. c. dziennie) w celu zmniejszenia stanu zapalnego.

Wybór leczenia przeciw pasożytniczego stosowanego w NCC z żywotnymi i/lub martwymi torbielami podczas neuroobrazowania obejmują albendazol i leczenie skojarzone z albendazolem i prazykwantelem.

### Prazykwantel

W większości badań, w których stosowano PZQ, stosowano dwutygodniowe schematy leczenia z dawkami od 50 do 75 mg/kg m.c./dobę, z podobną skutecznością i bezpieczeństwem. Stosowano także terapię PZQ z całkowitą dawką dobową 75 mg/kg m.c. podzieloną w trzech dawkach po 25 mg/kg m.c. łącząc cymetydynę i dietę hiperproteinową w celu zwiększenia wchłaniania [53, 54, 55].

### Albendazol

Leczenie ALB obejmuje wiele schematów, jednak średnia dawka oscyluje w granicach 15 mg/kg m.c./dzień przez 7-28 dni [56]. Niektóre badania wykazały, że terapię można skrócić do jednego tygodnia bez utraty skuteczności leczenia [57], a nawet do 3 dni, jeśli u pacjenta występują pojedyncze torbiele [58]. ALB przewyższa PZQ w badaniach porównujących skuteczność obu leków [59, 60]. Wykazano także, iż ALB niszczy torbiele podpajęczynówkowe i komorowe [61].

### Kortykosteroidy

Najczęściej wykorzystuje się prednizon lub betametazon. Zazwyczaj stosowana dawka prednizonu wynosi 1 mg/kg m. c./dobę, a betametazon wynosi od 12 do 16 mg/dobę, podzielonych na dwie lub trzy dawki. Czas leczenia

waha się od czterech tygodni do miesiąca w zależności od przypadku [62]. Stosowane są jako leczenie wspomagające podczas leczenia przeciw Pasożytniczego.

Podanie jednego leku przeciw Pasożytniczego zwykle powoduje kontrolę napadów u pacjentów z padaczką związaną z neurocysticerkozą. Istnieją pewne dowody na to, że pacjenci z żywotnymi torbielami śródczaszkowymi powinni być najpierw leczeni lekami przeciw Pasożytniczymi (PZQ, ALB), aby następnie móc uzyskać odpowiednią kontrolę napadów za pomocą leków przeciwpadaczkowych [63].

Leczenie torbieli zlokalizowanych w obrębie komórek mózgu wymaga podejścia neurochirurgicznego, głównie w przypadku ryzyka wystąpienia wodogłowia wówczas konieczne jest wykonanie ventriculostomii [64].

## PODSUMOWANIE

W badaniach neuroobrazowych otrzymujemy różne rodzaje zmian, co wynika z procesu ich ewolucji oraz lokalizacji. Cysty powstałe w wyniku zakażenia *T. solium* lokalizują się w obrębie: mięszu mózgu, rdzenia kręgowego, podpajęczynówkowo (najczęściej) oraz w komorach mózgu (jeśli są wolne mogą między nimi migrować, co także stanowi ważny dowód potwierdzający diagnozę). Ewolucja zmian stanowi ważny aspekt diagnostyczny, który może przyczynić się do postawienia ostatecznej diagnozy. Mianowicie gdy zmiany ulegają dalszej ewolucji (zwapnienie), lub spontanicznie zanikają po podaniu leków przeciw Pasożytniczych można potwierdzić NCC. Najczęstszym objawem NCC są drgawki, które często mogą być jedynym objawem. Oprócz tego można zaobserwować objawy ze strony układu piramidowego, zaburzenia czucia, mowy, ruchy mimowolne, sztywność parkinsonowska. Czasami dochodzi do powstania wodogłowia i wzrostu ciśnienia śródczaszkowego czy też silnej odpowiedzi immunologicznej. Zwykle przebieg choroby ma charakter podostrej i ewoluuje w postać przewlekłą, która swoimi objawami przypomina guza mózgu.

W ciągu ostatnich dekad w wyniku poprawienia jakości metod diagnostycznych, nowości na rynku farmaceutycznym (leki przeciw Pasożytnicze lepszej jakości), rozwój chirurgii małoinwazyjnej poprawiły rokowania pacjentów z NCC. Mimo tego wciąż brakuje zaawansowanych, swoistych i wrażliwych metod diagnostycznych. Racjonalnym wydaje się być wzmocniona kontrola sanitarno-epidemiologiczna w obszarach endemicznych z dużym naciskiem na kontrole dopuszczanego do sprzedaży mięsa wieprzowego. Problem zakażeń w Europie został niemal całkowicie wyeliminowany w pierwszej połowie

XX wieku właśnie między innymi przez poprawę finansowania kontroli sprzedawanego mięsa, zwiększeniem nakładów finansowych na system zdrowotny oraz na edukację w tym zakresie. Podczas aktualizacji wytycznych dotyczących zwalczania zakażeń *T. solium* zaproponowano według ekspertów sześć najważniejszych: leczenie ludzkich nosicieli, szczepienie świń, leczenie zakażonych świń, poprawa warunków sanitarnych zmiany w hodowli trzody chlewnej oraz zwiększenie poziomu edukacji. Trzy ostatnie rekomendacje skierowane są do krajów gorzej rozwiniętych (w tym krajów endemicznych), gdzie problem ten jest znacznie większy niż gdzie indziej.

Wstępne podejście do pacjentów z NCC polega na opanowaniu ostrych objawów, jeśli występują, takich jak wzrost ciśnienia śródczaszkowego (poprzez interwencję chirurgiczną i/lub terapię z zastosowaniem kortykosteroidów) i napadów drgawkowych (poprzez leczenie lekami przeciwpadaczkowymi). Następnie należy ustalić podejście do leczenia przeciwpasożytniczego i przeciwzapalnego; decyzje kliniczne powinny być dostosowane do indywidualnych okoliczności pacjenta.

Leczenie przeciwpasożytnicze jest uzasadnione u pacjentów z żywotnymi i/lub martwymi torbielami mięszu mózgu podczas neuroobrazowania. Zaleca się wspomagające podawanie kortykosteroidów z terapią przeciwpasożytniczą. Czas trwania leczenia przeciwpasożytniczego w większości przypadków wynosi od 10 do 14 dni; pacjenci z chorobą podpajęczynówkową wymagają przedłużonego leczenia przeciwpasożytniczego.

Konieczne są dalsze badania w celu opracowania opartych na dowodach technik diagnostycznych i terapeutycznych.

## REFERENCJE

1. Garcia, H. H., Gonzalez, A. E., Tsang, V. C., & Gilman, R. H. (2006). Neurocysticercosis: some of the essentials. *Practical Neurology*, 6(5), 288-297.
2. Mahale, R. R., Mehta, A., & Rangasetty, S. (2015). Extraparenchymal (racemose) neurocysticercosis and its multitude manifestations: a comprehensive review. *Journal of Clinical Neurology*, 11(3), 203-211.
3. Takayanagui, O. M., & Odashima, N. S. (2006). Clinical aspects of neurocysticercosis. *Parasitology International*, 55, S111-S115.

4. Del Brutto, O. H. (2012). Neurocysticercosis: a review. *The Scientific World Journal*, 2012.
5. Fabiani, S., & Bruschi, F. A. B. R. I. Z. I. O. (2013). Neurocysticercosis in Europe: still a public health concern not only for imported cases. *Acta tropica*, 128(1), 18-26.
6. White AC Jr. Neurocysticercosis: updates on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Annu Rev Med.* 2000; 51:187-206. doi: 10.1146/annurev.med.51.1.187
7. Más-Sesé, G et al. “Estudio descriptivo de neurocisticercosis en un hospital terciario” [A descriptive study of neurocysticercosis in a tertiary care hospital]. *Revista de neurologia* vol. 46,4 (2008): 194-6.
8. Serpa, Jose A et al. “Neurocysticercosis in Houston, Texas: an update.” *Medicine* vol. 90,1 (2011): 81-6. doi:10.1097/MD.0b013e318206d13e
9. Gonzalez, Armando E et al. “Transmission dynamics of *Taenia solium* and potential for pig-to-pig transmission.” *Parasitology international* vol. 55 Suppl (2006): S131-5. doi: 10.1016/j.parint.2005.11.021
10. Del Brutto, O. H., Roman, G. C., & Sotelo, J. (Eds.). (1998). *Neurocysticercosis*. CRC Press.
11. Hauptman, J. S., Hinrichs, C., Mele, C., & Lee, H. J. (2005). Radiologic manifestations of intraventricular and subarachnoid racemose neurocysticercosis. *Emergency radiology*, 11(3), 153-157.
12. Rocca, U., Rosell, A., & Alvarez, C. (2005). Surgical options in neurocysticercosis therapy. *Neurosurgery Quarterly*, 15(1), 5-13.
13. Willms K. (2008). Morphology and biochemistry of the pork tapeworm, *Taenia solium*. *Current topics in medicinal chemistry*, 8(5), 375–382. <https://doi.org/10.2174/156802608783790875>
14. Escobar A, Weidenheim KM. *Patologia neurocysticerkozy*. W: Singh G, Prabhakar S, redaktorzy. *Taenia Solium Cysticercosis. Od podstaw do nauk klinicznych*. Oxon, Wielka Brytania: CAB International; 2002. s. 289–305.
15. Pittella J. E. (1997). Neurocysticercosis. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 7(1), 681–693. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1997.tb01083.x>

16. Kim, J. H., Suh, S. I., Kim, J. H., Kwon, T. H., & Chung, H. S. (2006). Giant neurocysticercosis cyst in the cerebellar hemisphere. *Neurologia medico-chirurgica*, 46(8), 412-414.
17. Karegowda, L. H., Shenoy, P. M., Prakashini, K., & Karur, G. (2014). A rare case of racemose neurocysticercosis of the posterior fossa. *Case Reports*, 2014, bcr2014203955.
18. Kim, Seok-Won; Wang, Hui Sun; Ju, Chang Il; Kim, Dong-Min (2014): Acute hydrocephalus caused by intraspinal neurocysticercosis: case report. In *BMC research notes* 7, p. 2.
19. Kimura-Hayama, E. T., Higuera, J. A., Corona-Cedillo, R., Chávez-Macías, L., Perochena, A., Quiroz-Rojas, L. Y., ... & Criales, J. L. (2010). Neurocysticercosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*, 30(6), 1705-1719.
20. Gripper, L. B., & Welburn, S. C. (2017). Neurocysticercosis infection and disease—A review. *Acta tropica*, 166, 218-224.
21. Del Brutto OH. Udar i zapalenie naczyń u pacjentów z wągryzą. W: Caplan LR, redaktor. *Niezbyt częste przyczyny udaru mózgu*. Nowy Jork, NY, USA: Cambridge University Press; 2008. s. 53–58.
22. Robinson, P., Garza, A., Weinstock, J., Serpa, J. A., Goodman, J. C., Eckols, K. T., Firozgary, B., & Tweardy, D. J. (2012). Substance P causes seizures in neurocysticercosis. *PLoS pathogens*, 8(2), e1002489.
23. Garcia, H. H., Del Brutto, O. H., & Cysticercosis Working Group in Peru (2005). Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. *The Lancet. Neurology*, 4(10), 653–661. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70194-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70194-0)
24. Fleury, A., Carrillo-Mezo, R., Flisser, A., Sciutto, E., & Corona, T. (2011). Subarachnoid basal neurocysticercosis: a focus on the most severe form of the disease. *Expert review of anti-infective therapy*, 9(1), 123–133. <https://doi.org/10.1586/eri.10.150>
25. Del Brutto OH. Udar i zapalenie naczyń u pacjentów z wągryzą. W: Caplan LR, redaktor. *Niezbyt częste przyczyny udaru mózgu*. Nowy Jork, NY, USA: Cambridge University Press; 2008. s. 53–58.

26. Fleury, A., Carrillo-Mezo, R., Flisser, A., Sciutto, E., & Corona, T. (2011). Subarachnoid basal neurocysticercosis: a focus on the most severe form of the disease. *Expert review of anti-infective therapy*, 9(1), 123–133. <https://doi.org/10.1586/eri.10.150>
27. Pushker, N., Bajaj, M. S., Chandra, M., & Neena (2001). Ocular and orbital cysticercosis. *Acta ophthalmologica Scandinavica*, 79(4), 408–413. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2001.079004408.x>
28. Forlenza, O. V., Filho, A. H., Nobrega, J. P., dos Ramos Machado, L., de Barros, N. G., de Camargo, C. H., & da Silva, M. F. (1997). Psychiatric manifestations of neurocysticercosis: a study of 38 patients from a neurology clinic in Brazil. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 62(6), 612–616. <https://doi.org/10.1136/jnnp.62.6.612>
29. Del Brutto, O. H., Guevara, J., & Sotelo, J. (1988). Intracellular cysticercosis. *Journal of neurosurgery*, 69(1), 58–60. <https://doi.org/10.3171/jns.1988.69.1.0058>
30. Madigubba, S., Vishwanath, K., Reddy, G., & Vemuganti, G. K. (2007). Changing trends in ocular cysticercosis over two decades: an analysis of 118 surgically excised cysts. *Indian journal of medical microbiology*, 25(3), 214–219. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.34761>
31. Coyle C. M. (2019). Neurocysticercosis: An Individualized Approach. *Infectious disease clinics of North America*, 33(1), 153–168. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.10.007>
32. Arroyo, G., Rodriguez, S., Lescano, A. G., Alroy, K. A., Bustos, J. A., Santivañez, S., Gonzales, I., Saavedra, H., Pretell, E. J., Gonzalez, A. E., Gilman, R. H., Tsang, V., Garcia, H. H., & Cysticercosis Working Group in Peru (2018). Antibody Banding Patterns of the Enzyme-Linked Immuno-electrotransfer Blot and Brain Imaging Findings in Patients with Neurocysticercosis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 66(2), 282–288. <https://doi.org/10.1093/cid/cix774>
33. García, H. H., & Del Brutto, O. H. (2003). Imaging findings in neurocysticercosis. *Acta tropica*, 87(1), 71–78. [https://doi.org/10.1016/s0001-706x\(03\)00057-3](https://doi.org/10.1016/s0001-706x(03)00057-3)

34. Garcia, H. H., Del Brutto, O. H., Nash, T. E., White, A. C., Jr, Tsang, V. C., & Gilman, R. H. (2005). New concepts in the diagnosis and management of neurocysticercosis (*Taenia solium*). *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 72(1), 3–9.
35. Wadia, R. S., Makhale, C. N., Kelkar, A. V., & Grant, K. B. (1987). Focal epilepsy in India with special reference to lesions showing ring or disc-like enhancement on contrast computed tomography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 50(10), 1298-1301.
36. Salazar, A., Sotelo, J., Martinez, H., & Escobedo, F. (1983). Differential diagnosis between ventriculitis and fourth ventricle cyst in neurocysticercosis. *Journal of neurosurgery*, 59(4), 660-663.
37. Singh, G., Rajshekhar, V., Murthy, J. M., Prabhakar, S., Modi, M., Khandelwal, N., & Garcia, H. H. (2010). A diagnostic and therapeutic scheme for a solitary cysticercus granuloma. *Neurology*, 75(24), 2236–2245. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820202dc>
38. Hingwala, D., Chatterjee, S., Chandrasekharan Kesavadas, B. T., & Kapilamoorthy, T. R. (2011). Applications of 3D CISS sequence for problem solving in neuroimaging. *The Indian journal of radiology & imaging*, 21(2), 90.
39. Nash, T. E., O'Connell, E. M., Hammoud, D. A., Wetzler, L., Ware, J. M., & Mahanty, S. (2020). Natural History of Treated Subarachnoid Neurocysticercosis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 102(1), 78–89. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0436>
40. Govindappa, S. S., Narayanan, J. P., Krishnamoorthy, V. M., Shastry, C. H. S., Balasubramaniam, A., & Krishna, S. S. (2000). Improved detection of intraventricular cysticercal cysts with the use of three-dimensional constructive interference in steady state MR sequences. *American journal of neuroradiology*, 21(4), 679-684.
41. Callacondo, D., Garcia, H. H., Gonzales, I., Escalante, D., Nash, T. E., & Cysticercosis Working Group in Peru (2012). High frequency of spinal involvement in patients with basal subarachnoid neurocysticercosis. *Neurology*, 78(18), 1394–1400. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318253d641>



42. Garcia, H. H., Gonzales, I., Lescano, A. G., Bustos, J. A., Zimic, M., Escalante, D., ... & Umeres, H. (2014). Efficacy of combined antiparasitic therapy with praziquantel and albendazole for neurocysticercosis: a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(8), 687-695.
43. Sako, Y., Nakao, M., Ikejima, T., Piao, X. Z., Nakaya, K., & Ito, A. (2000). Molecular Characterization and Diagnostic Value of *Taenia solium* Low-Molecular-Weight Antigen Genes. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(12), 4439-4444.
44. White, A. C., Jr, Coyle, C. M., Rajshekhar, V., Singh, G., Hauser, W. A., Mohanty, A., Garcia, H. H., & Nash, T. E. (2018). Diagnosis and Treatment of Neurocysticercosis: 2017 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 66(8), e49–e75. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1084>
45. Garcia, H. H., Castillo, Y., Gonzales, I., Bustos, J. A., Saavedra, H., Jacob, L., Del Brutto, O. H., Wilkins, P. P., Gonzalez, A. E., Gilman, R. H., & Cysticercosis Working Group in Peru (2018). Low sensitivity and frequent cross-reactions in commercially available antibody detection ELISA assays for *Taenia solium* cysticercosis. *Tropical medicine & international health: TM & IH*, 23(1), 101–105. <https://doi.org/10.1111/tmi.13010>
46. Fleury, A., Hernandez, M., Avila, M., Cardenas, G., Bobes, R. J., Huerta, M., ... & Sciotto, E. (2007). Detection of HP10 antigen in serum for diagnosis and follow-up of subarachnoidal and intraventricular human neurocysticercosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(9), 970-974.
47. Rosas, N., Sotelo, J., & Nieto, D. (1986). ELISA in the diagnosis of neurocysticercosis. *Archives of neurology*, 43(4), 353-356.
48. García, H. H., Evans, C. A., Nash, T. E., Takayanagui, O. M., White, A. C., Jr, Botero, D., Rajshekhar, V., Tsang, V. C., Schantz, P. M., Allan, J. C., Flisser, A., Correa, D., Sarti, E., Friedland, J. S., Martinez, S. M., Gonzalez, A. E., Gilman, R. H., & Del Brutto, O. H. (2002). Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clinical microbiology reviews*, 15(4), 747–756. <https://doi.org/10.1128/cmr.15.4.747-756.2002>

49. Nash, T. E., Singh, G., White, A. C., Rajshekhar, V., Loeb, J. A., Proaño, J. V., Takayanagui, O. M., Gonzalez, A. E., Butman, J. A., DeGiorgio, C., Del Brutto, O. H., Delgado-Escueta, A., Evans, C. A., Gilman, R. H., Martinez, S. M., Medina, M. T., Pretell, E. J., Teale, J., & Garcia, H. H. (2006). Treatment of neurocysticercosis: current status and future research needs. *Neurology*, 67(7), 1120–1127. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000238514.51747.3a>
50. García, H. H., Evans, C. A., Nash, T. E., Takayanagui, O. M., White, A. C., Botero, D., ... & Flisser, A. (2002). Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(4), 747–756.
51. White, A. C., Jr, Coyle, C. M., Rajshekhar, V., Singh, G., Hauser, W. A., Mohanty, A., Garcia, H. H., & Nash, T. E. (2018). Diagnosis and Treatment of Neurocysticercosis: 2017 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 66(8), e49–e75. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1084>
52. Kaushal, S., Rani, A., Chopra, S. C., & Singh, G. (2006). Safety and efficacy of clobazam versus phenytoin-sodium in the antiepileptic drug treatment of solitary cysticercus granulomas. *Neurology India*, 54(2), 157–160.
53. Nash T. Postępowanie w przypadku ludzi i leczenie wągryzcy. *Acta Tropica* 2003; 87: 61–9.
54. Garg RK. Postępowanie medyczne w przypadku neurocysticerkozy. *Neurol India* 2001; 49: 329–37.
55. Pérez-López C, Isla-Guerrero A, Alvarez F, Budke M, Fernández-Miranda J, Paz J i in. Aktualizacja w leczeniu neurocysticerkozy. *Rev Neurol* 2003; 36: 805-11.
56. Kalra V, Dua T, Kumar V. Skuteczność leczenia albendazolem i krótkim kursem deksametazonem u dzieci z 1 lub 2 zmianami neurocysticerkozy wzmacniającymi pierścien: randomizowane badanie kontrolowane. *J Pediatr* 2003; 143: 111–4.

57. Singhi, P., Ray, M., Singhi, S., & Khandelwal, N. (2000). Clinical spectrum of 500 children with neurocysticercosis and response to albendazole therapy. *Journal of child neurology*, 15(4), 207–213. <https://doi.org/10.1177/088307380001500401>
58. Bustos, J. A., Pretell, E. J., Llanos-Zavalaga, F., Gilman, R. H., Del Brutto, O. H., Garcia, H. H., & Cysticercosis Working Group in Peru (2006). Efficacy of a 3-day course of albendazole treatment in patients with a single neurocysticercosis cyst. *Clinical neurology and neurosurgery*, 108(2), 193–194. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.12.013>
59. deGhetaldi, L. D., Norman, R. M., & Douville, A. W., Jr (1983). Cerebral cysticercosis treated biphasically with dexamethasone and praziquantel. *Annals of internal medicine*, 99(2), 179–181. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-99-2-179>
60. Zhao, B. C., Jiang, H. Y., Ma, W. Y., Jin, D. D., Li, H. M., Lu, H., Nakajima, H., Huang, T. Y., Sun, K. Y., Chen, S. L., & Chen, K. B. (2016). Albendazole and Corticosteroids for the Treatment of Solitary Cysticercus Granuloma: A Network Meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases*, 10(2), e0004418. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004418>
61. Del Brutto O. H. (1997). Albendazole therapy for subarachnoid cysticerci: clinical and neuroimaging analysis of 17 patients. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 62(6), 659–661. <https://doi.org/10.1136/jnnp.62.6.659>
62. Garcia, H. H., Gonzales, I., Lescano, A. G., Bustos, J. A., Pretell, E. J., Saavedra, H., Nash, T. E., & Cysticercosis Working Group in Peru (2014). Enhanced steroid dosing reduces seizures during antiparasitic treatment for cysticercosis and early after. *Epilepsia*, 55(9), 1452–1459. <https://doi.org/10.1111/epi.12739>
63. Garcia, H. H., Pretell, E. J., Gilman, R. H., Martinez, S. M., Moulton, L. H., Del Brutto, O. H., Herrera, G., Evans, C. A., Gonzalez, A. E., & Cysticercosis Working Group in Peru (2004). A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. *The New England journal of medicine*, 350(3), 249–258. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031294>
64. Madrazo I, Proaño J. Leczenie chirurgiczne neurocysticerkozy. W: Arriagada C, Nogales-Gaete J, Apt W, red. Neurocysticercosis. Santiago: ARRY-NOG 1997; 299–321.

# INNOWACJE W CHIRURGII PLASTYCZNEJ - SUKCESY I NIEPOWODZENIA W DZIEDZINIE AUGMENTACJI PIERSI

Aleksander Jaworski\*, Barbara Sławińska<sup>2</sup>, Jakub Kufel<sup>1</sup>, Wojciech Jaworski<sup>2</sup>

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Oddziale Klinicznym Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religii Katedra i Zakład Biofizyki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

## **Abstrakt:**

Chirurgia plastyczna jest dziedziną medycyny, która bardzo chętnie wykorzystuje zdobycze najnowszych technologii. Jej specjaliści często kreują innowacyjne techniki operacyjne z wykorzystaniem najnowocześniejszych urządzeń. Chociaż istnieje społeczna tendencja do prowadzenia chirurgii plastycznej tylko i wyłącznie do operacji estetycznych, prawie 80% wszystkich operacji z zakresu chirurgii plastycznej stanowią operacje rekonstrukcyjne pełniące funkcje odtwórcze. Ich liczba sprawia, że to one w głównej mierze determinują rozwój tej specjalizacji. Istnieje także bardzo silny trend wzrostowy częstości wykonywania procedur z zakresu chirurgii estetycznej i minimalnie inwazyjnej. Silna komercjalizacja tych gałęzi chirurgii plastycznej wywiera nieustanną presję na chirurgach, aby ciągle podnosić poziom świadczonych przez siebie usług. Chirurgi plastyczni zmuszeni są do nieustannego szkolenia się, poznawania nowych technik operacyjnych, a także bycia na bieżąco z najnowszymi zdobyczami technologii. Za innowację w chirurgii plastycznej nie postrzega się tylko i wyłącznie nowego urządzenia usprawniającego pracę operatora, ale również proponowane, najnowsze schematy technik operacyjnych czy nawet modyfikację jednego parametru okołoperacyjnego. Przykładem takiej modyfikacji jest stosowanie implantów piersi nowej generacji cechujących się lepszymi właściwościami. Implanty piersi ewoluowały na przestrzeni lat. Od czasów ich wynalezienia zmieniły się między innymi materiały, z których są wykonane czy struktura ich powłoki. Nie zmienił się cel

---

\* Adres korespondencyjny: [axjaw7@gmail.com](mailto:axjaw7@gmail.com)

ich stosowania, a jest nim augmentacja piersi. Celem tego rozdziału było przybliżenie czytelnikowi zainteresowanemu chirurgią, a w szczególności chirurgią plastyczną, jakie nowości zostały do niej wdrożone na przełomie ostatnich lat ze szczególnym uwzględnieniem augmentacji piersi. Umownie podzielono augmentację piersi na tą z użyciem implantów i tą z wykorzystaniem wypełniaczy. W rozdziale została opisana historia implantów piersi, powody wprowadzania nowych implantów na przestrzeni lat, a także powikłania związane z ich wszczepianiem. Mowa tutaj o niestosowanych obecnie implantach z olejem sojowym i implantach hydrożelowych. Przybliżony został temat anaplastycznego chłoniaka wielkokomórkowego związanego z implantami piersi, a także scharakteryzowano niebezpieczeństwa wynikające ze stosowania wypełniaczy jakimi są hydrożel poliakrylamidowy i MACROLANE®. Opisano również wady i zalety poszczególnych typów powłok implantów. Między innymi implanty z poliuretanowym płaszczem Microthane® firmy Polytech®. Firma ta pomimo braku globalnego zasięgu śmiało wprowadza coraz to ciekawsze innowacyjne rozwiązania. Ostatnim z nich są ultralekkie implanty B-Lite® Lightweight Breast Implant®, których charakterystyka również znalazła się w tym rozdziale. Niniejsze zagadnienia zostały omówione pod kątem bezpieczeństwa pacjentek i finalnego efektu funkcjonalno-estetycznego. W tym celu została przeanalizowana dostępna literatura w serwisach PubMed, Google Scholar i Scopus, która obejmuje tematykę rozdziału.

**Słowa kluczowe:** chirurgia plastyczna, chirurgia piersi, anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy związany z implantami piersi, implanty, wypełniacze

#### **Abstract:**

Plastic surgery is a domain of medicine that uses cutting-edge technological achievements very willingly. Its specialists often create innovative surgical technics with the usage of the newest medical equipment. Although a social tendency to reduce plastic surgery only to the aesthetic operations exists, almost 80% of the total number of operations in a sphere of plastic surgery are reconstructive ones. Their number makes them fuel the development of this specialty. The popularity of aesthetic surgery and cosmetic minimally-invasive procedures grows constantly. Their strong commercialization forces plastic surgeons to upgrade credentials and the quality of services. Plastic surgeons need to take part in training courses regularly to be up to date with trends in surgical knowledge and modern technological solutions. In plastic surgery not only the new devices are perceived as an innovation that improves surgeon's work but suggested surgical patterns and modifications of one operative parameter as well. An example is the usage of new generation's breast implants with better features. Breast implants have evolved since their launch. Many features have changed including materials or shell's structure. Their usage, which is augmentation, has

not changed. The aim of this chapter is to sketch the innovations being used throughout recent years in a field of breast augmentation to the reader being interested in surgery and plastic surgery specifically. We divided breast augmentation into invasive (with breast implants) and non-invasive (with fillers) technics. In this chapter, we characterized the history of breast implants, reasons for introducing new implants, and complications associated with their usage. We mentioned the issue of implants filled with soy oil and hydrogel and Breast Implant associated lymphoma. We also mentioned dangerous and traumatic incidents associated with Polyacrylamide hydrogel (PAAG) and MACROLANE® filler. We described the pros and cons of particular types of implant shells including Microthane® implants by Polytech®. Despite the lack of global selling range, this company introduces interesting innovative solutions. A great example is the B-Lite® Lightweight Breast Implant which was also described. The aftermentioned issues were discussed in terms of patients' safety and final functional and aesthetic effect. To achieve that, we analyzed literature related to the topic which was available at PubMed, Google Scholar, and Scopus medical bases.

**Keywords:** plastic surgery, breast surgery, breast implant-associated lymphoma, implants, fillers

## WSTĘP

Chirurgia plastyczna jest dziedziną medycyny, której umowny początek datuje się na rok 1838, w którym to światło dzienne ujrzała publikacja pt. "Handbuch der plastischen Chirurgie" autorstwa niemieckiego chirurga Eduarda Zeisa [1]. Jednak operacje z zakresu chirurgii rekonstrukcyjnej i estetycznej towarzyszą nam już od czasów starożytnych [2]. Jej zadaniem jest odtwarzanie funkcji i wyglądu poszczególnych części ludzkiego ciała poprzez korektę zarówno wad wrodzonych jak i nabytych. W tym celu chirurdzy plastyczni muszą sięgać po najnowocześniejsze możliwe zdobycze techniki, nieustannie podnosząc swój warsztat i doświadczenie. Dlatego zamiast podążać wyznaczonymi ścieżkami, sami są często pionierami wielu nowatorskich, chirurgicznych rozwiązań. Spośród 50 najczęściej cytowanych artykułów z zakresu chirurgii plastycznej prawie połowa dotyczyła nowej lub zmodyfikowanej techniki chirurgicznej, która znacznie zmieniła praktykę kliniczną [3]. Zarówno opinia publiczna jak i środowiska medyczne bagatelizują znaczenie chirurgii plastycznej [4]. Jest bardzo często sprowadzana tylko i wyłącznie do operacji estetycznych. Stanowią one bardzo istotną część zabiegów wykonywanych w ramach tej specjalizacji o czym najlepiej świadczy liczba przeprowadzanych

operacji z tego zakresu na całym świecie. Według American Society of Plastic Surgeons (ASPS) tylko w 2018 roku przeprowadzono 1811740 operacji kosmetycznych w samych Stanach Zjednoczonych. Mimo to liczba operacji kosmetycznych stanowiła tylko nieco ponad 23% ogółu operacji plastycznych (z wyłączeniem procedur wykonywanych w ramach tzw. medycyny estetycznej). Dowodzi tego liczba operacji rekonstrukcyjnych wykonanych w USA, która osiągnęła zawrotny poziom 5805880 operacji [5]. Nieustannie rosnące wymagania pacjentów estetycznych zmuszają specjalistów do ciągłego poszukiwania rozwiązań cechujących się jak najmniejszą inwazyjnością, a także jak najwyższą precyzją. Chirurgia rekonstrukcyjna również ciągle się rozwija. Gałęzią chirurgii plastycznej, która jest tego dobitnym przykładem jest mikrochirurgia [6]. W ciągu ostatnich dwóch dekad pojawiły się innowacje w zakresie zaawansowanych technologii, takie jak wirtualna rzeczywistość, symulatory i robotyka, w nauczaniu przyszłych specjalistów dziedzin zabiegowych i aktualnych praktyków [7]. Wiele komputerowych programów nauczania zostało zaadaptowanych do szkolenia adeptów chirurgii plastycznej, planowania przedoperacyjnego, a także przewidywania potencjalnych efektów pooperacyjnych. Zaawansowana technicznie symulacja medyczna może znacząco obniżyć ryzyko pacjentów, a także podnieść precyzję i poprawić komunikację na linii pacjent-lekarz, szczególnie w kontekście oczekiwań [8]. Innowacje technologiczne są ważne w chirurgii plastycznej również z tego powodu, że stymulują rozwijanie oryginalnych technik operacyjnych i leczenia okołoperacyjnego i czynią ją specjalizacją inną niż wszystkie, o wiele bardziej dystynktywną [9]. Spośród tych wszystkich zdobyczy chirurgii plastycznej, które miały miejsce na przestrzeni ostatnich lat zdecydowaliśmy się scharakteryzować innowacje związane z augmentacją piersi. Wynika to z liczby operacji plastycznych i rekonstrukcyjnych dotyczących tej części ciała, których tylko w 2018 roku wykonano na całym świecie 1862506 [10]. Poruszone zostało zarówno tło historyczne, sukcesy jak i niepowodzenia w tej dziedzinie.

## METODOLOGIA

Niniejszy rozdział został opracowany na podstawie publikacji naukowych dostępnych w medycznych bazach naukowych PubMed, GoogleScholar i Scopus, a także danych statystycznych ze stron renomowanych towarzystw chirurgii plastycznej. Artykuły, które posłużyły do opracowania tego rozdziału dotyczą tematyki chirurgii plastycznej i były opublikowane po 01.01.2000r (wyłączając prace, które dotyczą historii) oraz posiadają angielski abstrakt.

## IMPLANTY PIERSI NA PRZESTRZENI LAT

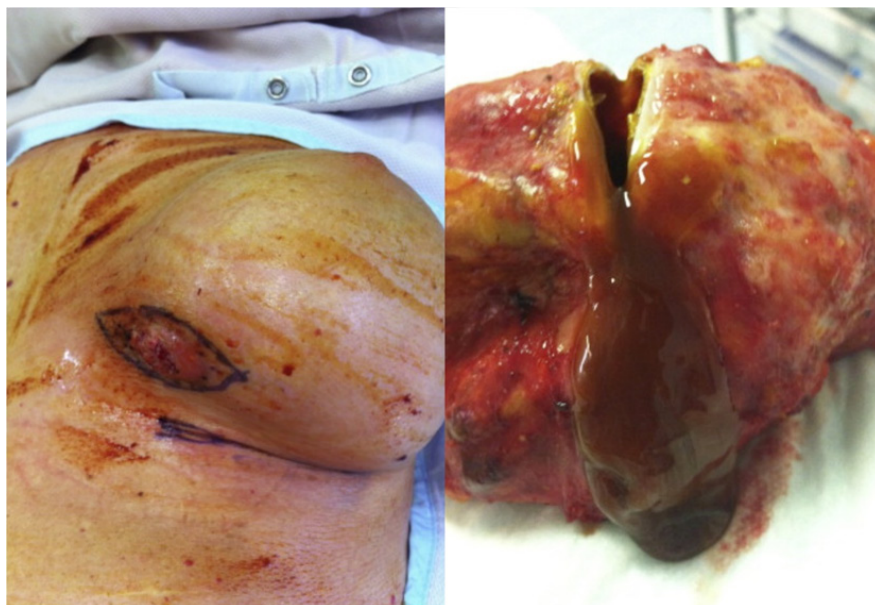
Innowację definiuje się jako wprowadzenie czegoś nowego, w tym nowego pomysłu, metody lub urządzenia [11]. Varkey et al. wyodrębnił jej 3 typy: produkt, proces i innowację strukturalną [12]. Przykładem produktów, który są powszechnie stosowane w chirurgii plastycznej są implanty piersi. Od ich wprowadzenia na stałe na sale operacyjne zmieniało się w nich w zasadzie wszystko za wyjątkiem ich przeznaczenia tj. augmentacji piersi. Przed ich wprowadzeniem próbowano stosować substancje wypełniające, takie jak autogenna tkanka tłuszczowa wywodząca się z tłuszczaków czy parafina, z bardzo ponurymi skutkami [13, 14]. Implanty piersi pokonały bardzo długą drogę od ich wprowadzenia w 1962 roku [15]. Zmieniały się materiały, z którego była wykonana ich powłoka, zmieniały się substancje stanowiące ich wypełnienie. Z tego powodu, można obecnie je podzielić na rodzaje ze względu na materiał stanowiący wypełnienie (sól fizjologiczna i żel silikonowy), kształt (okrągłe i anatomiczne), rodzaj powłoki (gładkie i teksturowane), rozmiar i projekcję (niska, średnia i wysoka) [16]. U.S Food And Drug Administration (FDA) wycofał silikon z użytku jako materiał do produkcji implantów w 1992 roku na skutek podejrzeń co do jego szkodliwości. Implanty te mogły być stosowane tylko w operacjach rekonstrukcyjnych piersi ze szczególnymi wskazaniami. W 2006 roku po ponownej analizie dostępnych dowodów naukowych implanty te zostały ponownie wprowadzone do normalnego użytku na terenie Stanów Zjednoczonych [17].

## IMPLANTY WYPEŁNIONE OLEJEM SOJOWYM I HYDROŻELEM

W latach 1992-2006 na rynku funkcjonowały implanty, które były wypełnione olejem sojowym. Były bardzo popularne w Europie w normalnej praktyce, a w Stanach Zjednoczonych nie ukończono badań nadzorowanych przez FDA dotyczących ich bezpieczeństwa. Implanty Trilucent™ uchodziły za innowacyjne, ponieważ cechowały się niewidocznością w badaniu mammograficznym (MMG), więc nie zakłócały diagnostyki. Ponadto materiał ten miał cechować się wysoką biokompatybilnością [18]. 6 czerwca 2000 roku, The Medical Devices Agency (MDA) zarekomendowała wszystkim kobietom, które poddały się augmentacji piersi tymi implantami, ich usunięcie. Stosowanie tych implantów wiązało się z takimi powikłaniami jak zwióczenie implantu, pęknięcie implantu, silne dolegliwości bólowe, a także przykurcz torebki łącznotkankowej. Implanty te cechowała znaczna nieszczelność, a sam olej sojowy



ulegał absorpcji [19]. Kwasy tłuszczowe wchodzące w skład oleju ulegały peroksydacji przyczyniając się do powstawania genotoksycznego i karcinogennego malondialdehydu [20]. Skutkiem wycieku było powstawanie stwardniałych guzów i owrzodzeń tkanek, które optycznie przypominały zmiany nowotworowe [21] (Rycina 1.). W tym samym czasie co pojawiły się i zniknęły implanty z olejem sojowym, na rynek weszły implanty hydrożelowe NovaGold™. W czasie ich prawie 6 letniej obecności na brytyjskim rynku, augmentacji piersi tymi implantami w Wielkiej Brytanii poddało się 250 kobiet. Badania wykazały, że częstość pęknięcia implantów NovaGold™ była prawie o 100% większa niż w przypadku równoważnego implantu solnego. Hydrożele to naturalne lub syntetyczne polimerowe makrocząsteczki, które mają zdolność do retencji wody. Hydrożel powodował, że wewnątrz implantu panowało wysokie ciśnienie onkotyczne, a na torebce implantu powstawał gradient osmotyczny, który prowadził do ściągania wody z otaczających tkanek do jego wnętrza. Implant stawał się nabrzmiały, twardy, a następnie pękał. Stopniowe powiększanie implantu prowadziło do bolesnego obrzęku piersi [20]. Wszystko to przyczyniło się do wycofania implantów z europejskiego i amerykańskiego rynku.



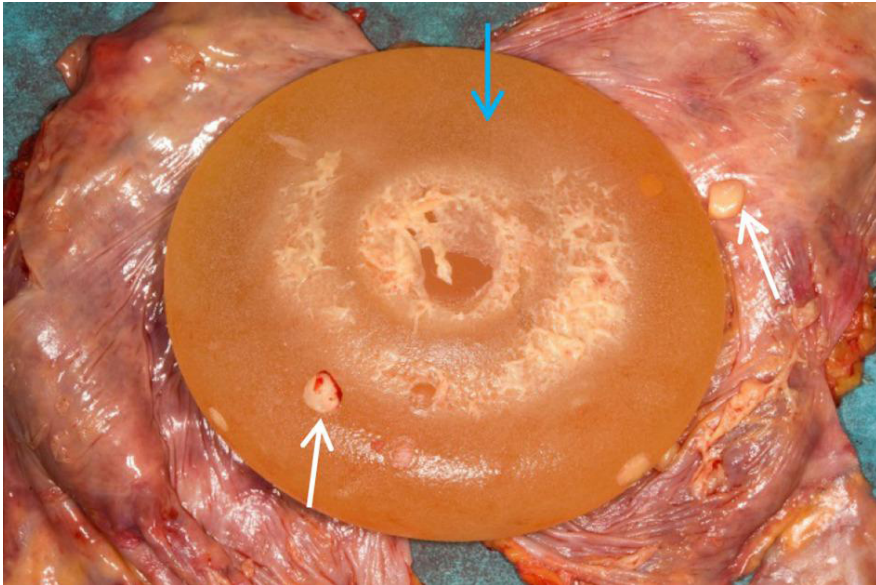
Rycina 1. Na rycinie po lewej stronie widnieje owrzodzenie skóry nabrzmiałej piersi, przed operacją usunięcia implantów Trilucent™. Po prawej stronie usunięta torebka łącznotkankowa, z której wypływa gęsta, brązowa oleista ciecz [21].

## POWIERZCHNIA IMPLANTU A ANAPLASTYCZNY CHŁONIAK WIELKOKOMÓRKOWY ZWIĄZANY Z IMPLANTAMI PIERSI

Jeśli chodzi o strukturę powierzchni implantów, widoczne jest zróżnicowanie preferencji pacjentek i lekarzy w perspektywie globalnej. W Stanach Zjednoczonych implanty gładkie stanowią blisko 87% wszczepianych protez piersiowych, a teksturowane 13%. Natomiast w Europie i Australii niemal 90% wszystkich stosowanych implantów to implanty teksturowane [22]. Istnieją argumenty zarówno za jak i przeciw do stosowania obu typów implantów. Do niewątpliwych zalet implantów gładkich należą bardzo naturalne poruszanie się piersi i ich miękkość, prostsze wszczepienie w przypadku operacji rekonstrukcyjnych, a także wygoda operatora (wymagają mniejszego nacięcia w fałdzie podpiersiowym, łatwiej chirurgowi umieszcza się je w łoży). Wadami implantów teksturowanych jest konieczność większego nacięcia w fałdzie podpiersiowym, możliwość powstania deformacji nazywanej waterfall (snoopy deformity), która polega na tym, że tkanki nad dobrze ustabilizowanym implantem w łoży, pod wpływem ciężaru masywnej piersi zsuwają się, a położenie implantu nie ulega zmianie. Występuje również niskie lecz podwyższone w stosunku do implantów gładkich ryzyko anaplastycznego chłoniaka wielkokomórkowego związanego z implantami piersi (BIA-ALCL – Breast implants associated lymphoma). Implanty teksturowane powstały z myślą o uniknięciu komplikacji w postaci przykurczu torebki łącznotkankowej, a także w celu maksymalizacji uczucia naturalności w dotyku [23]. Pierwsza generacja implantów silikonowych została zaprezentowana światu przez Dow Corning Corporation w 1962 roku. Implanty te posiadały gładką, grubą powłokę z elastomeru silikonowego [24]. Niestety jakość otoczki nie spełniała oczekiwań producentów i skłoniło to ich do pracy nad drugą generacją implantów [25]. Zdecydowano się w niej wykorzystać poliuretanową teksturowaną otoczkę tworzącą piankowaty wzór na powierzchni implantu [26]. Jednak w obawie o karcinogenne działanie produktów metabolizmu poliuretanu, został on wyparty w trzeciej generacji przez teksturowany, polimerowy silikon [27]. Pracując nad teksturą implantów, zarówno w trzeciej jak i czwartej generacji, firmy prowadziły badania nad znaczeniem wielkości porów w teksturowanych implantach w kontekście powstawania przykurczu torebkowego i stabilizacji implantu [28]. Wykazały one, że wielkość porów odgrywa kluczowe znaczenie w procesie adhezji, natomiast wyniki badań dotyczących przykurczu torebkowego były niejednoznaczne [29]. Zjawisko powstawania przykurczu torebkowego tłumaczy się układaniem fibroblastów planarnie na

powierzchni implantu gładkiego. Powierzchnia implantów teksturowanych zaburza planarny układ tych komórek dzięki specyficznemu mikrośrodowisku utworzonemu przez pory. Siła adhezji powstającej tkanki łącznej do powierzchni teksturowanej jest uwarunkowana wielkością porów. Jest ona różna, specyficzna dla konkretnych implantów poszczególnych producentów [30]. Jest ich wielu. Niektórzy producenci posiadają zgodę na sprzedaż implantów tylko na terenie Unii Europejskiej, w Azji czy Ameryce Południowej, a są tacy którzy prowadzą działalność na wszystkich kontynentach włącznie ze Stanami Zjednoczonymi jako państwem będącym niekwestionowanym liderem, jeśli chodzi o liczebność operacji z ich wykorzystaniem [31]. Problemem dla potencjalnych nowych producentów jest wiele wymagań, które muszą spełnić ich produkty, aby zostały zatwierdzone do użytku w poszczególnych państwach przez organy decyzyjne jak chociażby FDA w USA. Do największych producentów implantów piersiowych na świecie należą m.in. firmy: Allergan<sup>®</sup>, Mentor<sup>®</sup>, Sientra<sup>®</sup>, Motiva<sup>®</sup>, Ideal<sup>®</sup>, Silimed<sup>®</sup>. Firma Allergan stosuje technologię „salt loss technique” uzyskując nią tzw. makroteksturę. Firma Mentor stosuje technologię nadruku „negative-contact polyurethane foam” w celu uzyskania tzw. mikrostruktury. Firma Sientra utrzymuje, że ich technologia „TRUE texture” pozwala otrzymywać implanty o teksturze pośredniej między mikro i makroteksturą [23]. Makroteksturowane implanty cechują się lepszym przyleganiem, są jednak znacznie bardziej agresywne dla otaczających tkanek niż implanty mikroteksturowane. Makrostrutura na powierzchni implantów może być odpowiedzialna za powstawanie późnego surowiczaka („late seroma”) i podwójnych torebek („double capsules”) [32]. Późne surowiczaki podejrzewa się o możliwy związek z wystąpieniem BIA-ALCL [33,34]. BIA-ALCL jest ekstremalnie rzadkim powikłaniem pooperacyjnym wywołanym implantami piersi [35] (Rycina 2.). Nie jest na tyle częstym zjawiskiem, aby operacje powiększenia piersi implantami zostały uznane za niebezpieczne, jednak ilość zgłaszanych przypadków ma tendencję wzrostową [36]. W 2019 roku z zarówno polskiego, jak i europejskiego rynku wycofała swoje implanty firma Allergan<sup>®</sup> [37]. Miało to najprawdopodobniej związek z posądzeniem produktów tej firmy o wysoki odsetek komplikacji w postaci wystąpienia u pacjentek BIA-ALCL. Nowotwór ten nie ma udokumentowanego występowania u pacjentek z implantami o gładkiej powierzchni w praktyce australijskich i nowozelandzkich lekarzy, choć na świecie niestety pojawiły się pojedyncze przypadki obejmujące tego typu implanty [38, 39]. W jednym z badań przeprowadzonych na terenie Stanów Zjednoczonych odnotowano 100 przypadków BIA-ALCL. Średni czas od operacji do postawienia diagnozy wynosił  $10.7 \pm 4.6$  lat, a średni wiek

pacjentki wynosił  $53.2 \pm 12.3$  lat. Spośród tej liczby pacjentek 49 z nich stanowiły kobiety, które poddały się operacji piersi ze względów kosmetycznych, 44 w celach rekonstrukcyjnych po mastektomii, a 7 z przyczyn nieustalonych. Wskaźnik występowania wynosił 2.03 przypadki na 1 000 000 osobolat [40]. Częstość ta choć mała, jest 67.6 razy wyższa niż częstość występowania ALCL piersi niezwiązanego z implantami w ogólnej populacji (3 przypadki na 100 milionów kobiet na rok,  $< 0.001$ ). Z tych powodów innowacje dotyczące produkcji implantów piersi powinny skupiać się nie tylko wokół aspektów estetycznych i wygody pacjentek, ale przede wszystkim ich bezpieczeństwa [41].



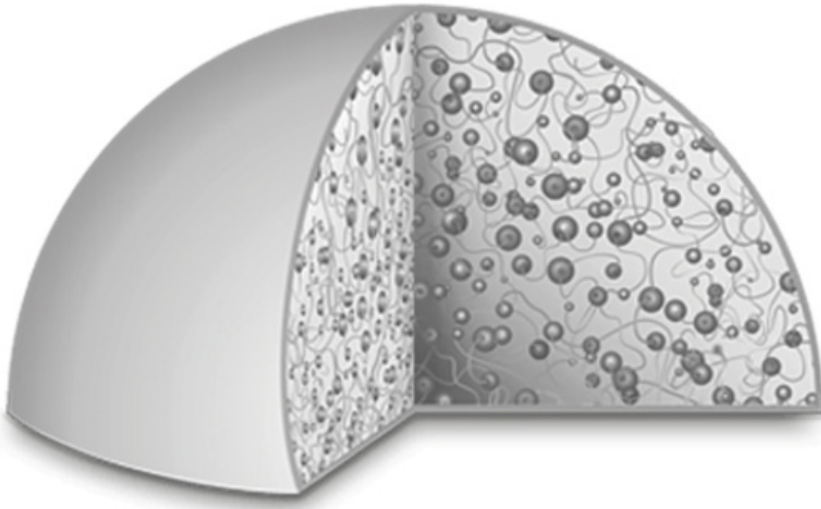
Rycina 2. Na rycinie widnieje usunięty implant piersi (niebieska strzałka) z torebką łącznotkankową z widoczną tkanką nowotworową BIA-ALCL (białe strzałki) [35]

## IMPLANTY POLYTECH B-LITE

Specjaliści chirurgii plastycznej rozwijają swoją dziedzinę poprzez dokonywanie przeglądów literatury oraz uczestnictwo w konferencjach lub dyskusjach [12]. Aby odnieść sukces, innowacja musi być prosta i skoncentrowana. Powinna być ukierunkowana i konkretna, skupiona na jednym parametrze [42]. Dobrym tego przykładem jest waga implantów piersi. Problem ciężenia zbyt masywnych kobiecych piersi od zawsze towarzyszy płci żeńskiej. Hipertrofia piersi, która przeważnie jest powiązana z opadaniem piersi jest ciężarem psychicznym wynikającym z braku samoakceptacji, ale jest również

w nie mniejszym stopniu problemem natury fizycznej. Kobieta borykająca się z problemem nadmiernie masywnego biustu, zмага się często z towarzyszącym bólem szyi, ramion i pleców, odparzeniem skóry w fałdzie podpiersiowym, a także trudnością w podejmowaniu aktywności fizycznej [43]. Sprawia to, że operacja pomniejszenia piersi cieszy się niezwykle popularnością wśród kobiet z ich przerostem. Według statystyk prowadzonych przez International Society of Aesthetic Plastic Surgery (ISAPS) tylko w 2018 operacji redukcji piersi poddało się 534294 kobiet. Widać wyraźny trend wzrostowy dla popularności tej operacji, gdyż jej częstość wzrosła od 2014 roku aż o ponad 19% [10]. Wyżej wymienione symptomy zgłaszane przez pacjentki dowodzą, że waga piersi powinna być proporcjonalna do postury. Z tego powodu implanty piersi nie powinny zaburzać proporcji, a ich kształt, waga i wielkość powinny być dokładnie dobrane przez chirurga plastycznego. Częstym zjawiskiem wśród pacjentek kosmetycznych jest chęć posiadania przesadnie powiększonych piersi. Pacjentka w przeciwieństwie do specjalisty nie zdaje sobie sprawy z tego, że więcej nie zawsze znaczy lepiej. Zadaniem chirurga plastycznego jest taktowne i rzeczowe wytłumaczenie wszystkich argumentów za i przeciw dotyczących nadmiernej augmentacji. Wizualnie duży implant nie zawsze musi mieć dużą masę. Niemiecki producent implantów POLYTECH<sup>®</sup> wprowadził na rynek implanty B-Lite<sup>®</sup> Lightweight Breast Implant (LWBI) (G&G Biotechnology Ltd., Haifa, Israel). Implanty te zawierają wysokiej jakości medycznej żel silikonowy wzbogacony obojętnymi, wydrążonymi mikrosferami ze szkła borokrzemowego, związanymi chemicznie i zamkniętymi w sieci żelowej (rycina 3.). Informacja dokładnego rozmieszczenia mikrosfer w sieci jest chroniona patentem. Powierzchnia mikrosfer jest poddawana obróbce w celu zwiększenia ich hydrofobowości i przymocowania do sieci żelowej. Szacuje się, że powstałe w ten sposób wiązanie o wysokiej wytrzymałości między mikrosferami i żelem znacznie przewyższa siły kohezji w samym żelu co prowadzi do minimalizacji ryzyka wydostania się mikrosfer z implantu i oddzielenia ich od żelu w przypadku jakim jest pęknięcie otoczki implantu. Takie właściwości mikrosfer nadają implantowi bardzo dużą wytrzymałość mechaniczną. Prawdopodobieństwo pęknięcia takiego implantu jest bardzo niskie. Ponadto mikrosfery umożliwiają uzyskanie pożądanego rozkładu przestrzennego i stężenia zawartości implantu. Przyczyniają się one do zmniejszenia masy implantu do 30% w porównaniu z konwencjonalnymi implantami silikonowymi o tym samym rozmiarze. Jednocześnie sprawiają, że aby wypełnić implant potrzeba mniej żelu. Tym samym dochodzi do zmniejszenia zawartości silikonu w implancie. Całość jest zamknięta w standardowej otoczce z elastomeru silikonowego

będącego powszechnie wykorzystywanym w produkcji implantów piersiowych dostępnych u wszystkich producentów. Dostępne są zarówno implanty o gładkiej, jak i teksturowanej powierzchni i są identyfikowane poprzez ich kształt, objętość, profil i projekcję [44]. Mikrosfery borokrzemowe są dokładnie przebadane i nie mają udowodnionego działania genotoksycznego, ani kancerogennego [45]. Uzyskanie implantów o takich właściwościach może okazać się przełomem w dziedzinie augmentacji piersi i przyczynić do redukcji dolegliwości związanych ze źle dobraną, zbyt dużą masą implantu.



Rycina 3. Na rycinie widnieje struktura implantu B-Lite® Lightweight Breast Implants (LWBIs) [[www.polytech-health-aesthetic.com](http://www.polytech-health-aesthetic.com)]

## IMPLANTY POLYTECH MICROTHANE®

Płaszcz poliuretanowy został po raz pierwszy zastosowany w latach 70. XX wieku w czasie funkcjonowania na rynku implantów piersi drugiej generacji [26]. Analizy mikroskopowe pokazały, że poliuretan tworzy siatkę. Przędziały utworzone przez poliuretan sprawiają, że produkowany przez fibroblasty kolagen nie ma charakteru ciągłego tak jak w przypadku gładkich implantów. Dzięki temu napięcie jest równomiernie rozłożone na powierzchni implantu, nie kumuluje się w jednej, konkretnej płaszczyźnie. Te właściwości sprawiają, że minimalizowane jest ryzyko powstania przykurczu torebki łącznotkankowej [46]. Jednak na początku lat 90. XX wieku zaczęły pojawiać się badania dotyczące niebezpieczeństwa wynikającego z rozpadu poliuretanu i powstawania

2,4-diaminotoulenu (2,4-TDA), który był łączony z karcinogenezą u myszy i szczurów [47]. Wykazano obecność 2,4-TDA w moczu i surowicy pacjentek, które poddały się augmentacji piersi implantami powlekanymi poliuretanem. Autorzy badania zwrócili jednak uwagę na niezwykle niskie ryzyko nowotworzenia u ludzi, a także na brak dostatecznych, dostępnych na to dowodów [48]. Inne badania wskazują na przewagę korzyści w postaci satysfakcji pacjenta, efektu estetycznego, mniejszego ryzyka pęknięcia implantu, zapobieganiu powstawania przykurczu torebkowego nad ryzykiem wynikającym z potencjalnego nowotworzenia [49]. Pomimo tego implanty poliuretanowe nie wróciły do tej pory na amerykański rynek [26]. Jednak nie zniechęca to producentów implantów do dalszej pracy nad technologią wykorzystującą płaszcz poliuretanowy. Jednym z najnowszych implantów wykorzystujących poliuretan jest Microthane® (Polytech Health & Aesthetics, Dieburg, Germany). Od implantów starej generacji różnią się większą ilością warstw otoczki implantu, umieszczeniem dodatkowej bariery między otoczką, a płaszczem, a także bardziej zaawansowaną wulkanizacją w procesie ich produkcji. Stare implanty posiadały sztywny, nieelastyczny poliuretan, który był przyklejony do powierzchni implantu [50]. Płaszcz miał tendencję do odrywania się prowadząc między innymi do nieuszczelnienia otoczki implantu i wypływu silikonu. Pompei et al. sugerują, że implanty poliuretanowe starszej generacji były związane z wyższym ryzykiem wystąpienia przykurczu torebkowego w dłuższej perspektywie aniżeli implanty Polytech Microthane®. Zwracają ponadto uwagę na udział krwiaka pooperacyjnego w patogenezie powstania przykurczu torebkowego. U 2 spośród 3 pacjentek, które doświadczyły przykurczu torebkowego zrobił się w okresie pooperacyjnym krwiak [51]. Z tego powodu określenie na ile implant przyczynił się do powstania tego zjawiska, a na ile inne niezależne od niego czynniki, jest trudne. Odsetek przypadków z przykurczem torebkowym był znacząco mniejszy wśród pacjentek, które poddały się po raz pierwszy augmentacji piersi tymi implantami niż pacjentek, które miały wszczepione implanty gładkie lub teksturowane bez płaszcza poliuretanowego. U 2,3% pacjentek na przełomie 14,6 lat rozwinął się przykurcz torebkowy. Spear i Murphy w swoim badaniu wykazali, że ryzyko rozwinięcia się przykurczu torebkowego na przełomie 10 lat u pacjentek z teksturowanymi i gładkimi implantami wynosi odpowiednio 17,2% i 19,9% [52]. Badania prowadzone w innych ośrodkach również wskazują, że ryzyko wystąpienia przykurczu torebkowego w przypadku implantów poliuretanowych jest mniejsze niż w przypadku zwykłych gładkich i teksturowanych [53,54]. Komplikacje pooperacyjne,

które były odnotowywane w badaniach takie jak przemieszczenie się implantu były spowodowane najczęściej błędem technicznym chirurga [51].

## TECHNIKI OPERACYJNE AUGMENTACJI PIERSI IMPLANTAMI

Dostęp operacyjny i techniki operacyjne ulegały zmianom na przestrzeni lat. Stale wdrażano innowacyjne modyfikacje. W podrozdziale scharakteryzowaliśmy wady i zalety najczęściej wykorzystywanych przez chirurgów dostępów operacyjnych.

### **Dostęp przez jamę pachową**

Niewątpliwą korzyścią tego wariantu operacyjnego jest brak blizny w okolicy piersi (Ryc 4.). Ten dostęp jest stosowany najczęściej w przypadku młodych, wysportowanych kobiet, które nie chcą dużych piersi. Operacja jest wykonywana najczęściej laposkopowo [55]. Jest ona ciężka technicznie, wymaga finezji i precyzji. Wiąże się z większym ryzykiem rozwoju powikłań. Zaletą jest brak utrudnienia w przyszłości potencjalnej biopsji wartowniczego węzła chłonnego u pacjentek, które poddały się augmentacji piersi z tym dostępem [56]. Wadą tego dostępu jest większe ryzyko przemieszczenia implantu w porównaniu z dostępem w fałdzie podpiersiowym [57]. Kolejną niedogodnością jest trudność we wszczepianiu implantów teksturowanych. Jest ona możliwa, ale w praktyce rzadko stosowana. Implantami z wyboru są implanty gładkie [58].

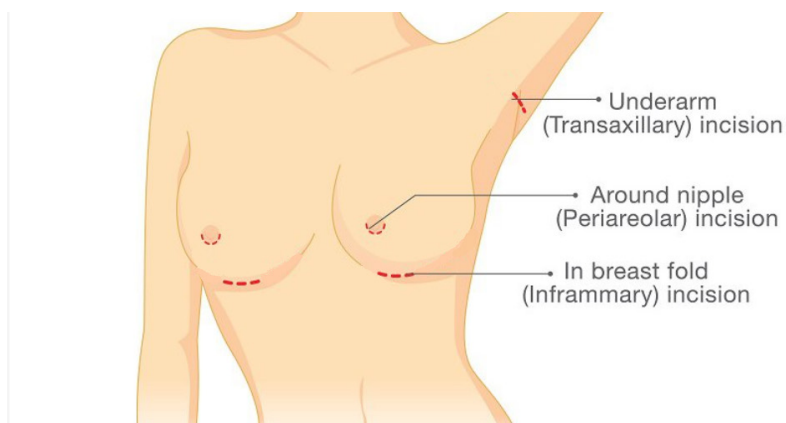
### **Dostęp przez otoczkę sutkową**

Zaletą tego dostępu jest dobre wypreparowanie kieszonki implantu, a także kontrolowane obniżenie fałdu podpiersiowego [59]. Częściej niż w przypadku dostępu z fałdu podpiersiowego obserwuje się komplikację w postaci przykurczu torebkowego [60]. Wadą jest także naruszenie struktury gruczołu piersi. Jeśli operacja nie jest powikłana, blizna operacyjna jest mało widoczna, gdyż nacięcie jest wykonywane na granicy dwóch kolorów (Ryc 4.). Podobnie jak w przypadku dostępu przez jamę pachową, użycie implantów teksturowanych jest bardziej problematyczne niż użycie gładkich. Nie zaleca się tego dostępu pacjentkom astenicznym o atroficznej budowie tkankowej.



## Dostęp z fałdu podpiersiowego

Dostęp ten jest najczęściej wybieranym przez chirurgów plastycznych [61]. Umożliwia on preparowanie łoży implantu bez naruszania struktury gruczołu. Jest uważany za najmniej bolesny sposób preparowania łoży implantu. Dobrze przeprowadzone nacięcie jest praktycznie niewidoczne, jednak jest większe w porównaniu z nacięciem z dostępu przez otoczkę sutkową czy jamę pachową (Ryc 4.). Dostęp ten jest zalecany dla pacjentek o astenicznej budowie ciała, a także tych z poporodowym zanikiem gruczołu piersi [62]. Wyróżnia się trzy podtypy tego dostępu: podgruczołowy, podpowięziowy i podmięśniowy. Podgruczołowy posiada liczne wady. Należą do nich marszcząca się skóra (ripple), powikłanie częstsze niż w przypadku dostępu podmięśniowego. Badanie mammograficzne jest trudniejsze niż w przypadku dostępu podmięśniowego. Zaletą jest prostsze preparowanie tkanek i zgłaszane mniejsze dolegliwości bólowe przez pacjentki w porównaniu z tymi operowanymi w dostępie podmięśniowym. Dostęp podmięśniowy w mniejszym stopniu zakłóca badanie mammograficzne niż dostęp podgruczołowy, rzadziej dochodzi z jego wykorzystaniem do marszczenia się skóry, a także do przykurczu torebkowego [63,64]. Dostęp podmięśniowy może być całkowity tj. implant jest pokryty mięśniem piersiowym większym, mięśniem zębatym przednim i mięśniem prostym brzucha. Jest on jednak niezalecany [65]. Powszechnie stosowana jest metoda „dual plane”, która jest modyfikacją dostępu podmięśniowego [66]. Implant jest wtedy docelowo ulokowany częściowo pod mięśniem i częściowo pod gruczołem.



Ryc 4. Na rycinie widnieją linie cięć w przypadku zastosowania dojść z jamy pachowej, z otoczki sutkowej i z fałdu podpiersiowego [67]

## NIEOPERACYJNE TECHNIKI AUGMENTACJI PIERSI PRZY UŻYCIU WYPEŁNIACZY

Innowacyjność w większości przypadków wymaga od ludzi umiejętności podjęcia ryzyka i pogodzenia się z ewentualną porażką. Jednak medycyna, a w szczególności chirurgia jest wyjątkową dziedziną nauki, w której naczelną zasadą jest postanowienie, aby „po pierwsze nie szkodzić”. Ta zasada wymusza na specjalistach odnalezienie balansu i wyważenie wszystkich za i przeciw. Dlatego też zaadoptowanie i rozpowszechnianie nowych rozwiązań wymaga potężnego oparcia o dowody ich przewagi nad dotychczasowo stosowanymi metodami. Niestety nie zawsze udaje się kierować tą drogą i na przebiegu ostatnich lat miały miejsce prawdziwe tragedie.

### HYDROŻEL POLIAKRYLAMIDOWY

Iniekcje hydrożelu poliakrylamidowego (PAAG) w celu augmentacji piersi są tego niezbitym dowodem. Moda na wykorzystanie tej substancji została zapoczątkowana na Ukrainie jako nowa, udoskonalona alternatywa dla augmentacji z wykorzystaniem implantów piersiowych. Popularność zabiegu z wykorzystaniem tego preparatu rozpowszechniła się m. in w Rosji, Chinach, Iranie i innych krajach azjatyckich [68]. Udowodniono, że PAAG prowadzi do takich komplikacji jak stwardnienie, zbrylenie, migracja żelu i utrudnienie diagnostyki raka piersi [69]. Było to powodem masowego wycofania produktu z rynku w skutek postanowienia organów decyzyjnych w danych państwach. W Chinach doszło do zakazania stosowania PAAG już w 2006 roku. Do tego czasu prawie 200 000 chińskich pacjentek na przełomie 9 lat poddało się zabiegowi powiększenia piersi tym niebezpiecznym specyfikiem [68]. Polscy chirurdzy plastyczni od lat przekonywali opinię publiczną i swoich pacjentów na temat szkodliwości PAAG. Władze Polskiego Towarzystwa Chirurgii Plastycznej i Rekonstrukcyjnej (PTChPRiE) podkreślają, że w Europie, aby wprowadzić wyrób medyczny do obrotu, wystarczy certyfikat CE, wydawany zwykle na podstawie dokumentów i badań przedstawionych przez dystrybutora. Nie ma natomiast instytucji sprawdzającej rzetelność tych danych.

W Polsce musieliśmy czekać niemal 15 lat na podjęcie właściwej decyzji, gdyż do oficjalnego zakazania stosowania PAAG doszło dopiero w 2020 roku [70]. Mimo zakazania stosowania specyfiku, wiele pacjentek do dnia dzisiejszego zmagają się z komplikacjami wywołanymi przez PAAG (Rycina 5.). Dlatego tak ważne jest, aby kierując się chęcią rozwoju każdej dziedziny, starać

się maksymalnie minimalizować ryzyko negatywnych konsekwencji. Ważne jest, aby wszystkie nowe pomysły i koncepty były oparte o doświadczenia kliniczne, wzajemną wymianę poglądów na konferencjach naukowych, zjazdach i publikacjach w renomowanych czasopismach specjalistycznych. Ta międzynarodowa współpraca sprzyja rozpowszechnianiu nowych technologii, trendów i informacji wśród chirurgów plastycznych. Może to także stanowić bodziec do kreowania nowych innowacji w tej dziedzinie chirurgii [71].



Ryc. 5. Rycina przedstawia drenaż piersi lewej mający na celu usunięcie PAAG [72]

## MACROLANE<sup>®</sup>

Macrolane został wyprodukowany i zaprezentowany światu przez szwedzką firmę Q-Med, w 2007 we Francji. Rok później firma uzyskała zezwolenie na sprzedaż na terenie całej Unii Europejskiej w celu augmentacji piersi [73]. Macrolane jest produktem na bazie kwasu hialuronowego. Podobnie jak w przypadku PAAG za jego zaletę uważano fakt, że powiększenie piersi z jego użyciem stanowiło rozwiązanie dla kobiet nie chcących operacji piersi. Do zalet powiększania piersi z użyciem preparatu Macrolane<sup>®</sup> należał krótki czas trwania zabiegu, mała inwazyjność, konieczność zastosowania tylko i wyłącznie

znieczulenia miejscowego, a także niskie ryzyko reakcji alergicznej [74].

Kwas hialuronowy jest naturalną substancją wchodzącą w skład ludzkiego organizmu. Ulega on absorpcji w ludzkim ciele. Zgodnie z wieloma badaniami klinicznymi stosowanie kwasu hialuronowego w małych objętościach (1-10ml) jest bezpieczne i często stosowane w ramach zabiegów medycyny estetycznej w obrębie twarzy [75]. Jednak zabiegi z wykorzystaniem Macrolane® wymagały użycia objętości znacznie większych (100-150ml) [76]. Powiększenie piersi tym preparatem było procesem kilkuetapowym i rozłożonym w czasie. Między pierwszym zabiegiem, a ostatnim często upływał nawet rok czasu. Zgromadzone duże ilości wypełniacza Macrolane® prowadziło finalnie do komplikacji takich jak powstawanie torbieli i guzów, uszkodzenia mięśnia piersiowego, zwłóknienia tkanek i bólu miejscowego. Preparat powodował powstawanie podskórnych zwłóknień, zrostów i blizn przykurczających prowadzących do nierówności i zniekształcenia piersi [77] Ryc 6.). Jego największą wadą była konieczność wykonywania amputacji piersi z powodu tworzenia licznych guzów niszczących strukturę piersi, które często przemieszczały się nawet poniżej piersi (migracja). Zakłócał także badania obrazowe w kierunku diagnostyki raka piersi. Z tych powodów został wycofany z rynku w 2012 roku [73].



Rycina 6. Zdjęcie przedstawia 43-letnią pacjentkę, która poddała się powiększeniu piersi przy użyciu preparatu Macrolane®. Kształt i proporcje piersi uległy zaburzeniu, widoczne są liczne zbrzylenia i grudki pod powierzchnią skóry [78].

## DYSKUSJA

Chirurgia piersi jest bardzo obszernym wycinkiem chirurgii plastycznej. Specjaliści z tej dziedziny nieustannie pogłębiają swoją wiedzę i doświadczenie, aby móc sprostać ciągle rosnącym oczekiwaniom swoich pacjentek. Przed producentami implantów stoi nieprzerwanie wyzwanie jakim jest oferowanie w ramach swoich usług produktów nie tylko dających finalnie estetyczny efekt, ale przede wszystkim niezagrażających życiu i zdrowiu kobiet poddających się operacji powiększenia piersi. Wydaje się, że najskuteczniejszą metodą powiększenia piersi uwzględniając takie czynniki jak trwałość, estetyczny efekt czy bezpieczeństwo, jest augmentacja piersi implantami. Na przełomie lat mogliśmy zaobserwować zmienność na rynku i chęć wdrażania coraz to nowszych technologii. Nie wszystkie okazały się sukcesami, część z nich można śmiało nazwać niepowodzeniami. Organy decyzyjne poszczególnych państw jak np. FDA czy MDA powinny wywierać presję na firmach produkujących implanty piersi, aby prowadziły jak najwięcej badań testujących bezpieczeństwo swoich produktów. Ważne jest, aby korzystać tylko z tych produktów, które przeszły te testy i posiadają odpowiednie certyfikaty poświadczające ich bezpieczeństwo. Można oczywiście sugerować się stażem danej firmy na rynku, jednak nawet prestiżowa i renomowana firma może zawieść oczekiwania. Dlatego chociaż długoletni staż na rynku jest z pewnością pożądanym przez chirurgów dobierających implanty, nie powinien on być jedynym wyznacznikiem. Nie należy bezgranicznie zawierzać producentom. Konkurencja, zwłaszcza ta krócej działająca na rynku, zmusza monopolistów i liderów do nieustanego prowadzenia badań i opracowywania coraz to nowszych i lepszych produktów. Odbywa się to niewątpliwie z korzyścią dla pacjentów i lekarzy. Szeroka gama dostępnych implantów daje duże możliwości wyboru. Należy podkreślić, że nie ma sprawdzonego przepisu na sukces. Jakość i rodzaj implantów są istotne, jednak najbardziej znaczące są warsztat i doświadczenie chirurga. Badania pokazują, że wielu powikłań można uniknąć lub znacząco zminimalizować poprzez właściwą technikę i zachowanie precyzji operatora. Wariacji operacji powiększenia piersi i możliwości jakimi dysponuje chirurg jest bardzo dużo. Wybór właściwszej powinien być oparty o stan kliniczny i dopasowany do każdej pacjentki indywidualnie. Ryzyko BIA-ALCL powinno być uwzględniane przez chirurgów w swojej praktyce zawodowej, ale zdecydowanie nie powinno być wyolbrzymiane przez opinię publiczną i pacjentki. Dostępne dane statystyczne wyraźnie pokazują, że stosowanie implantów piersiowych jest bezpieczne. Kwestia hydrożelu poliakrylamidowego i wypełniacza MACROLANE®

w Polsce została na szczęście rozwiązana. Pacjentki zgłaszają się często do chirurgów w celu usunięcia niebezpiecznej substancji z organizmu w momencie, kiedy często jest za późno, żeby zapobiec trwałemu oszpeceniu i negatywnym następstwom zdrowotnym. Z tego powodu należy pamiętać jakie niebezpieczeństwa wiązały się z użyciem tych preparatów.

## WNIOSKI

Należy uważnie przysmatywać się innowacjom wprowadzanym do chirurgii plastycznej, aby te były maksymalnie bezpieczne. Implanty POLYTECH B-Lite<sup>®</sup> i Microthane<sup>®</sup> chociaż wymagają kolejnych badań potwierdzających ich przewagę użytkową nad innymi implantami z pewnością są rozwiązaniami ciekawymi, dającymi nadzieję na liczne sukcesy w przyszłości. Należy prowadzić wieloletnie badania sprawdzające bezpieczeństwo wypełniaczy piersi w równym stopniu co implantów piersi.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają żadnych powiązań materialnych z firmami, których produkty były tematem niniejszego rozdziału, a także nie uzyskali żadnego wynagrodzenia z tym związanego. Rozdział został napisany w celu rozwoju świadomości pasjonatów chirurgii plastycznej, a nie w celach zarobkowych.

## REFERENCJE

1. Zeis E. Handbuch der plastischen Chirurgie. 1838.
2. Vibha Singh. Sushruta: The Father of Surgery. National Journal of maxillofacial surgery. Jan-Jun 2017;8(1):1-3.
3. Loonen MP, Hage JJ, Kon M. Plastic Surgery Classics: characteristics of 50 top-cited articles in four Plastic Surgery Journals since 1946. Plastic and reconstructive surgery. 2008;121:320e–7e.
4. H. Mortada, Y. Alqahtani, H. Seraj, W. Albishi, H. Aljaaly. Perception of Plastic Surgery and the Role of Media Among Medical Students: Cross-Sectional Study. Interactive Journal of Medical Research. 2019 Apr-Jun; 8(2): e12999.
5. <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2018/plastic-surgery-statistics-full-report-2018.pdf> (dostęp: 2018).
6. Park, J., & Chang, D. W. (2016). Advances and Innovations in Microsurgery. Plastic and Reconstructive Surgery, 138(5), 915e-924e.
7. Grunwald T, Krummel T, Sherman R. Advanced technologies in plastic surgery: how new innovations can improve our training and practice. Plastic and reconstructive surgery. 2004;114:1556–67.
8. Rosen JM, Long SA, McGrath DM, Greer SE. Simulation in plastic surgery training and education: the path forward. Plastic and reconstructive surgery. 2009;123:729–38.
9. Gurtner GC, Rohrich RJ, Longaker MT. From bedside to bench and back again: technology innovation in plastic surgery. Plastic and reconstructive surgery. 2009;124:1355–6.
10. <https://www.isaps.org/medical-professionals/isaps-global-statistics/> (Dostęp: 2018).
11. Dictionary and Thesaurus-Merriam-Webster Online. Innovation. <http://www.merriam-webster.com/dictionary/innovation>. (Dostęp: 18.11.2012).
12. Varkey P, Horne A, Bennet KE. Innovation in health care: a primer. American journal of medical quality: the official journal of the American College of Medical Quality. 2008;23:382–8.

13. Czerny V (1895). "Plastischer Ersatz der Brusthügel durch ein Lipoma". *Zentralblatt für Chirurgie*. 27: 72.
14. Glicenstein J. The first « fillers », vaseline and paraffin. From miracle to disaster. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 21 Jul 2006, 52(2):157-161.
15. Kaoutzanis C, Winocour J, Unger J, Gabriel A, Maxwell G. The Evolution of Breast implants. *Seminars in Plastic Surgery*. 2019 Nov;33(4):217-223.
16. <https://mpsmn.com/breast-procedures/choosing-breast-implants/> (Dostęp: 2020).
17. Gampper T , Khoury H, Gottlieb W, Morgan R. Silicone Gel Implants in Breast Augmentation and Reconstruction. *Annals of plastic surgery*. 2007 Nov;59(5):581-90.
18. Young V. Trilucent™ Soybean Oil-filled Breast implants. *Aesthetic Surgery Journal* <https://academic.oup.com/asj/article-abstract/17/5/345/178145> (Dostęp 22.06.2020).
19. Rizkalla M, Webb J, Chuo C, Matthews R. Experience of Explantation of Trilucent Breast Implants. *British Journal of Plastic Surgery*. 2002 Mar;55(2):117-9.
20. Hardwicke J, Gaze N, Laitung J. A retrospective audit of Novagold™ 'hydrogel' breast implants. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2007;60(12):1313-6.
21. Mehta S, Banwell P. A late cutaneous complication of Trilucent Breast Implants. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2014 Apr;67(4):e116-7.
22. American Society of Plastic Surgeons. 2016 plastic surgery statistics: Cosmetic & reconstructive procedure trends. <https://d2wirczt3b6wjm.cloudfront.net/News/Statistics/2016/2016-plastic-surgery-statistics-report.pdf>. (Dostęp 30.06.2017).
23. Calobrace M, Schwartz M, Zeidler K, Pittman T, Cohen R, Stevens G. Long-Term Safety of Textured and Smooth Breast Implants. *Aesthetic Surgery Journal*. 2017 Dec 13;38(1):38-48.
24. Cronin TD, Brauer RO. Augmentation mammoplasty. *Surg Clin North Am*. 1971;51:441-452.



25. Cronin TD, Greenberg RL. Our experiences with the silastic gel breast prosthesis. *Plast Reconstr Surg.* 1970;46:1–7.
26. Castel N, Soon-Sutton T, Deptula P, Flaherty A, Parsa FD. Polyurethane-coated breast implants revisited: a 30-year follow-up. *Arch Plast Surg.* 2015;42(2):186-193.
27. Daka JN, Chawla AS. Release of chemicals from polyurethane foam in the Mème breast implant. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol.* 1993;21:23–46.
28. Maxwell G, Gabriel A. The Revolution of Breast Implants. *Plastic And Reconstructive Surgery.* 2014 Jul;134(1 Suppl):12S-7S.
29. Danino AM, Basmacioglu P, Saito S, et al. Comparison of the capsular response to the Biocell RTV and Mentor 1600 Siltex breast implant surface texturing: a scanning electron microscopic study. *Plastic Reconstr Surg.* 2001;108:2047–2052.
30. Derby B, Codner M. Textured Silicone Breast Implant Use in Primary Augmentation: Core Data Update and Review. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2015 Jan;135(1):113-24.
31. <https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2019/12/ISAPS-Global-Survey-Results-2018-new.pdf> (Dostęp: 2018).
32. Hall-Findlay EJ. Breast implant complication review: Double capsules and late seromas. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127:56-66.
33. Jewell M, Spear SL, Largent J, Oefelein MG, Adams WP Jr.. Anaplastic large T-cell lymphoma and breast implants: A review of the literature. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128:651-661.
34. Kim B, Roth C, Chung KC, et al. Anaplastic large cell lymphoma and breast implants: A systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127:2141-2150 .
35. Ashley N. Leberfinger, Brittany Behar, Nicole Williams, MD, et al. Breast Implant–Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma A Systematic Review. *JAMA Surgery.* 2017;152(12):1161-1168.
36. Kricheldorf J, Fallenberg E, Solbach C, Gerber- Schäfer C, Rancsó C, Von Fritschen U. Breast Implant-Associated Lymphoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2018 Sep 21;115(38):628-635.

37. <http://www.urpl.gov.pl/pl/notatka-bezpiecze%C5%84stwa-firmy-allergan-dotycz%C4%85ca-wycofania-z-obrotu-i-u%C5%BCywania-teksturowanych> (Dostęp: 15.01.2019).
38. Loch-Wilkinson, et al. Breast Implant–Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand: High-Surface-Area Textured Implants Are Associated with Increased Risk. *Plastic And Reconstructive Surgery*. 2017 Oct;140(4):645-654.
39. Clemens M, Brody G, Mahabir R, Miranda R. How to Diagnose and Treat Breast Implant–Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plastic And Reconstructive Surgery*. 2018 Apr;141(4):586e-599e.
40. <https://www.eupati.eu/pl/farmakoepidemiologia/pojecia-epidemiologiczne-zachorowalnosc-i-chorobowosc/> (Dostęp: 17.06.2015).
41. Doren E, Miranda R, Selber J, Garvey P, Liu J, Medeiros J, Butler C, Clemens M. U.S. Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2017 May;139(5):1042-1050.
42. Drucker, Christensen CM, Govindarajan V - HBR's 10 must reads on innovation. Harvard Business Review Press, 2013.
43. Sigurdson L, Mykhalovskiy E, Kirkland S, Pallen A. Symptoms and Related Severity Experienced by Women With Breast Hypertrophy. *Plastic And Reconstructive Surgery*. 2007 Feb;119(2):481-6.
44. Govrin-Yehudain J, Dvir H, Preise D, Govrin-Yehudain O, Govreen-Segal D. Lightweight Breast Implants: A Novel Solution for Breast Augmentation and Reconstruction Mammoplasty. *Aesthetic Surgery Journal*. 2015 Nov;35(8):965-71.
45. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc204.htm> (Dostęp: 1998).
46. Brand K. Foam-covered Mammary Implants. *Clinics in plastic Surgery*. 1988 Oct;15(4):533-9.
47. Zele D, Heymans O. Breast Implants. A Review. *Acta chirurgica Belgica*. 2004 Apr;104(2):158-65.
48. Hester T, Ford N, Gale P, Hammett J, Raymond R, Turnbull D,

Frankos V, Cohen M. Measurement of 2,4-toluenediamine in Urine and Serum Samples From Women With Mème or Replicon Breast Implants. *Plastic And Reconstructive Surgery*. 1997 Oct;100(5):1291-8.

49. Vazquez G. A Ten-Year Experience Using Polyurethane-Covered Breast Implants. *Aesthetic Plastic Surgery*. May-Jun 1999;23(3):189-96.

50. Frame J , Kamel D, Olivan M, Cintra H. The in vivo pericapsular tissue response to modern polyurethane breast implants. *Aesthetic Plast Surg*. 2015;395:713-723.

51. Pompei S, Evangelidou D, Arelli F, Ferrante G. The Modern Polyurethane-Coated Implant in Breast Augmentation: Long-Term Clinical Experience. *Aesthetic Surgery Journal*. 2016 Nov;36(10):1124-1129.

52. Spear SL , Murphy DK. Natrelle round silicone breast implants: core study results at 10 years. *Plast Reconstr Surg*. 2014;1336:1354-1361.

53. Handel N , Cordray T, Gutierrez J, Jensen JA. A long-term study of outcomes, complications, and patient satisfaction with breast implants. *Plast Reconstr Surg*. 2006;1173:757-767; discussion 768-772.

54. Vázquez G , Pellón A. Polyurethane-coated silicone gel breast implants used for 18 years. *Aesthetic Plast Surg*. 2007;314:330-336.

55. Giordano PA, Rouif M, Laurent B, Mateu J. Endoscopic transaxillary breast augmentation: Clinical evaluation of a series of 306 patients over a 9-year period. *Aesthet Surg J*. 2007;27:47-54.

56. Sado HN, Graf RM, Canan LW, et al. Sentinel lymph node detection and evidence of axillary lymphatic integrity after transaxillary breast augmentation: A prospective study using lymphoscintigraphy. *Aesthetic Plast Surg*. 2008;32:879-888.

57. Kolker AR, Austen WG Jr, Slavin SA. Endoscopic-assisted transaxillary breast augmentation: Minimizing complications and maximizing results with improvements in patient selection and technique. *Ann Plast Surg*. 2010;64:667-673.

58. Huang GJ, Wichmann JL, Mills DC. Transaxillary subpectoral augmentation mammoplasty: A single surgeon's 20-year experience. *Aesthet Surg J*. 2011;31:781-801.

59. Hidalgo DA. Breast augmentation: Choosing the optimal incision, implant, and pocket plane. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105:2202-2216;



filler in Asian-Australians: a case series. *Australian Journal of Plastic Surgery*. 2019;2(1):88–92.

73. Sebert T, Chaput B, Vaysse C, Meresse T, Chavoïn J-P, Garrido I, Grolleau J-L. The Latest Information on Macrolane™: Its Indications and Restrictions. *Annales de Chirurgie Plastique et Esthétique*. 2014 Apr;59(2):e1-e11.

74. Inglefield C. Early Clinical Experience of Hyaluronic Acid Gel for Breast Enhancement. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*. 2011 Jun;64(6):722-9.

75. DeLorenzi C, Weinberg M, Solish N, Swift A. The Long-Term Efficacy and Safety of a Subcutaneously Injected Large-Particle Stabilized Hyaluronic Acid-Based Gel of Nonanimal Origin in Esthetic Facial Contouring. *Dermatol Surg*. 2009 Feb;35 Suppl 1:313-21.

76. McCleave M. Is Breast Augmentation Using Hyaluronic Acid Safe? *Aesthetic Plastic Surgery*. 2010 Feb;34(1):65-8; discussion 69-70.

77. Bhat W, Akhtar S, Akali A. Breast Augmentation With Implants Following Previous Enhancement With Macrolane™ Filler Injections. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2011 Aug;35(4):670-1.

78. Grippaudo F, Girolamo M, Mattei M. Imaging Evaluation and Management of Complications after Macrolane™ Breast Enhancement. *Breast Research*. 2014, Vol. 1, No. 1

# INNOWACJE W LECZENIU CHIRURGICZNYM PRZEPUKLIN Oponowo-rdzeniowych

Dominika Kaźmierczak<sup>\*1</sup>, Karolina Kamińska<sup>1</sup>,  
Magdalena Świątko<sup>1</sup>, Sugarmaa Baasansuren<sup>1</sup>

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii w Katowicach,  
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

## Abstrakt:

Przepuklina oponowo-rdzeniowa jest najczęstszą wadą rozwojową cewy nerwowej oraz najcięższym i najbardziej złożonym typem rozszczepu kręgosłupa. Zgodnie z teorią „podwójnego uderzenia” wada ta powstaje w dwóch etapach, z czego drugi związany jest z procesem wtórnym – uszkodzeniem nieosłoniętego skórą rdzenia przez płyn owodniowy oraz mechaniczne urazy powodowane przez ścianę macicy. Operacje płodowe mogą więc zmniejszyć uszkodzenia zachodzące w drugim etapie, jednak konieczność otwierania jamy macicy jest dodatkowym czynnikiem ryzyka. Ogromną szansą terapeutyczną może być minimalnie inwazyjna płodowa operacja metodą fetoskopową, która przebiega podobnie jak zabieg laparoskopowy przy użyciu trzech trokarów, bez konieczności przeprowadzania histerotomii. W Polsce pierwszy taki zabieg został wykonany w 2017 roku.

**Słowa kluczowe:** przepuklina oponowo-rdzeniowa, operacja prenatalna, fetoskopia

## Abstract:

Myelomeningocele is the most common neural tube defect and the most severe type of spina bifida. According to the “two-hit” theory, this malformation is formed in two stages, the second of which is associated with the acquired process - damage to the uncovered spinal cord by the amniotic fluid and mechanical injuries. Fetal surgery can reduce second-stage damage, but the need to open the uterus is an additional risk factor. A minimally

---

\* Adres korespondencyjny: dominika.kazmierczakk@gmail.com

invasive fetal fetoscopic surgery can be a huge therapeutic opportunity, which is similar to laparoscopic surgery and eliminates need for hysterotomy. In Poland this procedure was performed in 2017.

**Keywords:** myelomeningocele, fetal surgery, fetoscopic

## WSTĘP

Rozszczep kręgosłupa jest najczęstszą wadą rozwojową cewy nerwowej. W większości przypadków występuje on w postaci przepukliny oponoworodzeniowej (*myelomeningocele* – MMC), będącej rodzajem otwartej wady dysraficznej i jego najcięższą postacią. Zmianami najczęściej współistniejącymi z MMC i mającymi wpływ na obraz kliniczny oraz przeżywalność pacjentów są malformacja Chiari typu II oraz wodogłowie [1]. Pacjenci z MMC wymagają wczesnego wdrożenia leczenia chirurgicznego oraz wielospecjalistycznej i wieloletniej opieki neurologicznej, ortopedycznej, urologicznej, gastrologicznej, fizjoterapeutycznej oraz psychologicznej. Jest to proces terapeutyczny wymagający ścisłej współpracy między zespołem medycznym a pacjentem i jego opiekunami. Możliwość prenatalnej diagnostyki w kierunku MMC umożliwia odpowiednio wczesne wykrycie wady, dając tym możliwość do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego jeszcze przed urodzeniem.

## EPIDEMIOLOGIA

Częstość występowania MMC różni się w poszczególnych krajach. W Polsce, w zależności od województwa, w latach 1998-2008 wahała się od 4,7 do 7,4 przypadków na 10000 urodzeń, częściej występując u płodów żeńskich [2]. Do danych nie są dołączone informacje o przypadkach aborcji, które w krajach zachodnich sięgają 80% [3, 4]. Częstość występowania MMC w ostatnich latach zmniejszyła się dzięki wprowadzeniu profilaktycznego podawania kwasu foliowego u kobiet planujących macierzyństwo [5].

## ETIOPATOGENEZA

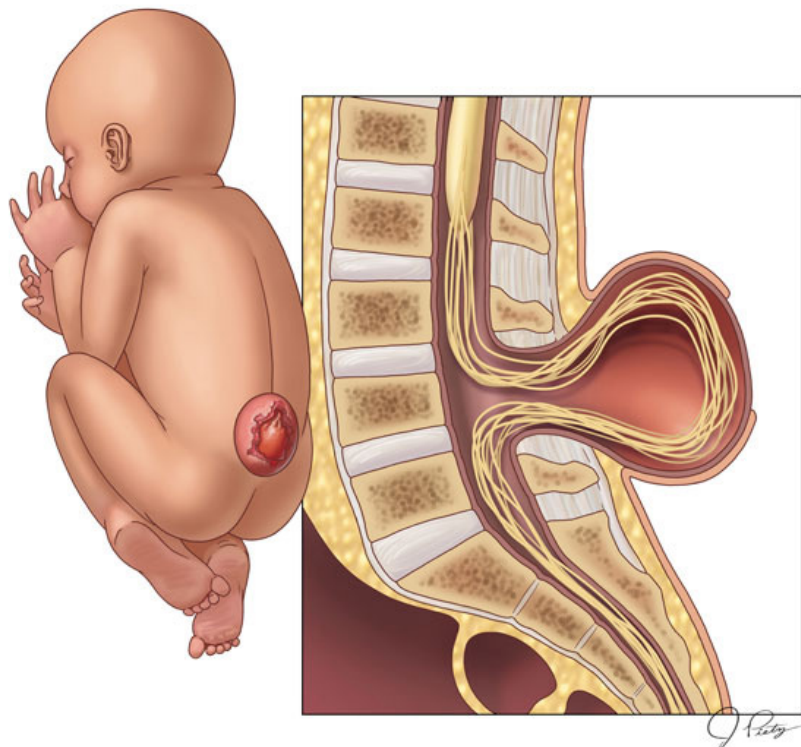
Etiologia nie jest w pełni poznana i obecnie wskazuje się na jej wieloczynnikowy charakter. Do możliwych czynników ryzyka zalicza się przede wszystkim niedobór kwasu foliowego [5]. Do rozwoju wady dochodzi na skutek zaburzenia procesu zamykania cewy nerwowej (arafi), a według niektórych

autorów także na skutek ponownego jej otwierania [6]. Zgodnie z hipotezą „podwójnego uderzenia” patogeneza jest dwuetapowa – po etapie arafii dochodzi do wtórnego uszkodzenia rdzenia przez zewnętrzne czynniki mechaniczne. Do czynników tych należą płyn owodniowy (również jako czynnik chemiczny), ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego, oraz bezpośrednie urazy, w tym urazy okołoporodowe. Wyniki badań pokazują korzyści wynikające z podejmowania zabiegu operacyjnego przed 25 tygodniem ciąży, zmniejszając tym wpływ etapu wtórnego na stopień uszkodzenia rdzenia kręgowego [7].

## OBRAZ KLINICZNY

W MMC na plecach obecny jest worek przepukliny zawierający część rdzenia kręgowego, nerwów rdzeniowych oraz opon, wychodzących poza kanał kręgowy (rycina 1). Guz nie jest pokryty skórą, w niektórych przypadkach może mieć charakter sączący. Obraz kliniczny pacjentów jest zależny od wysokości umiejscowienia przepukliny, liczby kręgów dotkniętych rozszczepem oraz zawartości worka. U pacjentów z MMC może dochodzić do zaburzeń w obrębie układu ruchu spowodowanych niedowładem, porażeniem oraz deformacją kończyn dolnych. Mogą występować porażenia zwieraczy odbytu oraz cewki moczowej, dysfunkcja jelit i pęcherza moczowego, w tym często pęcherz neurogeny. Dodatkowo może dojść do wystąpienia zaburzeń poznawczych i obniżenia poziomu IQ [8]. U pacjentów często współwystępuje malformacja Chiari typu II polegająca na wgłobieniu struktur tyłomózgowia, mogąca dawać dodatkowe objawy - zaburzenia połykania i oddychania, porażenie czterokończynowe, opistotonus, zaburzenia równowagi i koordynacji. Drugą zmianą współwystępującą u większości pacjentów z MMC jest wodogłowie [1].





Rycina 1. Wygląd i zawartość worka przepuklinowego [<https://www.texaschildrens.org/departments/neurosurgery/conditions-we-treat/spina-bifida>]

## DIAGNOSTYKA

Ultrasonografia prenatalna (pUSG) jako rutynowe badanie płodu umożliwia wykrycie wad rozszczepowych w drugim trymestrze, a w przypadku dużych wad nawet w pierwszym. MMC jest zwykle opisywane jako obecność worka z przestrzenią płynową i/lub elementami rdzenia kręgowego, defekty kostne nie są zawsze wykrywalne w badaniu. Do objawów znacznie ułatwiających wykrycie MMC w pUSG należą objawy mózgowo – wodogłowie (na podstawie pomiaru szerokości komór bocznych), „objaw cytryny” i „objaw banana”. „Objaw cytryny” związany jest z obecnością spłaszczenia lub wgłębienia kości czołowych czaszki. „Objaw banana” obrazuje występowanie wgłębienia tyłomózgowia, w wyniku którego mózdzek przybiera kształt banana. Objawy te najlepiej widoczne są do 24 tygodnia ciąży. Dodatkowym badaniem wspomagającym diagnostykę wad rozszczepowych jest badanie płynu owodniowego mogące ujawnić obecność anomalii genetycznych oraz określić

poziom alfafetoproteiny, która uznawana jest obecnie za marker MMC (choć jej poziom może wzrastać również w innych wadach). Alfafetoproteina oznaczana jest także w surowicy matki. Drugim badaniem obrazowym, które w dobie zabiegów śródmacicznych ma bardzo wysokie znaczenie, jest prenatalne badanie rezonansem magnetycznym (pMR). Umożliwia ono precyzyjne określenie poziomu oraz rodzaju wady, a także ujawnienie obecności dodatkowych anomalii niewidocznych w pUSG. Dostępność precyzyjnych danych na temat rodzaju wady ma wpływ na wybór sposobu leczenia i umożliwia bardzo wczesne zaopatrzenie chirurgiczne [9].

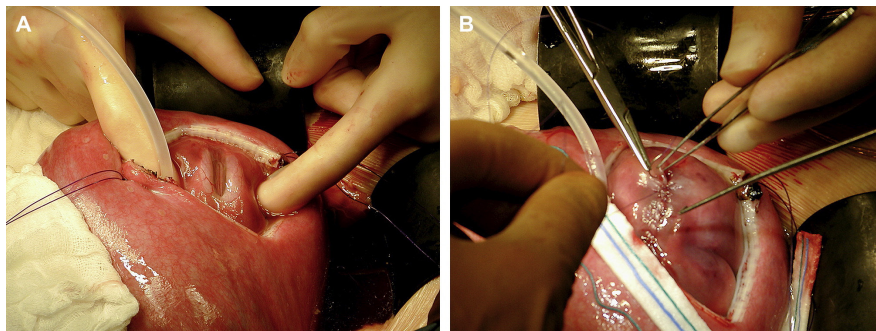
## POSTNATALNE LECZENIE CHIRURGICZNE

W latach dwudziestych XX wieku dominujący był pogląd preferujący leczenie zachowawcze i trwał on do lat sześćdziesiątych, kiedy zaczęto podejmować próby chirurgicznego leczenia MMC. W latach siedemdziesiątych pojawiły się zasady dyskwalifikacji o podłożu etyczno-prawnym oraz selektywne wskazania, które ulegały stopniowym zaostrzeniom. Również w Polsce pojawiało się coraz więcej prac przedstawiających doświadczenia kliniczne chirurgów, takich jak profesor Kazimierz Łodziński. Współcześnie leczenie chirurgiczne jest metodą z wyboru u pacjentów z MMC, a preferowaną techniką zabiegów postnatalnych jest zamykanie tylnej ściany kanału kręgowego przy użyciu wyłącznie tkanek własnych oraz opatrunku biologicznego, przy całkowitym wyłączeniu nierozpuszczalnych materiałów sztucznych. Anatomiczna podstawa wady uniemożliwia zabieg odtwórczy struktur nerwowych, ograniczając interwencję do zamknięcia przepukliny oraz zapobiegania zakażeniu i zakotwiczeniu struktur nerwowych. Kładziony jest duży nacisk na przeprowadzenie zabiegu do 24 godzin po urodzeniu (najczęściej drogą cesarskiego cięcia). Wczesne podejmowanie leczenia operacyjnego pomaga ograniczyć częstość powikłań pooperacyjnych, zwłaszcza płynotoku, zakażeń OUN oraz rozchodzenia się rany pooperacyjnej [10, 11].

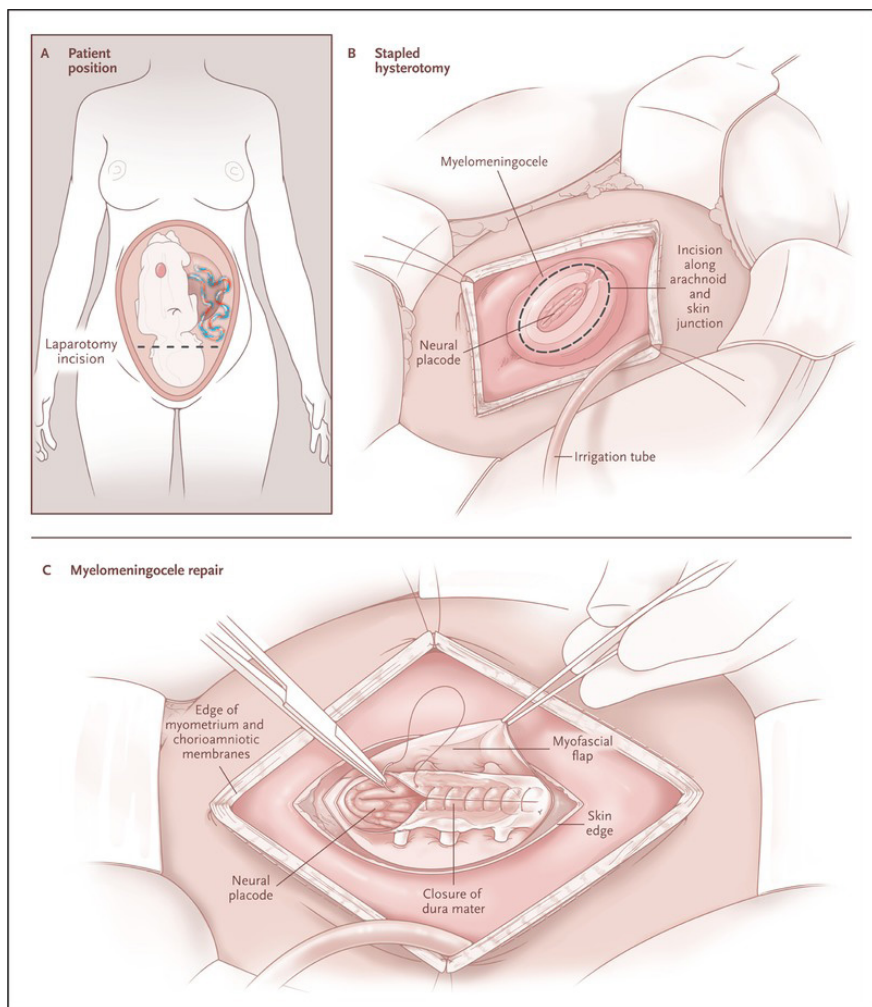
## PRENATALNE ZABIEGI CHIRURGICZNE NA OTWARTEJ JAMIE MACICY

W latach dziewięćdziesiątych zaczęła wzrastać liczba prac wykazujących wtórność uszkodzeń rdzenia kręgowego. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność płynu owodniowego dla rdzenia kręgowego [12], obecność charakterystycznych dla MMC objawów neurologicznych u szczurów ze sztucznie

powstałą ekspozycją rdzenia na środowisko wewnątrzmaciczne [13] oraz skuteczność płodowego leczenia chirurgicznego zbliżonego do tego stosowanego u ludzi [14]. Zauważono również pogarszanie zakresu ruchów płodu w miarę wzrostu stopnia zaawansowania ciąży w pUSG [15]. Wyniki badań eksperymentalnych oraz obserwacje kliniczne wywołały wzrost zainteresowania przeprowadzaniem zabiegów u płodów przed urodzeniem, w celu uniknięcia wtórnego uszkodzania rdzenia kręgowego i tym samym polepszenia obrazu klinicznego pacjentów dotkniętych MMC. Pierwszy taki zabieg przeprowadzono w 1997 roku w Vanderbilt University Center w Nashville [16]. Początkowo stosowana była metoda endoskopowa, ale z powodu dużej liczby powikłań i trudności technicznych kolejne zabiegi przeprowadzane były na otwartej jamie macicy [17]. Macica jest odsłaniana przez niskie, poprzeczne cięcie. Ułożenie płodu i łożyska określane jest przy pomocy sterylnego, śródoperacyjnego USG. W ścianie macicy wykonuje się nacięcie o szerokości 6-8 cm. Płód jest pozycjonowany w celu uwidocznienia MMC (rycina 2). Worek przepukliny jest ostrożnie usuwany, a jeśli jest to możliwe, zachowuje się oponę jako pierwszą warstwę. Następnie zmianę zamyka się płatami mięśniowo-powięziowymi i skórą (rycina 3). Ścianę macicy i brzucha zamyka się szczelnie i stosuje opatrunki umożliwiające wykonywanie badania USG. Po tym zabiegu poród planowo odbywa się przez cesarskie cięcie [18]. W Polsce te zabiegi wykonywane są na Oddziale Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Bytomiu.



Rycina 2. Uwidocznienie MMC po hysterotomii u 22-tygodniowego płodu [19]



Rycina 3. Schemat prenatalnej techniki operacyjnej na otwartej jamie macicy stosowanej w badaniu MOMS [18]

## THE MANAGEMENT OF MYELOMENINGOCELE STUDY

Z czasem kolejne ośrodki zaczęły podejmować się prenatalnych zabiegów u pacjentów z MMC. Pozwoliło to na przeprowadzenie badań klinicznych oceniających skuteczność chirurgicznych metod wewnątrzmacicznych. W 2011 roku ukazało się randomizowane badanie kliniczne obejmujące 158 pacjentów, porównujące dzieci operowane prenatalnie i postnatalnie w trzech ośrodkach – The Management of Myelomeningocele Study (MOMS) [18]. W tabeli przedstawiono kryteria włączające i wyłączające z badania

(tabela 1). W MOMS oceniano dzieci w wieku 12, a następnie 30 miesięcy. Ocenie podlegały konieczność założenia przetoki dla płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR), występowanie wgłobienia tyłomózgowia oraz zdolności motoryczne i poznawcze. Wykazano spadek częstości zakładania przetoki dla PMR w grupie dzieci operowanych prenatalnie w stosunku do tych operowanych postnatalnie (40% vs. 82%). Zauważalny był również wzrost liczby dzieci bez obecnego wgłobienia tyłomózgowia (36% vs. 4%) i spadek liczby dzieci z umiarkowanym i ciężkim wgłobieniem (25% vs. 67%). Oba te efekty były opisywane także wcześniej w innych pracach [20]. W 30 miesiącu zbadano możliwości motoryczne przez określenie różnicy między czynnościowym i anatomicznym poziomem uszkodzenia – wśród dzieci z grupy leczenia prenatalnego częściej występował poziom sprawności wyższy o przynajmniej dwa poziomy w stosunku do oczekiwanego (32% vs. 12%), a rzadziej o 2 lub więcej niższy od oczekiwanego (13% vs. 28%). W ocenie według skali motorycznych Bayleya i Peabody grupa prenatalna osiągała lepsze wyniki. Również częściej dzieciom z tej grupy udawało się chodzić bez użycia ortez (42 vs. 21%), a rzadziej zdarzały się przypadki, w których dzieciom w ogóle nie udawało się chodzić (29% vs. 43%). Nie wykazano znaczących różnic w zdolnościach kognitywnych. Wyniki pozwoliły wyciągnąć wniosek o zredukowanej konieczności zakładania przetoki oraz poprawie zdolności motorycznych u pacjentów operowanych prenatalnie. Zabieg ten jest jednak związany ze zwiększonym ryzykiem – w tej grupie częściej występowały powikłania. U matek częściej stwierdzano małowodzie (21% vs. 4%), oddzielanie błon łożyskowych od płodowych (26% vs. 0%) oraz pęknięcie błon płodowych (46% vs. 8%). Jedynie u 64% kobiet doszło do w pełni prawidłowego zagojenia ściany macicy, stwarzając u pozostałych ryzyko jej osłabienia, a w efekcie nawet rozejścia ściany w czasie porodu, co stanowi wskazanie dla przeprowadzania przyszłych porodów metodą cesarskiego cięcia. W grupie prenatalnej występowały porody przedwczesne przed 30 tygodniem ciąży (13% vs. 0%), a odsetek ciąży donoszonych do 37 tygodnia lub dłużej był znacznie niższy (21% vs. 85%). U dzieci częściej występował zespół zaburzeń oddychania noworodka (21% vs. 6%), prawdopodobnie związany z wcześniactwem [18].

Tabela 1. Kryteria włączające i wyłączające z zabiegu stosowane w badaniu MOMS [21]

<b>Kryteria włączenia</b>	Wiek matki $\geq 18$ r.ż Wiek ciążowy 19 – 25.9 t.c. Prawidłowy kariotyp Zmiana na wysokości $T_7$ - $S_1$ Potwierdzenie obecności malformacji Chiari II w pUSG i pMRI Mieszkańcy USA
<b>Kryteria wyłączenia</b>	Dodatkowe anomalie płodu niezwiązane z MMC Kifoza płodu $\geq 30^\circ$ Ciąża mnoga Wcześniejsze spontaniczne porody przedwczesne $< 37$ t.c. Szyjka macicy $< 20$ mm Łóżysko przodujące Insulinozależna cukrzyca przedciążowa, BMI $\geq 35$ Infekcja wirusem niedoboru odporności lub WZW B/C Immunizacja matczyno-płodowa czynnikiem Rh Anomalie w budowie lub czynności macicy Ograniczenia psycho-socjalne, osoby bliskiej do opieki nad matką Inne poważne stany medyczne u matki

## THE MANAGEMENT OF MYELOMENINGOCELE STUDY 2

W styczniu 2020r. ukazał się follow-up badania MOMS – MOMS 2. Badanie przeprowadzane było na dzieciach w wieku szkolnym i udało się wykazać długoterminowe pozytywne skutki operacji prenatalnej w wybranych parametrach. Większa liczba dzieci opanowała umiejętność chodzenia bez ortozy (29% vs. 11%). U mniejszej grupy obecne było wglębienie tyłomózgowia (60% vs. 87%), rzadziej występowała konieczność zakładania przetoki dla PMR (49% vs. 85%) i jej korekty (47% vs. 70%). Ponownie nie wykazano różnicy między grupami w zdolnościach kognitywnych [22]. Stopień inwazyjności tej operacji, znacznie zwiększający ryzyko powikłań, przy jednocześnie pozytywnym wpływie na objawy wynikające z MMC, stanowi argument dla podejmowania prób mniej inwazyjnych zabiegów wewnątrzmacicznych.

## PRENATALNE ZABIEGI CHIRURGICZNE METODĄ FETOSKOPOWĄ

Kolejnym terapeutycznym celem stała się próba utrzymania efektów operacji wewnątrzmacicznej przy jednoczesnym zmniejszeniu inwazyjności zabiegu dla matki, a odpowiedź na to stanowią operacje przeprowadzane metodą fetoskopową. Wciąż pojawiają się kolejne prace pokazujące efekty zabiegów fetoskopowych z różnych ośrodków i przeprowadzanych różnymi technikami [23-27]. Ogólny schemat zabiegu jest podobny. Przeskórny, minimalnie inwazyjny zabieg fetoskopowy przeprowadzany jest przez trzy (lub cztery) trokary, które są umieszczane w jamie owodni pod ciągłą obserwacją USG. Po częściowym usunięciu płynu owodniowego, do wnętrza jamy wprowadza się dwutlenek węgla w celu polepszenia widoczności elementów wewnątrzmacicznych. Przy użyciu narzędzi fetoskopowych ustawia się płód w pozycji umożliwiającej dostęp do obszaru operowanego. Po usunięciu zmiany dwutlenek węgla jest odpompowywany, przy jednoczesnym uzupełnianiu ciepłym roztworem Ringera. W niemieckim ośrodku DFZT (*Deutschen Zentrums für Fetalchirurgie & minimal-invasive Therapie*) wada jest wycinana przy pomocy elektrody igłowej, a tkanka nerwowa jest ostrożnie uwalniana z otaczających ją tkanek. Po zabezpieczeniu tkanki nerwowej pokrywa się ją Gore-politetrafluoroetylenową łątą, a na to umieszczana jest łąta kolagenowa. Liczba warstw zależna jest od anatomii wady (rycina 4) [23]. W celu zaopatrzenia zmiany możliwa do zastosowania jest również łąta biocelulozowa i zamknięcie nad nią skóry (rycina 5), a w przypadku dużych zmian zamknięcie dwuwarstwowe z wykorzystaniem substytutu skóry [27]. W celu zakwalifikowania do badania konieczne było spełnienie wymogów zarówno u matki i płodu. Przykładowe kryteria włączające do badania zostały przedstawione w tabeli (tabela 2).

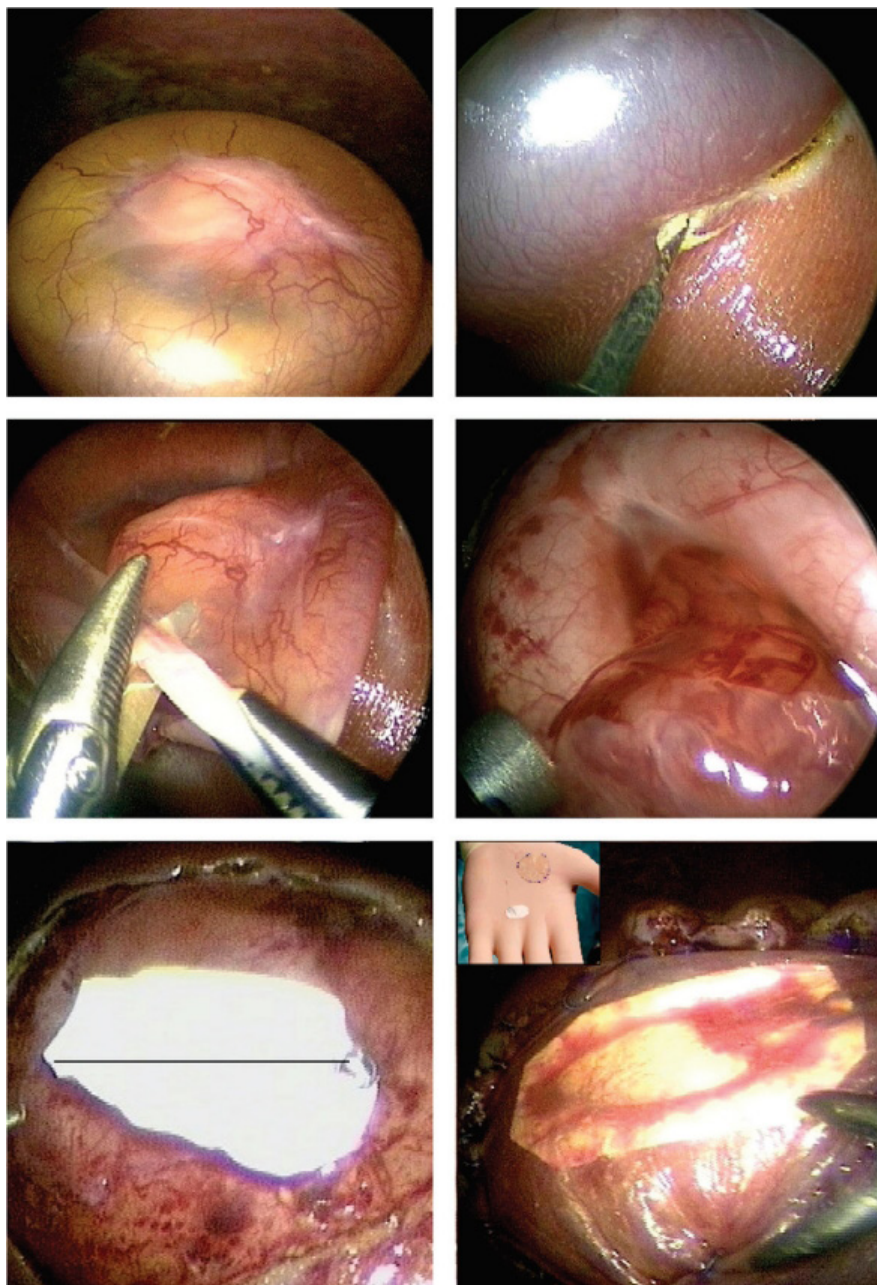
Tabela 2. Kryteria włączające do zabiegu dla matki i płodu określone przez ośrodek DFZT [24]

<b>Kryteria dla płodu</b>	Brak innych anomalii (prawidłowy kariotyp) Zmiana na wysokości - $T_1$ - $S_1$ Obecność malformacji Chiari typu II Wodogłowie $\leq 16$ mm Brak kifozy
<b>Kryteria dla matki</b>	BMI $\leq 45$ , jeśli łożysko w ułożeniu tylnym BMI $\leq 35$ , jeśli łożysko w ułożeniu przednim Długość szyjki macicy $\geq 15$ mm Cięża pojedyncza Ułożenie łożyska umożliwiające wprowadzenie trokar Brak alloimmunizacji czerwonymi krwinkami lub płytkami krwi Brak infekcji HIV i WZW Brak stanów przewlekłych zwiększających ryzyko dla anestezji i zabiegu

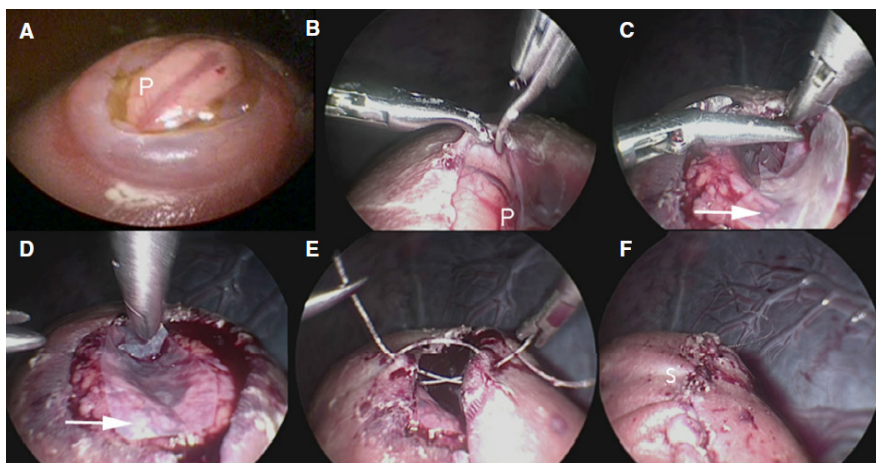
## EFEKTY

Autorzy jako najważniejsze osiągnięcie wskazują brak konieczności przeprowadzania hysterotomii, a tym samym spadek ryzyka zmniejszenia grubości ściany macicy i jej rozejścia w trakcie porodu. W efekcie pojawiła się możliwość uniknięcia cesarskiego cięcia w przyszłych ciążach oraz skrócenia okresu koniecznego do zachowania między kolejnymi ciążami [24,28]. Mimo wydłużenia czasu zabiegu w stosunku do operacji na otwartej jamie macicy, nie wykazano dotąd klinicznych tego konsekwencji. Widoczny jest porównywalny poziom śmiertelności okołoperacyjnej. Nie udało się do tej pory znieść komplikacji związanych ze zwiększeniem częstotliwości występowania wcześniactwa, a niektóre powikłania, takie jak przedwczesne pęknięcie błon płodowych, występowały częściej niż w operacjach na otwartej jamie macicy [28]. W poszczególnych pracach wykazano pozytywny wpływ na niektóre powikłania, takie jak spadek częstości i długości trwania przedwczesnych skurczy macicy, zmniejszenie ryzyka matczynej i płodowej hipotensji okołoperacyjnej, czy spadek częstości porodów przed 30 tygodniem ciąży [24]. Nie dają one jednak na razie podstaw do wyciągania ogólnego wniosku. Konieczne jest przeprowadzenie randomizowanego klinicznego badania na dużej grupie pacjentów i ocena zarówno bezpieczeństwa matki i płodu, jak i potwierdzenie utrzymania korzyści płynących z zabiegu wewnątrzmacicznego wykazanych w MOMS.





Rycina 4. Fetoskopowy obraz operacji zmiany na poziomie L3 zamykanej łąką kolagenową [23]



Rycina 5. Fetoskopowy obraz zamykania zmiany łąką biocelulozową i tkankami własnymi [27]

Obiecujący jest jednak trend, w którym kolejne próby kliniczne z zastosowaniem modyfikacji techniki chirurgicznej przynoszą coraz lepsze efekty [28]. Innowacyjność metody przyciąga kolejne ośrodki kliniczne wdrażające procedurę fetoskopową, między innymi Zespół I Katedry i Kliniki Ginekologii i Położnictwa Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W 2017 roku po raz pierwszy w Polsce udało im się pomyślnie przeprowadzić ten zabieg, przy bezpośredniej współpracy z profesorem Kohlem z DFZT.

## PODSUMOWANIE

Wewnątrzmaciczne zabiegi chirurgiczne u pacjentów z MMC są ogromną szansą na długotrwałe polepszenie stanu klinicznego pacjentów. Matczyne i płodowe powikłania związane z operacją na otwartej jamie macicy mogą zostać znacznie ograniczone dzięki zastosowaniu technik fetoskopowych. Dalsze modyfikowanie i ulepszanie techniki chirurgicznej mogą przyczynić się do znacznego polepszenia jakości życia, zarówno pacjentów, jak i ich opiekunów.

## REFERENCJE

1. Januschek E, Röhrig A, Kunze S, Fremerey C, Wiebe B, Messing-Jünger M. "Myelomeningocele, Chiari & Co. ", Clin Surg.2017; 2: 1508.
2. Materna-Kiryłuk, A. „Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych jako źródło danych do badań epidemiologicznych, etiologicznych i planowania opieki medycznej.” Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, 2014.
3. Van Allen, Margot I., et al. "The impact of prenatal diagnosis on neural tube defect (NTD) pregnancy versus birth incidence in British Columbia." Journal of applied genetics 47.2 (2006): 151-158.
4. Morris, J. K., and N. J. Wald. "Prevalence of neural tube defect pregnancies in England and Wales from 1964 to 2004." Journal of medical screening 14.2 (2007): 55-59.
5. Erickson, J. David. "Folic acid and prevention of spina bifida and anencephaly. 10 years after the US Public Health Service recommendation." MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports 51.RR-13 (2002): 1-3.
6. Campbell, L. Rebecca, and G. S. Sohal. "The pattern of neural tube defects created by secondary reopening of the neural tube." Journal of child neurology 5.4 (1990): 336-340.
7. Danzer, Enrico, and Alan W. Flake. "In utero repair of myelomeningocele: rationale, initial clinical experience and a randomized controlled prospective clinical trial." Neuroembryology and aging 4.4 (2006): 165-174.
8. Nejat, Farideh, et al. "Intelligence quotient in children with meningo-myeloceles: a case-control study." Journal of Neurosurgery: Pediatrics 106.2 (2007): 106-110.
9. Herman-Sucharska, I. „Rola badania płodu techniką rezonansu magnetycznego w nowoczesnej diagnostyce i poradnictwie prenatalnym u dzieci z wadami rozszczepowymi kręgosłupa: rozprawa habilitacyjna.” ZamKor P. Saganowski i Wspólnicy, 2010.
10. Kwiatkowski, S., et al. "Results of early treatment of meningo-myelocele." Journal of Orthopaedics Trauma Surgery and Related Research 5.3 (2010).

11. Kwiatkowski S. „Postępowanie chirurgiczne w przepuklinach oponowo-rdzeniowych u dzieci na podstawie wielokierunkowej oceny leczenia.” Studio Promocji Logopi, 2003.
12. Drewek, Michael J., et al. “Quantitative analysis of the toxicity of human amniotic fluid to cultured rat spinal cord.” *Pediatric neurosurgery* 27.4 (1997): 190-193.
13. Heffez, Dan S., et al. “The paralysis associated with myelomeningocele: clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury.” *Neurosurgery* 26.6 (1990): 987-992.
14. Meuli, M., et al. “A new model of myelomeningocele: studies in the fetal lamb.” *J Pediatr Surg* 30 (1995): 1034-1037.
15. Sival, D. A., et al. “Movement analysis in neonates with spina bifida aperta.” *Early human development* 82.4 (2006): 227-234.
16. Tulipan, Noel, and Joseph P. Bruner. “Myelomeningocele repair in utero: a report of three cases.” *Pediatric neurosurgery* 28.4 (1998): 177-180.
17. Bruner, Joseph P., et al. “In utero repair of myelomeningocele: a comparison of endoscopy and hysterotomy.” *Fetal diagnosis and therapy* 15.2 (2000): 83-88.
18. Adzick, N. Scott, et al. “A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele.” *New England Journal of Medicine* 364.11 (2011): 993-1004.
19. Adzick, N. Scott. “Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in-utero intervention.” *Seminars in fetal and neonatal medicine*. Vol. 15. No. 1. WB Saunders, 2010.
20. Bruner, Joseph P., et al. “Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus.” *Jama* 282.19 (1999): 1819-1825.
21. Heuer, Gregory G., Julie S. Moldenhauer, and N. Scott Adzick. “Prenatal surgery for myelomeningocele: review of the literature and future directions.” *Child’s Nervous System* 33.7 (2017): 1149-1155.
22. Houtrow, Amy J., et al. “Prenatal Repair of Myelomeningocele and School-age Functional Outcomes.” *Pediatrics* 145.2 (2020).

23. Kohl, T. "Percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part I: surgical technique and perioperative outcome." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 44.5 (2014): 515-524.
24. Degenhardt, J., et al. "Percutaneous minimal-access fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part II: maternal management and outcome." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 44.5 (2014): 525-531.
25. Graf, K., et al. "Percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part III: neurosurgical intervention in the first postnatal year." *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 47.2 (2016): 158-161.
26. Verbeek, Renate J., et al. "Fetal endoscopic myelomeningocele closure preserves segmental neurological function." *Developmental Medicine & Child Neurology* 54.1 (2012): 15-22.
27. Pedreira, Denise AL, et al. "Endoscopic surgery for the antenatal treatment of myelomeningocele: the CECAM trial." *American journal of obstetrics and gynecology* 214.1 (2016): 111-e1.
28. Joyeux, Luc, et al. "Fetoscopic versus open repair for spina bifida aperta: a systematic review of outcomes." *Fetal diagnosis and therapy* 39.3 (2016): 161-171.

# SZTUCZNA INTELIGENCJA W RADIOLOGII INTERWENCYJNEJ

Jakub Kufel\*

1. Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religii Katedra i Zakład Biofizyki,  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,

## **Abstrakt:**

Udział sztucznej inteligencji w radiologii interwencyjnej jest coraz większy. Wykorzystuje się ją do planowania operacji, w jej trakcie do przeglądania obrazów i danych medycznych, sterowania elementami sali operacyjnej. Znajduje także zastosowanie w ocenie ryzyka i skuteczności danej procedury medycznej oraz analizie obrazów radiologicznych. Jej odpowiednie wykorzystanie może zwiększyć skuteczności diagnostyczne oraz poprawić efekty procedur medycznych, a także eliminować potencjalne błędy. Większość powyższych funkcjonalności realizowanych jest za pomocą sieci neuronowych, które poprzez dostęp do dużej ilości danych uczą się rozwiązywać przydzielone zadanie. Rozwój sztucznej inteligencji w medycynie wymaga większego wkładu finansowego. W przyszłości stanie się nieodzownym partnerem każdego lekarza, poprawiając tym samym czas, jakość procedur oraz sprawiając, że terapia stanie się bardziej spersonalizowana.

**Słowa kluczowe:** sztuczna inteligencja, radiologia interwencyjna, sieć neuronowa, uczenie maszynowe, głębokie uczenie

## **Abstract:**

The share of artificial intelligence in interventional radiology is increasing. It is used to plan an operation, to view medical images and data, and to control elements of the operating room. It is also used to assess the risk and effectiveness of a given medical procedure and to analyze radiological images. Its proper use can increase diagnostic effectiveness and improve the effects of medical procedures, as well as eliminate potential errors. Most of the above functionalities are implemented using neural networks, which learn to solve the assigned task through access to large amounts of data. The development of artificial intelligence in medicine requires a greater financial contribution. In the future, it will become an indispensable partner of every

---

\* Adres korespondencyjny: jakubkufel92@gmail.com

doctor, thus improving the time, quality of procedures and making the therapy more personalized.

**Keywords:** artificial intelligence, interventional radiology, neural network, machine learning, deep learning

## WPROWADZENIE

Termin „sztuczna inteligencja” (ang. artificial intelligence AI) obejmuje algorytmy obliczeniowe, które mogą wykonywać zadania uważane za typowe dla ludzkiej inteligencji, z częściową lub całkowitą autonomią, w celu uzyskania nowych korzystnych wyników z określonych danych wejściowych [1]. Rozwój sztucznej inteligencji opiera się w dużej mierze na wprowadzeniu sztucznych sieci neuronowych (ang. artificial neural network ANN) na początku lat 50 [2] i ich późniejszym rozwojowi od pojedynczych do wielowarstwowych ANN oraz wprowadzeniu koncepcji „modeli uczenia obliczeniowego”, uczenie maszynowe (ang. machine learning ML) i głębokiego uczenia (ang. deep learning DL). ML opiera się na tak zwanej metodzie „odwrotnego treningu”, w której systemy komputerowe koncentrują się na określonych cechach patologicznych zidentyfikowanych podczas okresu szkoleniowego [3]. ML zmieniło dotychczasowe podejście do programowania. Do tej pory programista poprzez właściwe algorytmy rozwiązywał konkretne trudności. Istnieje jednak wiele zagadnień, dla których algorytmów nie ma. Takimi są na przykład zmiany w obrazach rentgenowskich płuc. Zamiast podawać konkretne kroki prowadzące do wykrycia zmiany na zdjęciu RTG, programista przekazuje programowi wzorce, a komputer na ich podstawie uczy się jak rozwiązać zadany problem. Tradycyjne ML realizowane jest za pomocą tak zwanej funkcji kosztu (ang. loss function). Funkcja kosztu zdefiniowana jest w taki sposób, aby zakomunikować modelowi przeprowadzającemu odpowiednie procesy obliczeniowe, prowadzące do rozwiązania zadanego problemu jak podawane przez niego rozwiązania są bliskie w porównaniu z rozwiązaniem wzorcowym. Tak więc aplikacje ML wymagają danych, które będą zawierać konkretne informacje o patologii, którą chcemy wykrywać. Służą one do przeprowadzenia procedury treningowej programu. Big data to rodzaj dostarczanych danych w dużych ilościach. W przypadku radiologii mogą to być obrazy przedstawiające różne patologie takie jak guzki, rozedmy płuc, zmiany śródmiąższowe płuc, udary mózgu, nowotwory mózgu. Po przeszkoleniu program będzie w stanie zastosować nabyte informacje do nowych obrazów, z którymi wcześniej nie miał

kontaktu [4]. Typowe zadania ML w radiologii to identyfikacja określonych wzorów lub segmentacja obrazu, który można zdefiniować jako reprezentację poprzez podzielenie obrazu cyfrowego na części (tj. piksele, woksele lub segmenty) do interpretacji. Oba zostały z powodzeniem zastosowane w szerokim zakresie w warunkach klinicznych, w tym w wykrywaniu stłuszczenia wątroby za pomocą ultradźwięków [5], charakterystyce i wykrywaniu płytek miażdżycowych w tętnicach szyjnych w obrazach tomografii komputerowej (ang. computed tomography CT) [6] oraz wykrywaniu zmian niedokrwienych na podstawie ilościowej angiografii wieńcowej CT [7]. Znacznie więcej zapewnia bardziej zaawansowane rozwiązanie jakim jest DL. Opiera się ono na implementacji dużej liczby warstw ANN, pozwalając na określenie bardziej złożonych zależności. DL jest w stanie wykonywać zadania klasyfikacji wyższego poziomu oraz automatycznie wyodrębniać i uczyć się funkcji. Jest to cenne, gdy program zarządza informacjami (w przypadku radiologii patologiami widocznymi np. zdjęciach rentgenowskich) zawartymi w obrazach cyfrowych, które są tylko częściowo wykrywalne i użyteczne. W ciągu ostatnich lat obserwujemy ogromny rozwój sztucznej inteligencji w radiologii. Świadczy o tym ilość nadsyłanych prac do prestiżowego czasopisma „Radiology”, do którego w 2015 nie trafił żaden artykuł dotyczący AI, w 2016 roku otrzymano już trzy artykuły o tej tematyce, w 2017 roku było już ich siedemnaście, natomiast w 2018 roku AI stanowiła 10% wszystkich nadesłanych do czasopisma prac [8].

Celem tego rozdziału jest przegląd literatury dotyczącej zastosowania AI w radiologii interwencyjnej.

## SZTUCZNA INTELIGENCJA W RADIOLOGII INTERWENCYJNEJ

Zastosowanie oprogramowania AI w radiologii interwencyjnej (RI) wydaje się być obiecujące, ponieważ potencjalnie poprawiają wykrywalność diagnozowanych chorób, interpretację obrazów oraz wspomagają stawianie diagnoz [10], ponadto przewiduje się korzyści w obszarach, w których do tej pory AI nie miało zastosowania. Jednym z największych wyzwań RI jest prognozowanie/oszacowanie/przewidywanie wyników oraz ewentualnych skutków w tym korzyści wynikających z leczenia jeszcze przed wdrożeniem odpowiedniej procedury [11]. Określenie dokładnej metody przewidywania skutków przeprowadzonej interwencji u konkretnego pacjenta może w znaczny sposób ograniczyć niepotrzebne procedury medyczne, zmniejszyć koszty opieki

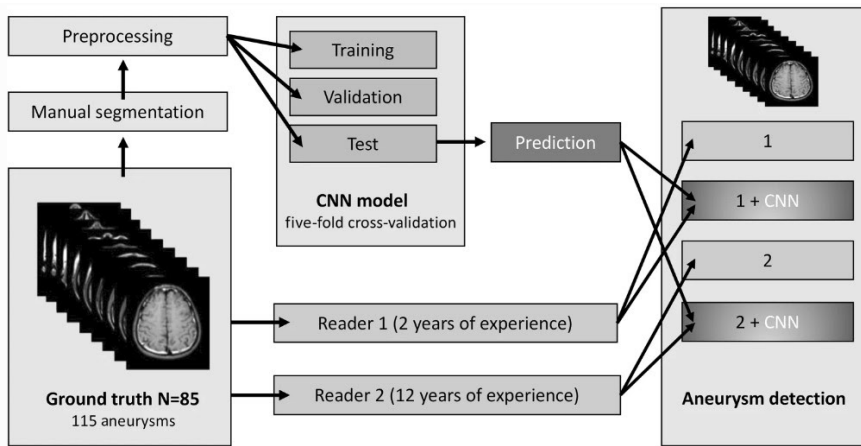


zdrowotnej i co najważniejsze zmniejszyć ryzyko wprowadzonej procedury. Przydatne wydaje się być także jednoczesne zbieranie informacji demograficznych oraz danych dotyczących patologii danego pacjenta tak aby w przyszłości można było je wykorzystać w prognozowaniu skutków konkretnych procedur oraz skuteczności zastosowanego leczenia.

Tego typu wyzwania mogą być realizowane z pomocą ML i DL korzystając z komputera, na którym zainstalowane jest oprogramowanie zawierające model lub modele trenujące na bazie zebranych danych. Podstawowe obrazy medyczne, dane kliniczne (objawy, symptomy) oraz wyniki zastosowanych interwencji medycznych, można wykorzystać w tworzeniu - "uczeniu" modelu, który może stworzyć korelacje pomiędzy poszczególnymi zmiennymi oraz przewidywać skutki interwencji u innych pacjentów na podstawie zgromadzonych wcześniej danych, u których niezbędne jest wykonanie odpowiedniej procedury przy wcześniejszym określeniu charakterystyki zabiegu [12]. Modele prognostyczne mogą pomóc radiologom interwencyjnym w wyborze jak najlepszej metody terapii oraz podejmowaniu decyzji, który rodzaj zastosowanej interwencji zapewnia najlepsze wyniki dla każdego pacjenta. Takie modele prognostyczne wymagałyby ciągłej oceny i walidacji, aby ograniczyć lub całkowicie wyeliminować ewentualne błędy i poprawić wydajność zarówno pod względem skuteczności diagnostycznej, jak i terapeutycznej.

Dziedzina onkologii interwencyjnej mogłaby skorzystać z wdrożenia AI, biorąc pod uwagę ogromną różnorodność danych, na podstawie których można dokonać prognozy codziennej praktyki klinicznej [13]. Abajan et al. ocenili zdolność AI do przewidywania wyników chemoembolizacji u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, na podstawie wyjściowego obrazowania rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging MRI), dzieląc pacjentów na osoby odpowiadające i nie odpowiadające na leczenie. Uzyskali bardzo dobrą ujemną wartość predykcijną (88,5%) w oparciu o modele ML, które opierały się na dwóch cechach intensywności sygnału guza oraz obecności lub braku marskości wątroby [14]. Asadi et al. przeprowadzili badania dotyczące przewidywania najlepszej terapii u pacjentów z udarem mózgu i malformacjami tętniczymi, skutecznie zindywidualizowano leczenie na podstawie cech przewidywania [15, 16]. Ocena i leczenie ostrego udaru niedokrwienego (ang. acute ischemic stroke AIS) uległo znacznemu postępowi w ciągu ostatnich kilku lat, w coraz większym stopniu wymagają zastosowania neuroobrazowania do podejmowania decyzji, która coraz częściej wspierania jest z wykorzystaniem DL [17]. Przeprowadzono badania porównujące wykorzystanie wysoko zaawansowanych sieci neuronowych do wykrywania tętniaków

śródczaszkowych przy użyciu trójwymiarowej angiografii metodą rezonansu magnetycznego (ang. Time of flight-magnetic resonance angiography TOF-MRA) w porównaniu z radiologami. W badaniu tym nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pod względem ogólnej czułości między konwulcyjną siecią neuronową (ang. Convolutional neural network CNN), a dwoma radiologami niezależnie oceniającymi badania (radiolog 1: 98% vs. 95%,  $P = 0.280$ ; radiolog 2: 97% vs. 94%,  $P = 0.333$ ). Co za tym idzie CNN może wykrywać tętniaki śródczaszkowe na podstawie danych klinicznych TOF-MRA z ogólną czułością porównywalną z czułością doświadczonych radiologów, potencjalnie może także zwiększyć wskaźnik wykrywalności przypadkowych patologii [18].



Rycina 1. Schemat blokowy ilustrujący projekt badania porównujący czułość CNN i radiologów. Projekt opierał się na 85 pacjentach, 115 tętniakach wykrytych za pomocą MRI. Ten zestaw danych został wykorzystany do zaprojektowania CNN przeznaczonego do wykrywania tętniaków. Zestaw ten został także przekazany do diagnozy dwóm niezależnym radiologom [18].

Omawiając AI w kontekście RI, nie można pominąć aspektu robotyki medycznej, która obejmuje manipulatory i roboty stosowane w chirurgii, terapii, protetyce i rehabilitacji. Celem wdrażania robotów medycznych w specjalizacjach zabiegowych jaką jest radiologia interwencyjna jest zwiększenie skuteczności i powtarzalności (standaryzacji) procedur chirurgicznych oraz ograniczenie inwazyjności [19, 20]. Jednym z przykładów robotów medycznych mogących mieć zastosowanie w neurochirurgii oraz RI jest RoboPoint, który osiąga dokładność wynoszącą około 0,3 mm oraz generuje siły do 20 N [21].

## SYSTEMY WSPARCIA PROCEDURALNEGO W RADIOLOGII INTERWENCYJNEJ

W warunkach sali operacyjnej jedną z najważniejszych rzeczy w planowaniu proceduralnym jest ocena anatomii pacjenta i jego zmian patofizjologicznych. Istnieje również wiele innych cennych informacji, które należy znać przed rozpoczęciem zabiegu. Przed wykonywaną procedurą należy zgromadzić informacje o ilości i dostępności materiałów do zestawów służących do przeprowadzania zabiegów wewnątrz naczyniowych, o dostępności określonych urządzeń, takich jak mikrocewnik, przewodnik lub cewki metalowe. Wczesniejsze posiadanie powyższych informacji oraz przewidywanie jakiego rodzaju sprzęt może być potrzebny podczas danej procedury mając na względzie uwarunkowania anatomiczne pacjenta pomaga wyeliminować niepotrzebny stres, interakcję pomiędzy operatorem oraz możliwość skażenia sterylnego obszaru. Niemniej jednak przeszkody te można pokonać dzięki wdrożeniu w praktyce klinicznej, a zwłaszcza w salach operacyjnych i gabinetach “angio”, bezdotykowych urządzeń do interakcji, od systemów śledzenia wzroku, przez czujniki bezwładnościowe, do inteligentnych systemów sterowania głosem [19]. Systemy kamer rejestrujących gesty, z użyciem czujników bezwładnościowych lub bez nich, eksperymentowano z określaniem i łączeniem określonych działań z różnymi gestami w celu przeglądania obrazów diagnostycznych MRI, CT podczas operacji chirurgicznych [20-22]. Wykazano także, że zastosowanie interfejsów inteligentnego rozpoznawania głosów skróciły czas włączania i wyłączania różnych elementów sali operacyjnej [23]. Przeprowadzono badania, w których testowano skuteczność systemu nawigacji zbudowane przy użyciu czujników bezwładnościowych noszonych pod sterylnymi rękawiczkami zostały wypróbowane do planowania ścieżki wprowadzania igły, z deklarowanym współczynnikiem rozpoznawania gestów wynoszącym 100% dla 3/4 gestów [24]. W warunkach sali operacyjnych przetestowano także urządzenia rzeczywistości rozszerzonej, takie jak okulary, za pomocą których wyświetlano istotne podczas operacji dane w tym obrazy medyczne niezbędne do przeprowadzenia procedury [25, 26].

### PERSPEKTYWY

W 2018 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration FDA) ogłosiła, że udziela oprogramowaniu AI prawie równoważne uprawnienia zbliżone do wykształcenia medycznego,

rezydentury i stażu na neuroradiologii. Oprogramowanie ContaCT zostało zatwierdzone przez FDA do analizy skanów tomografii głowy pod kątem udarów mózgu. Oprogramowanie wysyła wiadomość tekstową „do specjalisty ds. układu nerwowo-naczyniowego”, jeśli stwierdzono zatkanie dużego naczynia. Radiolog może nie być zaangażowany w początkowe podejmowanie decyzji medycznych u pacjentów z podejrzeniem udaru mózgu. Algorytm automatycznie powiadomi specjalistę w tym samym czasie, gdy radiolog przeprowadza standardowy przegląd zdjęć, potencjalnie angażując specjalistę wcześniej niż w tradycyjnym modelu postępowania, w którym pacjenci czekają na decyzję i opis radiologa, który następnie powiadamia „specjalistę ds. układu nerwowo-naczyniowego” [9]. Zezwolenie FDA na użytkowanie oprogramowania zawierającego AI przeznaczonego do analizy obrazów CT świadczy o dużych możliwościach jakie oferuje AI. W przyszłości systemy takie jak ten będzie wspierał pracę radiologów i stanie się proceduralnym standardem.

## WNIOSKI

Sztuczna inteligencja z pewnością wpłynie na radiologię interwencyjną i to szybciej niż na inne dziedziny medycyny. Zmieni praktykę radiologiczną bardziej niż cokolwiek innego od czasu Roentgena. Wyłaniająca się rola sztucznej inteligencji może zaferować możliwość lepszego dopasowania leczenia do pacjentów na podstawie „dużych zbiorów danych”, które można szybko przeanalizować, odkrywając nowe spostrzeżenia, które w innym przypadku wymagałyby dziesięcioleci przyszłych badań. Dzięki wykorzystaniu DL i ML możliwy jest dobór najbardziej odpowiedniej metody i techniki operacji. Możliwe jest także przewidywanie skutków zastosowanej procedury dzięki zgromadzonym danym, które zostały poddane wcześniej analizie przez odpowiednie oprogramowanie zawierające modele oparte na ANN. W rezultacie będą osiągnięte lepsze wyniki terapeutyczne.

Aktualnie z powodzeniem AI wykorzystywane jest do przewidywania wyników chemoembolizacji u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, na podstawie wyjściowego obrazu MRI. Lepsze wyniki w terapii osiąga się także u pacjentów z udarem mózgu i malformacjami tętniczymi dzięki zastosowaniu oprogramowania, które dobiera najbardziej odpowiednią formę terapii. Coraz częściej używa się także oprogramowania do wspierania decyzji klinicznych dotyczących np. pacjentów z udarami niedokrwiennymi.

Istnieje wiele „inteligentnych” rozwiązań, które znajdują zastosowanie w salach operacyjnych. Bezdotykowe urządzenia do sterowania elementami

sali czy oświetlaniem, skracają czas włączenia i wyłączenia poszczególnych elementów sali operacyjnej. Systemy śledzenia wzroku, sterowania głosem, kamer rejestrujących gesty czy też użytkowanie okularów z rozszerzoną rzeczywistością sprawia, że przeprowadzana procedura może być wykonana precyzyjniej z ogólną korzyścią dla pacjenta.

Przełomem wydaje się zaakceptowanie przez FDA oprogramowania Con-  
taCT do zarządzania udarami w warunkach klinicznych. Oprogramowanie skróciło czas decyzji w wyniku automatycznego wysyłania informacji tekstowych do odpowiedniego personelu. Finalnie skrócił się czas od przyjęcia pacjenta do podjęcia decyzji o wdrożeniu odpowiedniej procedury.

## REFERENCJE

1. Russell SJ, Stuart J, Norvig. Artificial Intelligence: A Modern Approach. 2003:111-114.
2. Rosenblatt F. The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychological review*. 1958;65(6):386.
3. Hosny A, Parmar C, Quackenbush J, Schwartz LH, Aerts HJ. Artificial intelligence in radiology. *Nature Reviews Cancer*. 2018;18(8):500-510.
4. Alpaydin E. Introduction to machine learning: MIT press; 2020.
5. Saba L, Dey N, Ashour AS, et al. Automated stratification of liver disease in ultrasound: An online accurate feature classification paradigm. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2016;130:118-134.
6. Saba L, Sanfilippo R, Tallapally N, et al. Evaluation of carotid wall thickness by using computed tomography and semiautomated ultrasonographic software. *Journal for Vascular Ultrasound*. 2011;35(3):136-142.
7. Dey D, Gaur S, Ovrehus KA, et al. Integrated prediction of lesion-specific ischaemia from quantitative coronary CT angiography using machine learning: a multicentre study. *European radiology*. 2018;28(6):2655-2664.
8. Bluemke DA. Radiology in 2018: Are You Working with AI or Being Replaced by AI? *Radiology*. 2018;287(2):365-366. doi:10.1148/radiol.2018184007.

9. Harrington SG, Johnson MK. The FDA and artificial intelligence in radiology: defining new boundaries. *Journal of the American College of Radiology*. 2019;16(5):743-744.
10. Yasaka K, Akai H, Abe O, Kiryu S. Deep learning with convolutional neural network for differentiation of liver masses at dynamic contrast-enhanced CT: a preliminary study. *Radiology*. 2018;286(3):887-896.
11. Letzen B, Wang CJ, Chapiro J. The Role of Artificial Intelligence in Interventional Oncology: A Primer. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*. 2019;30(1):38-41.
12. Abajian A, Murali N, Savic LJ, et al. Predicting treatment response to intra-arterial therapies for hepatocellular carcinoma with the use of supervised machine learning—an artificial intelligence concept. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*. 2018;29(6):850-857.
13. Letzen B, Wang CJ, Chapiro J. The Role of Artificial Intelligence in Interventional Oncology: A Primer. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*. 2019;30(1):38-41.
14. Abajian A, Murali N, Savic LJ, et al. Predicting treatment response to intra-arterial therapies for hepatocellular carcinoma with the use of supervised machine learning—an artificial intelligence concept. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*. 2018;29(6):850-857.
15. Asadi H, Dowling R, Yan B, Mitchell P. Machine learning for outcome prediction of acute ischemic stroke post intra-arterial therapy. *PloS one*. 2014;9(2).
16. Asadi H, Kok HK, Looby S, Brennan P, O'Hare A, Thornton J. Outcomes and complications after endovascular treatment of Brain Arteriovenous Malformations: a Prognostication Attempt using artificial Intelligence. *World neurosurgery*. 2016;96:562-569.
17. Kamal H, Lopez V, Sheth SA. Machine Learning in Acute Ischemic Stroke Neuroimaging. *Front Neurol*. 2018;9:945. doi:10.3389/fneur.2018.00945.
18. Faron A, Sichtermann T, Teichert N, et al. Performance of a Deep-Learning Neural Network to Detect Intracranial Aneurysms from 3D TOF-MRA Compared to Human Readers. *Clin Neuroradiol*. 2019. doi:10.1007/s00062-019-00809-w.

19. Kroczek K, Kroczek P, Nawrat Z. Medical robots in cardiac surgery - application and perspectives. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2017;14(1):79-83. doi:10.5114/kitp.2017.66939.
20. Stoianovici D. Robotic surgery. *World journal of urology.* 2000;18(4):289-295.
21. Schauer D, Hein A, Lueth TC. RoboPoint—an autoclavable interactive miniature robot for surgery and interventional radiology. *International Congress Series.* 2003;1256:555-560. doi:10.1016/S0531-5131(03)00510-7.
22. Mewes A, Hensen B, Wacker F, Hansen C. Touchless interaction with software in interventional radiology and surgery: a systematic literature review. *International journal of computer assisted radiology and surgery.* 2017;12(2):291-305.
23. Wachs JP, Stern HI, Edan Y, et al. A gesture-based tool for sterile browsing of radiology images. *Journal of the American Medical Informatics Association.* 2008;15(3):321-323.
24. Ebert LC, Hatch G, Ampanozi G, Thali MJ, Ross S. You can't touch this: touch-free navigation through radiological images. *Surgical innovation.* 2012;19(3):301-307.
25. Tan JH, Chao C, Zawaideh M, Roberts AC, Kinney TB. Informatics in radiology: Developing a touchless user interface for intraoperative image control during interventional radiology procedures. *Radiographics.* 2013;33(2):E61-E70.
26. El-Shallaly GEH, Mohammed B, Muhtaseb MS, Hamouda AH, Nassar AHM. Voice recognition interfaces (VRI) optimize the utilization of theatre staff and time during laparoscopic cholecystectomy. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies.* 2005;14(6):369-371.
27. Herniczek SK, Lasso A, Ungi T, Fichtinger G. Feasibility of a touch-free user interface for ultrasound snapshot-guided nephrostomy. In: *Medical Imaging 2014: Image-Guided Procedures, Robotic Interventions, and Modeling*; International Society for Optics and Photonics:90362F; 9036.
28. Müller M, Rassweiler M-C, Klein J, et al. Mobile augmented reality for computer-assisted percutaneous nephrolithotomy. *International journal of computer assisted radiology and surgery.* 2013;8(4):663-675.

29. Solbiati M, Passera KM, Rotilio A, et al. Augmented reality for interventional oncology: proof-of-concept study of a novel high-end guidance system platform. *European radiology experimental*. 2018;2(1):18.





# ZASTOSOWANIE GŁĘBOKIEGO UCZENIA ORAZ UCZENIA MASZYNOWEGO W OCENIE ZMIAN PATOLOGICZNYCH NA ZDJĘCIACH RENTGENOWSKICH KLATKI PIERSIOWEJ - PRZEGLĄD PROWADZONYCH BADAN NAUKOWYCH

Jakub Kufel<sup>1\*</sup>, Magdalena Wątroba<sup>2</sup>

1. Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religii Katedra i Zakład Biofizyki  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurochirurgii w Katowicach  
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

## **Abstrakt:**

Interpretacja radiogramów klatki piersiowej ma kluczowe znaczenie dla wykrywania chorób klatki piersiowej, w tym gruźlicy i raka płuc, które każdego roku dotykają miliony osób na całym świecie. To czasochłonne zadanie wymaga zazwyczaj odczytania obrazów przez doświadczonych radiologów, co prowadzi do błędów wynikających ze zmęczenia, złej techniki wykonania samego badania, niskiej rozdzielczości zdjęć oraz braku specjalistycznej wiedzy diagnostycznej w obszarach świata, w których radiolodzy są niedostępni. Niedawno metody głębokiego uczenia osiągnęły wydajność i skuteczność przewyższającą możliwości eksperta z dziedziny radiologii. W tym rozdziale przeprowadzono przegląd zastosowania narzędzi służących do interpretacji radiogramów klatki piersiowej z wykorzystaniem sztucznej inteligencji, modeli opartych na konwolucyjnych sieciach neuronowych oraz różnych technik z zakresu głębokiego uczenia i uczenia maszynowego.

**Słowa kluczowe:** uczenie maszynowe, głębokie uczenie, sieć neuronowa (CNN), CXR, RTG

---

\* Adres korespondencyjny: jakubkufel92@gmail.com

**Abstract:**

Interpreting chest radiographs is critical to detecting chest diseases, including tuberculosis and lung cancer, which affect millions of people worldwide each year. This time-consuming task typically requires experienced radiologists to read the images, leading to fatigue errors, poor exam technique, low resolution images, and a lack of diagnostic expertise in areas of the world where radiologists are unavailable. Recently, deep learning methods have become more efficient and effective than those of a radiology expert. This chapter reviews the use of artificial intelligence tools for interpreting chest radiographs, convolutional neural network models, and various deep learning and machine learning techniques.

**Keywords:** machine learning, deep learning, artificial neuron network (CNN), CXR, RTG

## WPROWADZENIE

Jednym z najczęściej wykonywanych badań w radiologii jest radiografia klatki piersiowej. Wykorzystuje się ją do badań przesiewowych i diagnostycznych oraz do monitorowania chorób klatki piersiowej. Rocznie wykonuje się ponad 2 miliardy zdjęć rentgenowskich [1]. Jednym z podstawowych celów tego badania jest wykrycie guzków płucnych, które są wczesną manifestacją radiologiczną raka płuc [2].

Do niedawna rentgenodiagnostyka była badaniem z wyboru w diagnostyce guzków płuc. Jednakże z powodu niskiej czułości, sięgającej jedynie 84% oraz zmienną zdolnością percepcji radiologów oceniających dany radiogram. A także niskiej rozdzielczości i hałasu będącego skutkiem nakładania się na siebie różnych struktur anatomicznych, zastąpiono ją tomografią komputerową (CT), która obecnie stanowi preferowaną metodę diagnostyczną.

Ostatnie prace pokazują, iż 19-26% nowotworów płuc widocznych na radiogramach klatki piersiowej zostało pominięte przy pierwszych odczytach [3]. Mimo, iż CT cechuje się większą skutecznością wymaga użycia około 50-100 razy większej dawki promieniowania, pomimo użycia najniższych z możliwych dawek, w porównaniu z badaniem radiograficznym klatki piersiowej [4].

Niedawno przyjęto technologię głębokiego uczenia się w celu rozwiązania wielu dotąd nierozwiązanych trudnych problemów naukowych i technicznych. W szczególności splotowa sieć neuronowa (CNN) jest obiecującym wysokiej przepustowości modelem przeznaczonym do parametrycznego analizowania obrazu za pomocą dużej liczby parametrów uzyskanych na podstawie danych

treningowych. Splotowa sieć neuronowa umożliwiła wykonywanie zadań rozpoznawania wzrokowego opartych na głębokim uczeniu się w życiu codziennym, osiągając poziom rozpoznawania obiektów zbliżony do poziomu ludzkiego [5].

Coraz większą uwagę zwraca się na diagnostykę zautomatyzowaną radiogramów klatki piersiowej [6, 7], w której opracowano specjalistyczne algorytmy klasyfikacji gruźlicy płuc [8, 9] i wykrywania guzków w płucach [10]. Zastosowanie radiogramów klatki piersiowej do wykrycia innych patologii, takich jak zapalenie płuc i odma opłucnowa, jednocześnie możliwe jest dopiero od niedawna. Moc obliczeniowa i dostępność dużych zbiorów danych umożliwiły opracowanie takiego podejścia. The National Institutes of Health (NIH) udostępniło duży zbiór zawierający RTG klatki piersiowej w pozycji tyłko-przedniej z 14 różnymi jednostkami chorobowymi (ChestX-ray14). Umożliwiło to przeprowadzenie wielu badań, które wykorzystują głębokie uczenie (deep learning DL) w diagnostyce RTG klatki piersiowej [11, 12, 13].

Celem tego rozdziału jest przegląd literatury naukowej i przybliżenie zastosowania sztucznych sieci neuronowych, metod głębokiego uczenia i uczenia maszynowego w diagnostyce chorób klatki piersiowej.

## METODOLOGIA

W celu dokładnego zbadania przedstawionego zagadnienia w niniejszym artykule przeprowadzono systematyczny przegląd literatury naukowej, która traktuje o sztucznych sieciach neuronowych, uczeniu maszynowym oraz głębokim uczeniu w kontekście diagnostyki patologii manifestujących się na radiogramach klatki piersiowej. Do tej recenzji zakwalifikowano publikacje, które spełniły następujące warunki: artykuł musi traktować o radiologii klatki piersiowej oraz sztucznej sieci neuronowej i/lub głębokim uczeniu i/lub uczeniu maszynowym, artykuł ma streszczenie, artykuł dotyczy ludzi, artykuł musiał zostać opublikowany po 01.01.2000 r., artykuł musi być dostępny bezpłatnie w pełnej wersji tekstowej. Wyłączono z recenzji artykuły, które nie spełniały powyższych kryteriów, nie były napisane w języku angielskim, duplikaty i artykuły nie zbliżone merytorycznie do tematyki niniejszego rozdziału nie zostały włączone do badania.

### Źródła danych i proces wyszukiwania:

Powszechny dostęp do PubMed, Scopus oraz Embase był głównym powodem korzystania z tych naukowych baz danych. Zdecydowano się na wykorzystanie Rayyan QCRI (Qatar Computing Research Institute) [14], intuicyjnego narzędzia do tworzenia przeglądów systematycznych, dzięki któremu dokonano podziału na artykuły, które następnie włączono lub nie do badania. Do wyszukiwania wykorzystano różne konfiguracje następujących fraz MesH: deep learning, machine learning, x-ray, chest x-ray, chest, artificial neuron network itp.

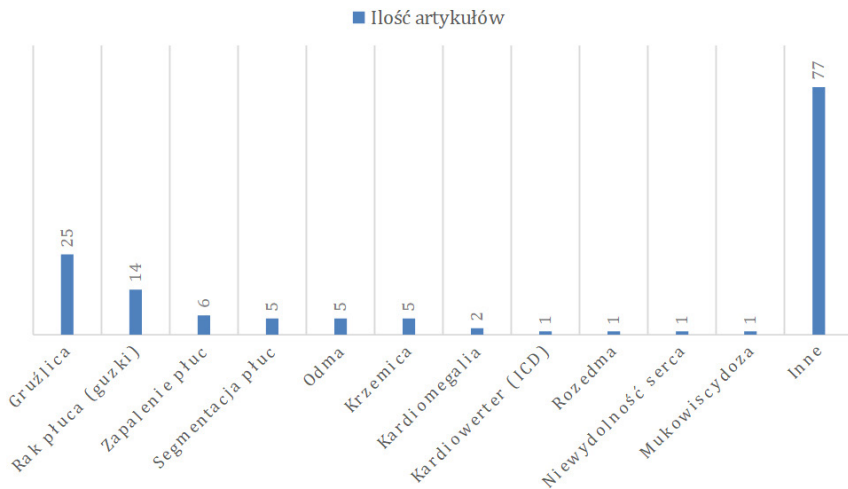
### Proces gromadzenia i wyboru danych:

Pierwsze wyszukiwanie w bazie PubMed z zastosowaniem terminów MesH zaowocowało 102562 wynikami. Następnie wprowadzono filtry: tylko ludzie, ograniczenie czasowe, dostępny pełny tekst, streszczenie. W rezultacie uzyskano 683 publikacji. Po ekstrakcji artykułów wykluczono 540 artykułów i w recenzji uwzględniono 143 artykułów. Następnie przeanalizowano je pod kątem przydatności w tym badaniu i zakwalifikowano lub nie. Następnie zapoznano się z artykułami oraz wynotowano potrzebne dane. Wszystkie wykluczone prace nie spełniały wszystkich lub jednego z wymienionych kryteriów tego badania: (brak danych, które mogłyby umożliwić analizę, publikacja, która nie miała znaczenia dla tej recenzji).

## WYNIKI

### **Zastosowanie sztucznej inteligencji w ocenie radiogramów klatki piersiowej**

Mimo, iż do badania włączono 143 artykuły zaledwie 66 prac skupiało się na jednej tematyce (wykres 1), pozostałe dotyczyły więcej niż jednej patologii lub zagadnienia i nie można było ich sklasyfikować do poszczególnych grup.



Wykres 1. Ilość artykułów, które w całości dotyczyły jednej tematyki, [opracowanie własne].

## Wykorzystanie deep learningu w profilaktycznych badaniach przesiewowych wykrywających gruźlicę

Gruźlica (TB) jest jedną z głównych przyczyn śmierci i dużym problemem zdrowotnym na świecie [15]. Aby zmniejszyć rozprzestrzenianie się gruźlicy oraz zmniejszyć konsekwencje i ryzyko opóźnionego leczenia Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleca systematyczne badania przesiewowe kilku grup ryzyka w tym osób z HIV. W tym kontekście badanie przesiewowe definiuje jako „systematyczną identyfikację, we wcześniej określonej grupie docelowej, osób z podejrzeniem aktywnej gruźlicy, poprzez zastosowanie testów, badań lub innych procedur, które można szybko zastosować” [16]. Szeroko stosowanym testem w badaniach przesiewowych gruźlicy jest radiografia klatki piersiowej. Na wykonanym tylnoprzodnym zdjęciu rentgenowskim szuka się nieprawidłowości sugerujących gruźlicę lub inne manifestacje radiologiczne chorób. Stwierdza się, iż radiografia klatki piersiowej daje wysoką czułość i swoistość od umiarkowanej do wysokiej w wykrywaniu TB [17]. Wraz z wprowadzeniem cyfrowej rentgenodiagnostyki (CXR) możliwe jest stosowanie wyszukiwania wspomaganego komputerowo (CAD). Obecnie systemy CAD do wykrywania gruźlicy oparte na technice CXR mogą działać na poziomie porównywalnym lub wyższym niż wysoko wykwalifikowany specjalista [18]. Dostępne na rynku oprogramowanie (CAD4TB; Image Analysis Group) miało skuteczność (ang. Receiver operating characteristic AUC)

0,71-0,84 [19]. Oprogramowanie opiera się na DL, wykorzystuje połączenie wykrywania nieprawidłowości tekstualnych i kształtu [20]. W innym komputerowo wspomaganym badaniu radiologicznym klatki piersiowej stosuje się segmentację płuc, ekstrakcję kształtu i tekstury uzyskując skuteczność AUC 0,87–0,90 [21]. Jaeger S. et al. w swoim badaniu dowodzą, że połączenie CXR z oprogramowaniem DL może być wykorzystywane w rozróżnianiu TB lekoopornej i nielekoopornej. W swoim eksperymencie stosują jako funkcję ocenę kształtu, tekstury oraz deskryptora PHoG uzyskując AUC równym 65% (wykonując tylko jedno zdjęcie) i 66% (wykonując także zdjęcie kontrolne u każdego pacjenta). Wyniki zespołu wskazują, iż CXR zawiera informacje o lekooporności TB [22].

### **Zastosowanie CNN w wykrywaniu raka płuc**

Rak płuc jest główną przyczyną zgonów w Stanach zjednoczonych i na świecie [23]. Progresja choroby i odpowiedź na leczenie raka płuca są bardzo różne w zależności od pacjenta. Dlatego dokładna diagnoza ma kluczowe znaczenie w wyborze i planowaniu leczenia każdego pacjenta z rakiem płuca.

Cha Jae M. et al. w swoim badaniu oceniali wydajność diagnostyczną wyszkolonego modelu głębokiej konwolucyjnej sieci neuronowej do wykrywania operacyjnego raka płuc z wykorzystaniem CXR. Model CNN został wyszkolony przy użyciu 17211 CXR (5700 guzków płuc potwierdzonych przez CT w 3500 CXR i 13711 prawidłowych CXR). Ogólny wskaźnik wykrywania w przypadku raka płuca po resekcji ( $27,2 \pm 14,6$  mm) wyniósł 76,8% z fałszywie dodatnim wynikiem (FPPI) 0,3 i obszarem pod krzywą AUC 0,732. W porównaniu z radiologami dokonującymi przeglądu CXR, model wykazał czułość 86,5% przy 0,1 FPPI i czułość 92% przy 0,3 FPPI z AUC 0,899. Oprogramowanie DL ma wysoką skuteczność diagnostyczną w wykrywaniu raka płuca za pomocą CXR, co wskazuje na możliwość odgrywania kluczowej roli w badaniach przesiewowych w kierunku raka płuca [24].

Sim Y. et al. dokonali wielośrodkowego badania, w którym 12 radiologów wspomaganym przez oprogramowanie CNN wykrywało guzki na RTG. Badacze z czterech ośrodków wykryli retrospektywnie na 600 zdjęciach RTG klatki piersiowej guzki, które po potwierdzeniu poprzez badanie CT zostały uznane za zmianę nowotworową. Do badania włączono także 200 RTG klatki piersiowej, na których radiolodzy nie zidentyfikowali patologii. W celu wykrycia podejrzanych guzków zastosowano dostępne na rynku oprogramowanie do wykrywania wspomaganego komputerowo do głębokiego uczenia się,

oddzielnie przeszkolone, przetestowane na bazie danych zawierającej 19330 zdjęć. Następnie radiolodzy przejrzeni ponownie 800 zdjęć zakwalifikowanych do badania. Średnia czułość radiologów poprawiła się (z 65,1% [1375 z 2112; 95% przedział ufności {CI}: 62,0%, 68,1%] do 70,3% [1484 z 2112; 95% CI: 67,2%, 73,1%],  $P < 0,001$ ) i zmniejszyła się liczba wyników fałszywie dodatnich na zdjęcie rentgenowskie (z 0,2 [488 z 2400; 95% CI: 0,18; 0,22] do 0,18 [422 z 2400; 95% CI: 0,16; 0,2],  $P < 0,001$ ), gdy radiolodzy ponownie ocenili zdjęcia rentgenowskie za pomocą oprogramowania CNN. Badanie to stanowi dowód, iż wykorzystanie oprogramowania zawierającego CNN skutkuje lepszymi wynikami w wykrywaniu złośliwych guzków płucnych na radiogramach klatki piersiowej niż bez [25].

## Zapalenie płuc

Zapalenie płuc to powszechny rodzaj infekcji występujący na świecie. W celach diagnostycznych wykonuje się zdjęcie klatki piersiowej. Lekarze używają zdjęcia rentgenowskiego do diagnozowania lub monitorowania leczenia stanów zapalenia płuc [26, 27]. Koszt opieki szpitalnej z powodu zapalenia płuc jest około dwudziestokrotnie wyższy niż opieki ambulatoryjnej. W celu zmniejszenia kosztów opracowano różne kryteria, które kwalifikowały pacjentów do leczenia ambulatoryjnego na podstawie ich wcześniejszej dokumentacji. Celem badania przeprowadzonego przez Gifford J et al. było ustalenie czy w pełni zautomatyzowana metoda, wykorzystująca łatwo dostępne dane z elektronicznej dokumentacji medycznej (EMR), może z powodzeniem wykryć zapalenie płuc, tak aby pacjenci mogli być uważnie obserwowani i leczeni w warunkach ambulatoryjnych. Do badania włączano tylko pacjentów z wykonanym CXR. Zdjęcia zostały ocenione przez dwóch lekarzy i zakwalifikowane jako „nieujemne” - „prawdopodobnie potwierdzające rozpoznanie zapalenia płuc” lub „negatywne” - gdy jednoznacznie stwierdzono brak zapalenia. Przypadki powiązane z radiologicznymi raportami nieujemnymi przeszły ręczną analizę w celu zidentyfikowania przypadków referencyjnych „możliwego zapalenia płuc” (co najmniej jeden z poniższych objawy: kaszel, płwocina, gorączka, dreszcze, nocne poty, duszność lub opłucnowy ból w klatce piersiowej). Metody wykrywania przypadków, które łączą dane zebrane podczas wywiadu lekarskiego sugerujące zapalenie płuc (np. kaszel, płwocina czy gorączka) i analizę tekstów raportów RTG klatki piersiowej, mogą przewyższać te, które używają jedynie danych z wywiadu w identyfikowaniu ambulatoryjnego zapalenia płuc [28].



## PODSUMOWANIE

Jest kwestią bezsporną, iż technologia sztucznej inteligencji opanowuje coraz liczniejsze dziedziny naszego życia. Nie powinna, więc dziwić próba zastosowania jej w medycynie, a zwłaszcza w radiologii, która cechuje się nie tylko ogromną ilością materiału wymagającego oceny, ale również dużą zmiennością wyniku w zależności od percepcji osoby opisującej badanie. Te dwie przesłanki stanowiły główny powód poszukiwania metod zautomatyzowania oceny badań radiologicznych. Zastosowanie technologii CAD do oceny cyfrowego obrazu radiologicznego (CXR), pozwoliło na częściowe wykluczenie radiologa ze ścieżki diagnostycznej w kierunku gruźlicy w przypadku badań przesiewowych. Co więcej najnowsze badania wskazują, iż możliwym jest jedynie na podstawie obrazu CXR oraz przy zastosowaniu odpowiednich programów, ocena lekooporności gruźlicy. W przypadku raka płuc postawienie właściwej diagnozy w jak najkrótszym czasie jest kwestią newralgiczną. Dlatego z dużym optymizmem przyjmujemy wyniki badań sugerujące, iż zastosowanie oprogramowania zawierającego CNN zwiększa wykrywalność złośliwych guzków płucnych na radiogramach klatki piersiowej. Nie możemy również zapomnieć o jednym z najczęstszych wskazań do wykonania zdjęcia klatki piersiowej, jakim jest zapalenie płuc. Zastosowanie w pełni zautomatyzowanej metody pozwoliło na wykrycie infekcji i jej skuteczne leczenie w warunkach ambulatoryjnych, co w istotny sposób wpłynęło na zmniejszenie kosztów leczenia. Największym problemem z jakim borykają się systemy sztucznej inteligencji oparte na modelach CNN jest dostęp do dużej ilości danych, które mogą zostać użyte podczas treningu oraz ograniczenia sprzętowe wynikające ze zbyt małej mocy obliczeniowej sprzętu. Należy rozważyć zwiększenie finansowania nowych technologii w medycynie, które usprawniły by pracę i polepszyły ogólne wyniki terapeutyczne. Niniejszy rozdział może stać się inspiracją do badań własnych nad CNN, DL lub ML w radiologii.

## REFERENCJE

1. Schalekamp, Steven, et al. "Computer-aided detection improves detection of pulmonary nodules in chest radiographs beyond the support by bone-suppressed images." *Radiology* 272.1 (2014): 252-261.
2. Gavelli, Giampaolo, and Emanuela Giampalma. "Sensitivity and specificity of chest x-ray screening for lung cancer." *Cancer* 89.S11 (2000): 2453-2456.
3. Bach, Peter B., et al. "Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review." *Jama* 307.22 (2012): 2418-2429.
4. He, Kaiming, et al. "Deep residual learning for image recognition." *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*. 2016.
5. Ouzzani, Mourad, et al. "Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews." *Systematic reviews* 5.1 (2016): 210.
6. Światowa Organizacja Zdrowia. *Globalny raport dotyczący gruźlicy 2014*.
7. World Health Organization. *Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations*. World Health Organization, 2013.
8. Van't Hoog, A. H., et al. "High sensitivity of chest radiograph reading by clinical officers in a tuberculosis prevalence survey." *The International journal of tuberculosis and lung disease* 15.10 (2011): 1308-1314.
9. Breuninger, Marianne, et al. "Diagnostic accuracy of computer-aided detection of pulmonary tuberculosis in chest radiographs: a validation study from sub-Saharan Africa." *PloS one* 9.9 (2014): e106381.
10. Pande, T. R. I. P. T. I., Cohen, C., Pai, M., & Ahmad Khan, F. (2016). Computer-aided detection of pulmonary tuberculosis on digital chest radiographs: a systematic review. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 20(9), 1226-1230.
11. Maduskar, P., Muyoyeta, M., Ayles, H., Hogeweg, L., Peters-Bax, L., & Van Ginneken, B. (2013). Detection of tuberculosis using digital chest radiography: automated reading vs. interpretation by clinical officers. *The International journal of tuberculosis and lung disease*, 17(12), 1613-1620.

12. Jaeger, S., Karargyris, A., Candemir, S., Folio, L., Siegelman, J., Callaghan, F., ... & Thoma, G. (2013). Automatic tuberculosis screening using chest radiographs. *IEEE transactions on medical imaging*, 33(2), 233-245.
13. Jaeger, S., Juarez-Espinosa, OH, Candemir, S., Poostchi, M., Yang, F., Kim, L., Ding, M., Folio, LR, Antani, S., Gabrielian, A., Hurt, D., Rosenthal, A. i Thoma, G. (2018). Wykrywanie lekoopornej gruźlicy na radiogramach klatki piersiowej. *Międzynarodowy dziennik radiologii wspomaganey komputerowo i chirurgii*, 13 (12), 1915–1925.
14. Barta, J. A., Powell, C. A., & Wisnivesky, J. P. (2019). Global epidemiology of lung cancer. *Annals of global health*, 85(1).
15. Cha, M. J., Chung, M. J., Lee, J. H., & Lee, K. S. (2019). Performance of Deep Learning Model in Detecting Operable Lung Cancer With Chest Radiographs. *Journal of thoracic imaging*, 34(2), 86–91.
16. Sim, Y., Chung, M. J., Kotter, E., Yune, S., Kim, M., Do, S., ... & Choi, B. W. (2020). Deep convolutional neural network–based software improves radiologist detection of malignant lung nodules on chest radiographs. *Radiology*, 294(1), 199-209.
17. Parveen, N. R., & Sathik, M. M. (2011). Detection of Pneumonia in chest X-ray images. *Journal of X-ray science and technology*, 19(4), 423–428.
18. Auble, T. E., Yealy, D. M., & Fine, M. J. (1998). Assessing prognosis and selecting an initial site of care for adults with community-acquired pneumonia. *Infectious disease clinics of North America*, 12(3), 741-759.
19. Gifford, J., & Delisle, S. (2013). Automated Chest X-Ray Report Analysis Improves Outpatient Pneumonia Case Detection. In B61. COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA AND HEALTHCARE-ASSOCIATED PNEUMONIA: EPIDEMIOLOGY AND ETIOLOGY (pp. A3220-A3220). American Thoracic Society.
20. Maduskar, P., Muyoyeta, M., Ayles, H., Hogeweg, L., Peters-Bax, L., & Van Ginneken, B. (2013). Detection of tuberculosis using digital chest radiography: automated reading vs. interpretation by clinical officers. *The International journal of tuberculosis and lung disease*, 17(12), 1613-1620.
21. Jaeger, S., Karargyris, A., Candemir, S., Folio, L., Siegelman, J., Callaghan, F., ... & Thoma, G. (2013). Automatic tuberculosis screening using chest radiographs. *IEEE transactions on medical imaging*, 33(2), 233-245.

22. Jaeger, S., Juarez-Espinosa, OH, Candemir, S., Poostchi, M., Yang, F., Kim, L., Ding, M., Folio, LR, Antani, S., Gabrielian, A., Hurt, D., Rosenthal, A. i Thoma, G. (2018). Wykrywanie lekoopornej gruźlicy na radiogramach klatki piersiowej. *Międzynarodowy dziennik radiologii wspomaganiej komputerowo i chirurgii*, 13 (12), 1915–1925.
23. Barta, J. A., Powell, C. A., & Wisnivesky, J. P. (2019). Global epidemiology of lung cancer. *Annals of global health*, 85(1).
24. Cha, M. J., Chung, M. J., Lee, J. H., & Lee, K. S. (2019). Performance of Deep Learning Model in Detecting Operable Lung Cancer With Chest Radiographs. *Journal of thoracic imaging*, 34(2), 86–91.
25. Sim, Y., Chung, M. J., Kotter, E., Yune, S., Kim, M., Do, S., ... & Choi, B. W. (2020). Deep convolutional neural network–based software improves radiologist detection of malignant lung nodules on chest radiographs. *Radiology*, 294(1), 199-209.
26. Parveen, N. R., & Sathik, M. M. (2011). Detection of Pneumonia in chest X-ray images. *Journal of X-ray science and technology*, 19(4), 423–428.
27. Auble, T. E., Yealy, D. M., & Fine, M. J. (1998). Assessing prognosis and selecting an initial site of care for adults with community-acquired pneumonia. *Infectious disease clinics of North America*, 12(3), 741-759.
28. Gifford, J., & Delisle, S. (2013). Automated Chest X-Ray Report Analysis Improves Outpatient Pneumonia Case Detection. In B61. COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA AND HEALTHCARE-ASSOCIATED PNEUMONIA: EPIDEMIOLOGY AND ETIOLOGY (pp. A3220-A3220). American Thoracic Society.



# ELASTOGRAFIA JAKO INNOWACYJNE, NIEINWAZYJNE NARZĘDZIE DO OCENY KLINICZNEJ CHOROBY WĄTROBY

Magdalena Wątroba<sup>\*</sup>, Barbara Sławińska<sup>2</sup>, Wojciech Jaworski<sup>2</sup>, Jakub Kufel<sup>2</sup>

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurochirurgii w Katowicach,  
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

2. Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religii, Katedra i Zakład Biofizyki,  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski, Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

## **Abstrakt:**

Elastografia to stosunkowo nowa nieinwazyjna metoda, pozwalająca ocenić sztywność tkanki poprzez pomiar jej odkształcenia w odpowiedzi na przyłożenie siły zewnętrznej. Dzięki temu narzędzie to może być wykorzystywane do oceny klinicznej zmian wątroby. Przez wiele lat praktycznie jedyną metodą oceny zaawansowania włóknienia wątroby było badanie histopatologiczne materiału pobranego podczas przezskórnej biopsji wątroby, która jest procedurą inwazyjną oraz niesie za sobą większe koszty wykonania jednego badania. Dostęp do elastografii w Polsce i na całym świecie wciąż się powiększa. Rozwój tej techniki wciąż rośnie.

**Słowa kluczowe:** elastografia, marskość wątroby, zwłóknienie wątroby, wątroba

## **Abstract:**

Elastography is a relatively new non-invasive method that allows you to assess the stiffness of a tissue by measuring its deformation in response to the application of an external force. As a result, the tool can be used for the clinical evaluation of liver changes. For many years, practically the only method of assessing the advancement of liver fibrosis was the histopathological examination of the material collected during percutaneous liver biopsy, which is an invasive

---

\* Adres korespondencyjny: [mwatroba16@gmail.com](mailto:mwatroba16@gmail.com)

procedure and entails higher costs of one examination. Access to elastography in Poland and around the world is still increasing. The development of this technique continues to grow.

**Keywords:** elastography, cirrhosis, liver fibrosis, liver

## WPROWADZENIE

Elastografia to nieinwazyjna metoda oceny właściwości tkanek i zmian w narządach takich jak wątroba, tarczyca czy nerki. Elastografia mierzy zmienioną elastyczność tkanek miękkich wynikającą z określonych procesów patologicznych lub fizjologicznych. Na przykład zwłóknienie wątroby będące konsekwencją choroby przewlekłej tego narządu powoduje, iż wątroba staje się sztywniejsza niż prawidłowa tkanka wątroby. W związku z tym w celach diagnostycznych można stosować metody elastograficzne do różnicowania tkanki zmienionej patologicznie od zdrowej [1].

Pomiaru sztywności tkanek dokonuje się na podstawie ich odkształcenia w wyniku wygenerowania impulsu mechanicznego – fali elastycznej o częstotliwości 50 Hz [2, 3].

Infekcje wirusowe, nadużywanie alkoholu czy coraz częściej występujące zaburzenia metaboliczne są jednymi z kilku przyczyn przewlekłych chorób wątroby, które doprowadzają do zwłóknienia, a ostatecznie do marskości wątroby. Przewlekły stan zapalny skutkuje zniszczeniem prawidłowych tkanek wątroby. Naturalną reakcją organizmu jest próba regeneracji, w której jednak uszkodzoną tkankę wątroby zastępuje się tkanką łączną [4].

W tym przeglądzie przedstawiamy zasady i koncepcję ultrasonograficznej elastografii (USE), opisujemy różne techniki elastograficzne i omawiamy kliniczne zastosowania USE w diagnostyce chorób wątroby oraz krótki opis działania elastografii rezonansu magnetycznego (MRE).

## KLASYFIKACJA TECHNIK ELASTOGRAFICZNYCH

Europejska Federacja Towarzystw Ultrasonograficznych w Medycynie i Biologii (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology - EFSUMB) opracowała klasyfikację technik elastograficznych.

Elastografię opartą na ultradźwiękach (USE) EFSUMB podzielono na [5, 6, 7]:

- Strain Elastography - Elastografia quasi-statyczna czasu rzeczywistego. Dostępna w niektórych konwencjonalnych systemach USG. W aparatach Hitachi-Aloka istnieje możliwość półilościowej analizy uszkodzenia wątroby (RTE z analizą histogramów), która daje parametr LFI posiadający zadowalającą czułość i swoistość w rozróżnianiu stopni zwłóknienia wątroby [8].
- Shear Waves Elastography (SWE) - Elastografia fali poprzecznej - pozwala na ilościową nieinwazyjną ocenę sztywności narządu, co pozwala na wnioskowanie o stopniu zwłóknienia wątroby, która obejmuje następujące metody:
  - Transient Elastography (TE)- elastografia dynamiczna,
  - Point Shear Waves Elastography (pSWE)- punktowa elastografia fali poprzecznej: Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) - elastografia impulsu mocy promieniowania akustycznego,
  - Real Time Shear Waves Elastography: 2D-SWE and 3D-SWE - elastografia fali poprzecznej dwuwymiarowa i trójwymiarowa w czasie rzeczywistym.

## KLINICZNE ZASTOSOWANIE ELASTOGRAFII W CHOROBAH WĄTROBY

Elastografię stosuje się w: ocenie stopnia zwłóknienia wątroby, w stłuszczeniowej chorobie wątroby (NAFLD), w stłuszczeniowej zapalanej chorobie wątroby (NASH), alkoholowej chorobie wątroby (ALD), przewlekłym toksycznym zapaleniu wątroby, pierwotnej marskości żółciowej (PBC), autoimmunologicznym zapaleniu wątroby (AIH), kryptogennej chorobie wątroby, przewlekłym zapaleniu wątroby typu B i C, infekcjach HIV i HCV. Stanowi alternatywę dla biopsji gruboigłowej wątroby, która nadal jest „złotym standardem” w ocenie uszkodzenia tego narządu. Mimo iż, biopsja jest „złotym standardem” nie można jej traktować jako w pełni wiarygodną do oceny stopnia uszkodzenia wątroby z powodu „błędu próbki”. Wynika on z tego, że jako materiał biopsyjny uzyskuje się około 1:50 000 miąższu narządu, co, biorąc pod uwagę, że zmiany w wątrobie mają najczęściej charakter heterogeny, może dawać zupełnie nieadekwatne wyniki. Dodatkowo jest to procedura inwazyjna obciążona ryzykiem poważnych powikłań tj. perforacja jelita, krwotok, infekcja bakteryjna, wyciek żółci z dróg żółciowych [9]. Elastografia jest zdecydowanie tańsza aniżeli przezskórna biopsja wątroby rozpatrując



jednorazowy koszt badania [3]. Wszak wiadomym jest, iż ogół nakładów finansowych jest znacznie większy stosując elektrografię niż biopsję (duży koszt zakupu USG).

## ELASTOGRAFIA DYNAMICZNA (TE, TRANSIENT ELASTOGRAPHY)

Najszerzej stosowana w praktyce jest elastografia dynamiczna impulsowa (transient elastography - TE) [10], dostępna w urządzeniu FibroScan. Jest to wysoce powtarzalna metoda oceny stopnia zaawansowania uszkodzenia/włóknienia wątroby, jest stosowana w niektórych prowadzonych obecnie badaniach klinicznych [11]. W urządzeniu tym głowica aparatu indukuje wibrację o niskiej częstotliwości (50 Hz), prowadząc do powstania fali mechanicznej, której prędkość rozprzestrzeniania się w miększym wątroby zależy od sztywności (będącej pochodną zwłóknienia) narządu. Praktyczne zastosowanie jest możliwe dzięki zastosowaniu sondy emitującej dwa rodzaje fal. Sonda (tłok) powoduje początkowo wolno rozprzestrzeniającą się falę ścinającą o niskiej częstotliwości (50 Hz), po czym szybkie fale ultradźwiękowe (emitowane z tej samej sondy) są wykorzystywane do określenia położenia fali ścinającej. Przęd w stosunku do czasu; w ten sposób określa się prędkość fali ścinającej, a tym samym LSM [12, 13]. Ponadto aparaty posiadające opcję oceny kontrolowanego wskaźnika tłumienia fali (controlled attenuation parameter - CAP) umożliwiają ilościową ocenę stłuszczenia wątroby [14].

Badanie jest wykonywane „na ślepo”, bez możliwości podglądu analizowanego fragmentu wątroby. Powinno się dokonywać przynajmniej dziesięciokrotnych pomiarów z głowicą zlokalizowaną w przestrzeni międzyżebrowej (ze zmianą lokalizacji głowicy w międzyżebrowym) nad prawym płatem wątroby [15]. Oceniany fragment wątroby jest wielokrotnie większy niż w przypadku biopsji przezskórnej wątroby. Wyniki u zdrowych osób nie przekraczają średnio 4–5 kPa. Zakres sztywności tkanki wątrobowej jest badany od 0 do 75 kPa, niższe wartości wskazują na bardziej elastyczną wątrobę [16].

Dostępne są trzy rodzaje sond: sonda S - do użytku pediatrycznego i drobnych dorosłych, sonda M - dla pacjentów o normalnej wadze i sonda XL - dla pacjentów z nadwagą i otyłością [3, 8].

Badanie wykonywać należy: na czczo lub co najmniej 6 godzin po ostatnim posiłku; w pozycji leżącej z prawym ramieniem uniesionym i umieszczonym za głową [15].



Zdjęcie 1. Głowice urządzenia FibroScan [<http://fibroscan.pl/index.php?page=method>].

Głowicę należy umieścić pomiędzy zębami na wysokości, na której warstwa mięszu wątroby jest najgrubsza, unikając pomiaru w pobliżu dolnego lub górnego brzegu wątroby (możliwość zawyżenia wyniku pomiaru w okolicy podtorebkowej). Pomiary należy prowadzić na głębokości 1-2 cm poniżej torebki wątroby i tylko w prawym płacie, ponieważ wartości uzyskane w lewym płacie wątroby są znacznie wyższe, ze względu na brak ochrony przed nadmiernym uciskiem, jaką dla prawego płata stanowią żebra. Najlepiej badanie przeprowadzić w segmentach V i VIII [15]. W wyborze odpowiedniego miejsca można posłużyć się konwencjonalnym badaniem USG.

Bezpośrednio po wykonaniu pojedynczego pomiaru należy ocenić każdy z wykonanych elastogramów. Prawidłowy elastogram powinien mieć regularny przebieg, równoległy do przerywanej linii nakreślonej przez urządzenie. Fale zakrzywione, rozdwojone (fale A), poszerzone (fale E) mogą wpływać na zawyżenie wyniku. Ostateczny wynik pomiaru sztywności wątroby stanowi medianę ze wszystkich trafnych pomiarów. Operator odpowiada za rozpoznanie problemu, zmianę techniki badania i wydanie ostatecznego wyniku z serii 10 badań nieobarczonych tymi błędami [15].

Niestety, interpretacja pomiarów uzyskanych przy zastosowaniu TE u pacjentów otyłych i z obecnością wodobrzusza może być problematyczna. Również sytuacje kliniczne, które mogą potencjalnie prowadzić do powiększenia wątroby i wzrostu napięcia torebki Glissona, są w stanie zawyżyć wyniki odczytu. Należą do nich: zaostrenie zapalenia wątroby (tzn. wysokie aktywności aminotransferaz), niewydolność prawokomorowa serca, cholestaza zewnątrzwątrobowa, spożycie posiłku w czasie krótszym niż 6 godzin przed

badaniem [15]. Ze względu na możliwość nakładania się kilku z wyżej wymienionych czynników zakłócających u jednego pacjenta wynik elastografii może zostać znacznie zafałszowany [3].

Jako przeciwwskazanie do pomiaru LS metodą TE wskazywane są: obecność rozrusznika serca lub ciąży. Jednak nie opublikowano żadnych istotnych danych dotyczących skutków ubocznych związanych z tymi schorzeniami [15].

Istnienie czynników mogących wpłynąć na zafałszowanie wyniku lub stanowiących przeciwwskazanie do wykonania badania elastograficznego skutkuje rezygnacją lub odłożeniem badania w czasie, aż do ustąpienia okoliczności stanowiących przeszkodę w prawidłowym jego wykonaniu [3, 5, 6].

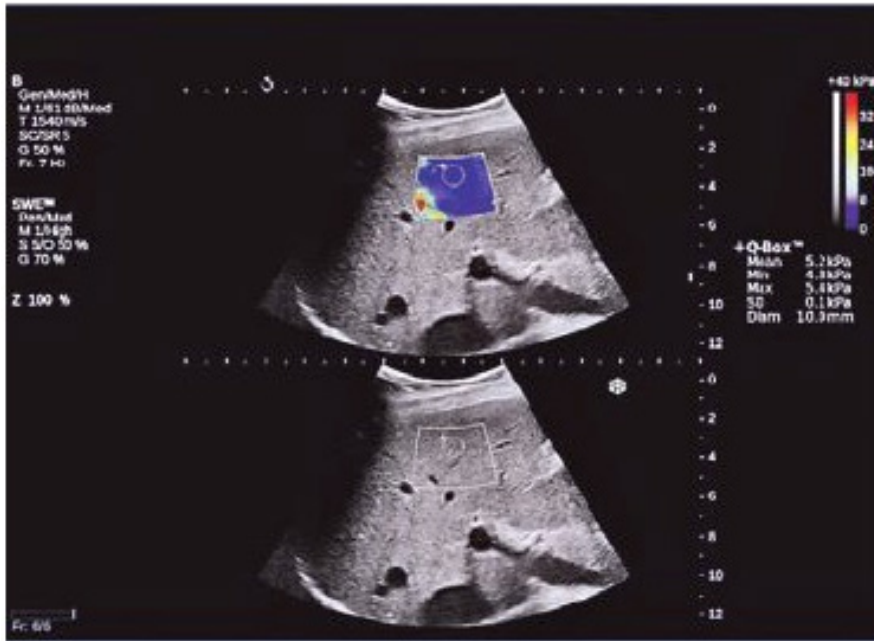
### ELASTOGRAFIA FALI POPRZECZNEJ (SWE, SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY)

Polega na indukowaniu kilku fal na różnych głębokościach badanego narządu, które, nakładając się na siebie, generują falę poprzeczną o kształcie zbliżonym do stożka. Jednak technika wywoływania fali jest uzależniona od modelu aparatu USG oraz zastosowanej przez producenta techniki.

Aby uprościć wyjaśnienie podstaw fizyki, fala ścinająca jest falą poprzeczną, która pojawia się w ośrodku sprężystym, na który działa okresowa siła ścinająca. Ścinanie definiuje się jako zmianę kształtu warstwy substancji bez zmiany objętości, wywołaną przez parę równych sił działających w przeciwnych kierunkach wzdłuż dwóch przeciwnych stron warstwy. Po oddziaływaniu ścinania początkowa warstwa (tkanka) powróci do swojego pierwotnego kształtu, podczas gdy sąsiednie warstwy ulegną ścinaniu i nastąpi dalsze przesunięcie fali ścinającej, która rozchodzi się jako poprzeczna fala ścinająca [17].

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi EFSUMB, pomiar sztywności wątroby metodą SWE powinien być wykonywany przez prawą przestrzeń międzybrową w pozycji leżącej, z prawą ręką wyprostowaną, podczas wstrzymania oddechu, unikając głębokiego wdechu przed wstrzymaniem oddechu (na wdechu).

Ograniczenia dotyczące pomiarów są podobne do TE. Wyjątkiem jest występowanie u pacjenta wodobrzusza, nie ogranicza możliwości wykonania SWE. Wartość badania mogą też obniżać: zakrzepica żył wątrobowych, zmiany ogniskowe, guzy i pelioza wątroby [18].



Zdjęcie 2. Przykładowy obraz elastografii poprzecznej (SWE) u zdrowego pacjenta [19].

## ELASTOGRAFIA IMPULSU MOCY PROMIENIOWANIA AKUSTYCZNEGO (ARFI, ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE)

Elastografia impulsu mocy promieniowania akustycznego (Acoustic Radiation Force Impulse Elastography) dostępna jest jako dodatkowa opcja w konwencjonalnych aparatach USG Siemens Acuson S2000 i Acuson S3000. Zasada działania polega na ocenie właściwości sprężystych konkretnego obszaru anatomicznego. W prezentacji B-Mode z wykorzystaniem „obszaru zainteresowania” (Region Of Interest - ROI) w postaci kursora pozwala na wybór miejsca badania. Analizowany obszar wątroby jest pobudzany krótkotrwałymi impulsami mechanicznymi (poniżej 1 ms) o częstotliwości 2,67 MHz [20, 21]. Urządzenie analizuje prędkość przemieszczania się wygenerowanej fali poprzecznej (wyrażonej w m/s), która jest wprost proporcjonalna do kwadratu współczynnika sprężystości tkanki [6]. W zależności od interakcji z przetwornikiem [22], wygenerowany skan falowy zapewnia odpowiedź jakościową (obrazowanie) lub ilościową (wartości prędkości fali mierzone w m/s) odpowiednio za pomocą obrazowania tkanek, wirtualnego dotyku i kwantyfikacji wirtualnego dotyku.

## Przebieg badania

Głowicę umieszcza się w międzyżebrzu po stronie prawej, równoległe do przestrzeni międzyżebrowej, z wywieraniem lub bez minimalnego nacisku na ścianę klatki piersiowej, najlepiej z wstrzymaniem oddechu (bez wdechu czy też wydechu - tylko wstrzymanie ruchu na wdechu) w celu zminimalizowania ruchu oddechowego. Nie zaleca się wykonywania badania z dostępu podżebrowego. W metodzie tej nie przewidziano obiektywnej kontroli siły nacisku głowicy wywieranego przez operatora na ścianę klatki piersiowej. W odróżnieniu od typowego badania USG głowica powinna pozostawać nieruchoma. Badający umieszcza kursor obszaru zainteresowania (ROI) w regionie wątroby najbardziej reprezentatywnym, homogennym, bez dużych naczyń, bez zmian ogniskowych czy też artefaktów. Nie należy umieszczać ROI podtorebkowo tj. 1-2 cm poniżej torebki wątroby [15].

Badanie ARFI trwa około 15 minut, natomiast w połączeniu z oceną ultrasonograficzną narządów jamy brzusznej ten czas wydłuża się, w zależności od zakresu zaplanowanych badań. Ograniczenia dotyczące pomiarów są podobne do TE. Nie ma przeciwwskazań do wykonywania badania ARFI w ciąży [15].

Zaletą ARFI, podobnie jak SWE, jest zintegrowanie odczytu z obrazem ultrasonograficznym (B – mode), a zatem możliwość dokładnego określenia badanego obszaru.

Natomiast wadą ARFI w porównaniu ze 2D-SWE jest mniejszy obszar badanej tkanki. Brak możliwości modyfikowania obrazu oraz węższy zakres dokonywanych pomiarów.

## ELASTOGRAFIA FALI POPRZECZNEJ DWUWYMIAROWA (2D-SWE)

Zasada działania opiera się na rejestracji fali poprzecznej rozchodzącej się w tkankach w czasie rzeczywistym, z utworzeniem kodowanej kolorem mapy elastyczności obserwowanego obszaru: na czerwono - sztywniejsze tkanki i na niebiesko - bardziej miękkie tkanki (choć nie jest to regułą, różni producenci pozwalają na modyfikacje mapy kolorów użytkownikom). W obrazowaniu ARFI sonda ultradźwiękowa wytwarza skupiony impuls „wypychający”, który może wywołać deformację tkanki w obszarze zainteresowania (ROI). W rezultacie generowane są fale poprzeczne, które rozchodzą się poza obszar ROI. Ten sam przetwornik jest następnie używany do monitorowania propagacji

fal poprzecznych poprzez śledzenie echa o częstotliwości radiowej i ostatecznie wyświetla ich prędkość (m/s). Zakładając, że dana tkanka wykazuje proste zachowanie fizyczne (tj. Liniowe, izotropowe i jednorodne), prędkość fal poprzecznych jest związana ze sztywnością materiału. W szczególności fale poprzeczne rozchodzą się szybciej przez sztywniejszą tkankę [23]. Mapa nałożona jest na obraz w prezentacji B – mode. Równocześnie dokonywana jest ilościowa ocena LS (Liver stiffness). Aparat wylicza wartości LS: maksymalną, minimalną oraz średnią mierzone w obszarze zainteresowania (ROI). Wartość LS w ROI (którego wielkość może być modyfikowana przez operatora) jest wyświetlana na ekranie, wyrażona w kPa lub w m/s. Wartość badania mogą obniżać: zakrzepica żył wątrobowych, guzy, zmiany ogniskowe i pelioza wątroby. Brak jest informacji o bezpieczeństwie 2D-SWE u kobiet w ciąży [15].



Zdjęcie 3. Obraz badania techniką 2D-SWE.SSI u pacjenta ze zwłóknieniem wątroby [6].

Badanie 2D-SWE trwa około 10 minut, natomiast w połączeniu z oceną USG narządów jamy brzusznej ten czas wydłuża się, w zależności od zakresu zaplanowanych badań. Ograniczenia dotyczące pomiarów są podobne do TE. Wyjątkiem jest wodobrzusze, które nie ogranicza możliwości wykonania 2D-SWE [15].

2D-SWE.SSI cechuje się dużą powtarzalnością wyników, co predysponuje ją do nieinwazyjnej oceny włóknienia wątroby. Aby zwiększyć częstotliwość ważnych pomiarów konieczne jest wcześniejsze doświadczenie w badaniu ultrasonograficznym, zwłaszcza u pacjentów otyłych, ponieważ badanie dostarcza dodatkowych problemów z lokalizacją narządów oraz dotarciem do nich. Aby wykonać tę procedurę, pacjenci muszą być na czczo (jak w przypadku wszystkich metod elastograficznych opartych na ultrasonografii), co wiąże się z fałszywie podwyższonymi wartościami LS [6].

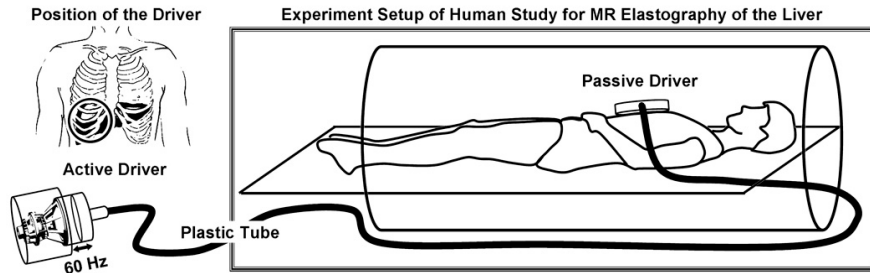
## ELASTOGRAFIA REZONANSU MAGNETYCZNEGO – MRE

MRE (ang. Magnetic resonance elastography) jest bardzo trudno dostępne [3].

Elastografia rezonansu magnetycznego (MRE) jest techniką dynamicznego obrazowania elastyczności, która wykorzystuje fale mechaniczne do ilościowej oceny modułu sprężystości poprzecznej (lub sztywności) tkanek. Technologia ta staje się dostępna jako ulepszenie konwencjonalnych skanerów MRI, a najważniejszym początkowym zastosowaniem klinicznym była nieinwazyjna ocena włóknienia wątroby [9, 10].

MRE wykorzystuje rozchodzące się mechaniczne fale poprzeczne (zakres 20-200 Hz) do badania właściwości mechanicznych tkanek [24]. Takie fale rozchodzą się szybciej w sztywniejszej tkance i wolniej w miękkiej tkance. Jeśli fale są stosowane w sposób ciągły, prędkość propagacji jest odzwierciedlona w długości fali. Stąd wraz ze wzrostem sztywności tkanki długość fali staje się dłuższa. Mechaniczne fale poprzeczne o niskiej częstotliwości są generowane za pomocą specjalnego akustycznego układu napędowego i przenoszone do ciała. Zmodyfikowana sekwencja impulsów kontrastu fazowego z gradientami kodowania ruchu cyklicznego zsynchronizowana z falami mechanicznymi jest wykorzystywana do zobrazowania przemieszczeń na poziomie mikronów związanych z propagacją fal. Proces obrazowania można przeprowadzić przy jednym lub kilku wstrzymaniach oddechu i daje obrazy przedstawiające wzór rozchodzących się fal w wątrobie. Obrazy fal są następnie przetwarzane za pomocą specjalistycznego oprogramowania (zwanego algorytmem inwersji) w celu wygenerowania ilościowych obrazów przekroju poprzecznego przedstawiających sztywność tkanki. Tkanki z falami ścinającymi o większej długości fali są reprezentowane jako obszary o większej sztywności w porównaniu z tymi o krótszych długościach fal. Stąd MRE jest techniką trzystopniową: 1) generowanie fal mechanicznych w tkance; 2) obrazowanie fal za pomocą

specjalnej sekwencji MRI oraz 3) przetwarzanie informacji o falach w celu wygenerowania elastogramów, które są obrazami ilościowo przedstawiającymi sztywność tkanki [25].



Zdjęcie 4. Schemat przedstawiający wykonanie MRE wątroby.

Fale ciśnienia akustycznego są generowane przez tzw. active driver- aktywny sterownik, umieszczony z dala od pola magnetycznego aparatu MRI i przesyłany elastyczną rurką do pasywnego sterownika pneumatycznego umieszczonego nad przednią ścianą ciała pacjenta (nad prawym płatem wątroby) [9].

Przeciwwskazania do wykonania MRE są podobne do tych dotyczących konwencjonalnego MRI i obejmują między innymi rozruszniki serca, klipsy naczyniowe tętniaków wewnątrznaczyniowych czy implanty ślimakowe. Co więcej badanie może być niekomfortowe, a wręcz niewykonalne u pacjentów cierpiących na klaustrofobię. Istnieją również wyzwania związane z wykonywaniem MRE u niestabilnych pacjentów ze względu na dłuższy czas badania oraz u pacjentów z chorobliwą otyłością, którzy mogą mieć problemy z dopasowaniem do skanera MRI. Istotnym jest, aby pamiętać o stanach zakłócających ocenę sztywności wątroby. Należą do nich między innymi ostre stany zapalne (np. długotrwałe nadużywanie alkoholu, wirusowe zapalenie wątroby), niedrożność dróg żółciowych, bierne przekrwienie wątroby spowodowane niewydolnością serca i niedrożność żył wątrobowych [11].

Wskazania ogólne do wykonania elastografii:

Wytyczne Europejskiej Federacji Towarzystw Ultrasonograficznych w Medycynie i Biologii (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology - EFSUMB) dotyczące elastografii wątroby z 2018 r. zawierają wskazania do wykorzystania poszczególnych technik elastograficznych w następujących schorzeniach wątroby [6]:

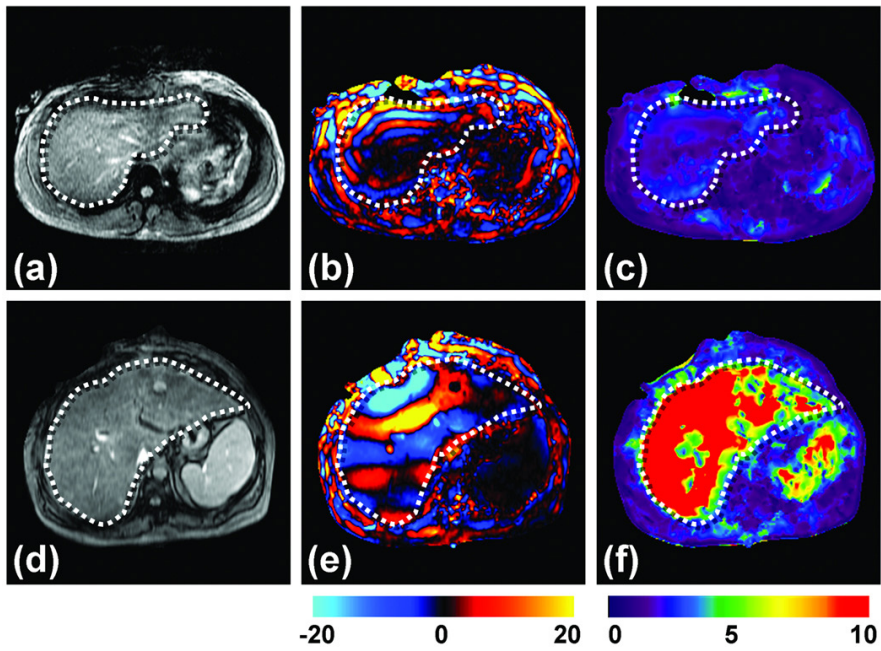
- Wirusowe zapalenie wątroby typu C.
- Wirusowe zapalenie wątroby typu B.
- Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD).



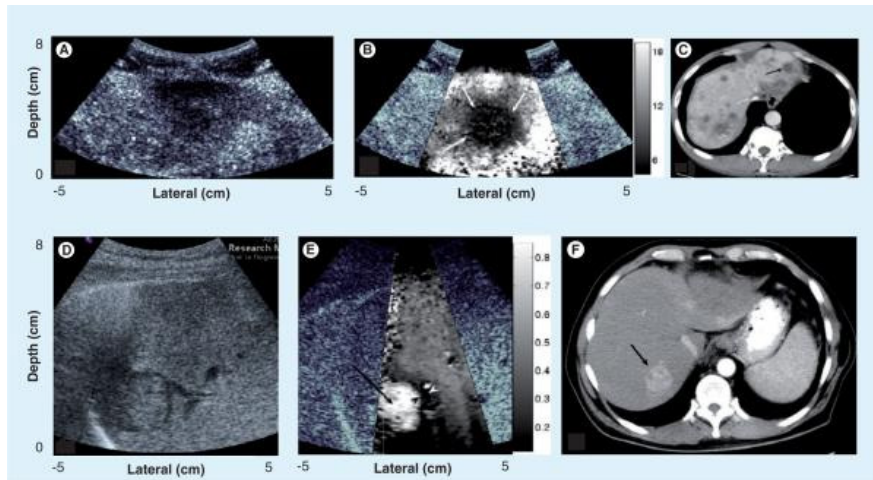
- Przewlekłe choroby wątroby o innej etiologii:
  - alkoholowe uszkodzenie wątroby,
  - choroby cholestatyczne,
  - mukowiscydoza
  - atrezja dróg żółciowych,
  - zwłóknienie przeszczepu wątroby,
  - choroby metaboliczne, które uszkadzają wątrobę, np. choroba Wilsona,
  - autoimmunologiczne choroby wątroby.
- Zmiany nowotworowe wątroby (z wyłączeniem względnym metody pSWE – ze względu na wzrost sztywności mięszczy w sąsiedztwie guza).

### DALSZE PERSPEKTYWY OBRAZOWANIA ZMIAN ZA POMOCĄ ELASTOGRAFII ORAZ TECHNICZNE OGRANICZENIA

Obrazowanie elastograficzne ma duży potencjał kliniczny w dziedzinie diagnostyki i monitorowania. Odnotowano sukces w dziedzinie monitorowania ablacji tkanek, gdzie ultrasonograficzne obrazowanie elastyczności może poprawić kontrast zmiany i wytyczenie granicy w porównaniu z obrazowaniem w odczycie B-mode, dostarczając lekarzowi dodatkowych informacji podczas tych zabiegów interwencyjnych [8]. Tomografia komputerowa zwykle może uwidocznzyć zmiany chorobowe w wątrobie, ale nie może być użyta podczas zabiegu ablacji.



Zdjęcie 5. MRE wątroby. Badań wątroby MRE u pacjenta z prawidłową wątrobą (górny rząd) i pacjenta z marskością wątroby. (a, d) Konwencjonalne obrazy MR jamy brzusznej obu pacjentów - widoczny brak znaczącej różnicy między dwoma wątroбами. (b, e) Obrazy fal z akwizycji MRE przy 60 Hz przedstawiające fale poprzeczne o krótszej długości fali u pierwszego pacjenta i znacznie dłuższej długości fali u drugiego pacjenta. (c, f) Odpowiednie elastogramy wskazujące, że obie wątroby były zdrowe (1,7 kPa) i marskość wątroby (18,83 kPa) [27].



Zdjęcie 6. B-mode, impuls siły promieniowania akustycznego i obrazy CT mas wątroby w wątrobie zdrowej i zwłóknionej.

Górny rząd zdjęć przedstawia przekrzt czerniaka na zdrowym tle wątroby. (A) Zmiana pojawia się jako obszar hipoechogeniczny na obrazie w trybie B-mode; (B) na odpowiednim obrazie impulsu siły promieniowania akustycznego (ARFI) złośliwa masa nie przemieszcza się tak bardzo, jak tło tkanki wątroby i może być interpretowana jako sztywniejsza niż tkanka wątroby. (C) Ta masa jest również identyfikowana jako obszar o zmniejszonej nieprzezroczystości na odpowiednim obrazie CT, oznaczony strzałką. (D) Obrazy w dolnym rzędzie przedstawiają obrazy w trybie B-mode i przemieszczeniu (E) ARFI raka wątrobowokomórkowego w zwłókniałej wątrobie. Na obrazie ARFI masa wydaje się bardziej podatna niż sztywniejsza (zwłókniała) tkanka wątroby. (F) Odpowiedni obraz CT tego raka wątrobowokomórkowego, ze zmianą wskazaną strzałką [12].

Sztywność wątroby należy również ustalić jako funkcję stanu chorobowego i odnieść ją do danych demograficznych pacjentów.

Potencjał kliniczny ilościowego obrazowania elastyczności można zobaczyć w obecnych zastosowaniach MRE, np. przydatność MRE w diagnostyce zwłóknienia i marskości wątroby bez konieczności wykonywania biopsji wątroby [9].

Otyłość jest coraz bardziej powszechna w społeczeństwach zachodnich, która powoduje problemy z głębokim obrazowaniem i staje się to coraz trudniejsze do zobrazowania wraz ze wzrostem ilości tłuszczu podskórnego i trzewnego pomiędzy głowicą a narządami docelowymi. Rozwój USE pozwoli na poradzenie sobie z problemem obrazowania narządów u otyłych pacjentów [13].

Badania FibroScanem uznano na tyle wiarygodne, że zastąpiło ono biopsję wątroby w trakcie oceny pacjenta przed wdrożeniem terapii antywirusowej w przypadku wirusowego zapalenia wątroby typu C [3].

Przyszłe kierunki związane z MRE obejmują poprawę jakości obrazu i skrócenie czasu akwizycji, poszerzenie badań o tematy wykraczające poza zwłóknienie (np. zapalenie, martwica, obrzęk, perfuzja, charakterystyka guza, ocena odpowiedzi na leczenie, itp.), lepsze zdefiniowanie pułapek MRE i opracowanie nowatorskich rozwiązań w celu przezwyciężenia tych ograniczeń [11].

## PODSUMOWANIE

Wykorzystanie elastografii do oceny zmian patologicznych wątroby jest obszarem dynamicznych badań, dzięki którym poznajemy kolejne wskazania do wykorzystania tej metody diagnostycznej. Nieinwazyjny charakter elastografii pozwala na jej wielokrotne wykonanie u pacjenta.

Metody elastograficzne dają dobre wyniki w nieinwazyjnej ocenie włóknienia wątroby, zwłaszcza w celu wykluczenia obecności marskości wątroby.

Dokładne określenie stopnia zwłóknienia jest niezbędne w postępowaniu i określaniu rokowania u pacjentów z cierpiących na przewlekłe choroby wątroby.

Szereg innych zastosowań elastografii do określania właściwości, struktury i funkcji tkanki, takich jak te omówione tutaj, jest obecnie badanych, co może dostarczyć cennych informacji, a zainteresowanie tą dziedziną stale rośnie.

## REFERENCJE

1. Sigrist M.S.R., Liau J., Kaffas A.E., Chammas M.C., Willmann J.K. (2017). Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications, *Theranostics*, 7(5), 1303–1329.
1. Pruszyński B. i Cieszanowski A., (2016). Diagnostyka obrazowa. RTG, TK, USG i MR, Warszawa: Wydawnictwo lekarskie PZWL, 15.
2. Milkiewicz P. (2017). Elastografia wątroby w codziennej praktyce klinicznej, *Gastroenterologia Kliniczna*, 9(1), 1-6.
3. Srinivasa Babu A., Wells M.L., Teytelboym O.M., Mackley J.E., Miller F.H., Yeh B.M., Ehman R.L i Venkatesh S.K., (2016). Elastography in Chronic Liver Disease: Modalities, Techniques, Limitations, and Future Directions, *Radiographics*, 36(7), 1987–2006.

4. Bamber, J., Cosgrove, D., Dietrich, C. F., Fromageau, J., Bojunga, J., Calliada, F., ... & Fink, M. (2013). EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*, 34(02), 169-184.
5. Sporea I, Friedrich-Rust M., Gilja O.H., Bota S., Şirli R., (2018), *Liver elastography*, Romania, EFSUMB Course Book, 2nd Edition, 2-3.
6. Bamber, J., Cosgrove, D., Dietrich, C. F., Fromageau, J., Bojunga, J., Calliada, F., ... & Fink, M. (2013). EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*, 34(02), 169-184.
7. Kudo, M., Shiina, T., Moriyasu, F., Iijima, H., Tateishi, R., Yada, N., ... & Kumada, T. (2013). JSUM ultrasound elastography practice guidelines: liver. *Journal of Medical Ultrasonics*, 40(4), 325-357.
8. Piccinino, F., Sagnelli, E., Pasquale, G., Giusti, G., Battocchia, A., Bernardi, M., ... & Buscarini, L. (1986). Complications following percutaneous liver biopsy: a multicentre retrospective study on 68 276 biopsies. *Journal of hepatology*, 2(2), 165-173.
9. Li, Y., & Snedeker, JG (2011). Elastografia: podejścia specyficzne dla modalności, zastosowania kliniczne i horyzonty badawcze. *Skeletal radiology*, 40 (4), 389-397.
10. Friedrich–Rust, M., Ong, M. F., Martens, S., Sarrazin, C., Bojunga, J., Zeuzem, S., & Herrmann, E. (2008). Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 134(4), 960-974.
11. Sandrin, L., Tanter, M., Gennisson, J. L., Catheline, S., & Fink, M. (2002). Shear elasticity probe for soft tissues with 1-D transient elastography. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 49(4), 436–446. <https://doi.org/10.1109/58.996561>.
12. Gennisson, J. L., Deffieux, T., Fink, M., & Tanter, M. (2013). Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagnostic and interventional imaging*, 94(5), 487–495. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.01.022>.

13. de Lédinghen, V., Vergniol, J., Foucher, J., Merrouche, W., & le Bail, B. (2012). Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver International*, 32(6), 911-918.
14. Janczewska E., Pisula A. i Simon K., (2015). Rekomendacje dotyczące wykonywania badań elastograficznych wątroby, *Przegląd Epidemiologiczny*, 69, 429-433.
15. Mikolasevic, I., Orlic, L., Franjic, N., Hauser, G., Stimac, D., & Milic, S. (2016). Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand?. *World journal of gastroenterology*, 22(32), 7236–7251. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i32.7236>.
16. Taljanovic, M. S., Melville, D. M., Klauser, A. S., Latt, L. D., Arif-Tiwari, H., Gao, L., & Witte, R. S. (2015). Advances in lower extremity ultrasound. *Current Radiology Reports*, 3(6), 19.
17. Taljanovic, M. S., Gimber, L. H., Becker, G. W., Latt, L. D., Klauser, A. S., Melville, D. M., Gao, L., & Witte, R. S. (2017). Shear-Wave Elastography: Basic Physics and Musculoskeletal Applications. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 37(3), 855–870. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160116>.
18. Sporea, I., Gilja, O. H., Bota, S., Sirli, R., & Popescu, A. (2013). Liver elastography-an update. *Medical ultrasonography*, 15(4), 304-314.
19. Friedrich-Rust, M., Wunder, K., Kriener, S., Sotoudeh, F., Richter, S., Bojunga, J., Herrmann, E., Poynard, T., Dietrich, C. F., Vermehren, J., Zeuzem, S., & Sarrazin, C. (2009). Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology*, 252(2), 595–604. <https://doi.org/10.1148/radiol.2523081928>.
20. Zhai, L., Palmeri, M. L., Bouchard, R. R., Nightingale, R. W., & Nightingale, K. R. (2008). An integrated indenter-ARFI imaging system for tissue stiffness quantification. *Ultrasonic imaging*, 30(2), 95–111. <https://doi.org/10.1177/016173460803000203>.

21. Palmeri, M. L., Wang, M. H., Dahl, J. J., Frinkley, K. D., & Nightingale, K. R. (2008). Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound in medicine & biology*, 34(4), 546–558. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2007.10.009>.
22. Wang L. (2016). Applications of acoustic radiation force impulse quantification in chronic kidney disease: a review. *Ultrasonography (Seoul, Korea)*, 35(4), 302–308. <https://doi.org/10.14366/usg.16026>.
23. Muthupillai, R., Lomas, D. J., Rossman, P. J., Greenleaf, J. F., Manduca, A., & Ehman, R. L. (1995). Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science (New York, N.Y.)*, 269(5232), 1854–1857.
24. Venkatesh, S. K., Yin, M., & Ehman, R. L. (2013). Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, 37(3), 544–555. <https://doi.org/10.1002/jmri.23731>.
25. Milkiewicz, P. (2017). Elastografia wątroby w codziennej praktyce klinicznej. *Gastroenterologia Kliniczna. Postępy i Standardy*, 9(1), 1-6.
26. Mariappan Y.K., Glaser K.J. i Ehman R.L., (2010). Magnetic resonance elastography: a review, *Clinical Anatomy*, 23(5), 497–511.

# BADANIA ULTRASONOGRAFICZNE 3D I 4D W DIAGNOSTYCE PRENATALNEJ - HISTORIA, ROZWÓJ I ZNACZENIE W PRAKTYCE KLINICZNEJ

Wojciech Jaworski<sup>2</sup>, Barbara Sławińska<sup>2\*</sup>, Aleksander Jaworski<sup>1</sup>, Jakub Kufel<sup>2</sup>

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Oddziale Klinicznym Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

2. Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religii, Katedra i Zakład Biofizyki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

## **Abstrakt:**

Badanie ultrasonograficzne (USG) jest nieodłącznym elementem diagnostyki prenatalnej. Ultradźwięki wspomagają pracę lekarzy ginekologów już od blisko 80 lat. W tym czasie doszło do intensywnego rozwoju tej technologii. Pierwsze aparaty USG umożliwiały tylko i wyłącznie pomiar długości poszczególnych odcinków ciała płodu. Wraz z postępem, badanie ultrasonograficzne zaczęło przedstawiać obraz dwuwymiarowy, który z powodzeniem wykorzystywany jest do dnia dzisiejszego. USG 2D jest złotym standardem w diagnostyce prenatalnej, jednak w niejasnych przypadkach klinicznych jego możliwości są ograniczone. Skłoniło to naukowców do dalszej pracy nad ultrasonografem, która finalnie doprowadziła do wykorzystania technologii trójwymiarowej i tzw. czterowymiarowej. Aparaty dysponujące tą technologią są cennym uzupełnieniem rutynowego badania 2D z wielu powodów. Posługując się tymi technikami można nie tylko z większą dokładnością diagnozować poważne wady rozwojowe, ale także zapewnić rodzicom możliwość obejrzenia ich potomstwa w trzech wymiarach. Celem niniejszego rozdziału jest scharakteryzowanie oraz przedstawienie zalet i wad USG 3D i 4D. Aby ugruntować aktualny stan wiedzy, w rozdziale opisano historię i rozwój USG 3D, porównano USG 2D z 3D, a także ukazano aktualne wykorzystanie USG 4D w praktyce klinicznej.

---

\* Adres korespondencyjny: basiaaa97@gmail.com



**Słowa kluczowe:** diagnostyka prenatalna, ultrasonografia, USG 3D, USG 4D

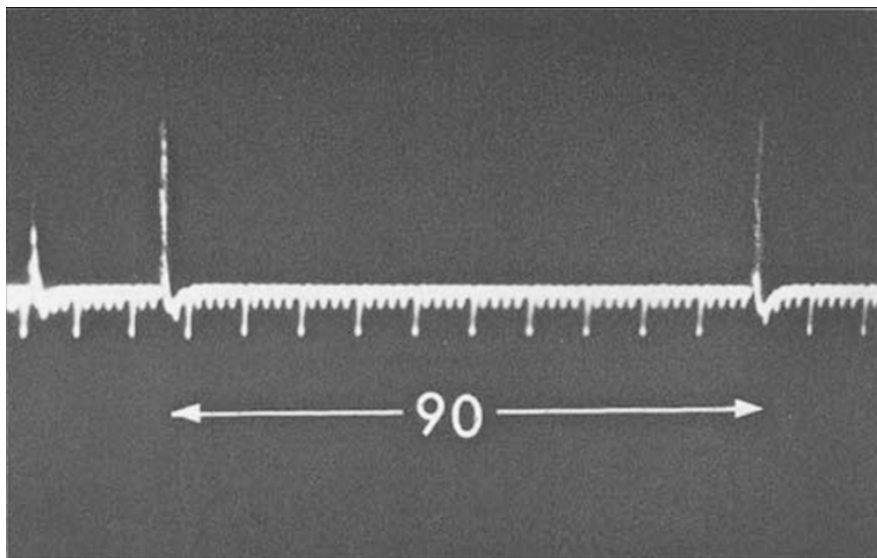
**Abstract:**

The ultrasonography examination (US) is an essential part of prenatal diagnostics. Ultrasounds have been improving the gynecologists' work since the 40s and 50s. Since then, the massive development of this technology has occurred. The first US machine enabled the only measuring of a particular section of the fetus's body. Along with progress, the US examination started to present two-dimensional images that are being used up to date with success. 2DUS is the gold standard in prenatal diagnostics, but in uncertain clinical cases, its features are limited. It induced scientists to keep working on ultrasonography, which eventually led to the usage of 3D and 4D technology. There are plenty of reasons to use 3D and 4D US machines to deepen routine 2DUS examination. New technics can not only help diagnose serious congenital flaws more properly but can allow parents to see their offspring to the first time as well. The aim of this chapter to give a full description of the pros and cons of 3DUS and 4DUS. To harden the current state of knowledge, we mentioned the history and development of 3DUS, compared 2DUS to 3DUS, and also described current usage of 4DUS in clinical practice. To achieve that, we analyzed scientific papers available at PubMed, GoogleScholar, and Scopus bases, which were published after 01.01.2000 (excluding the ones related to the history), which have an English abstract.

**Keywords:** prenatal diagnosis, ultrasonography, 3D US, 4D US, imaging

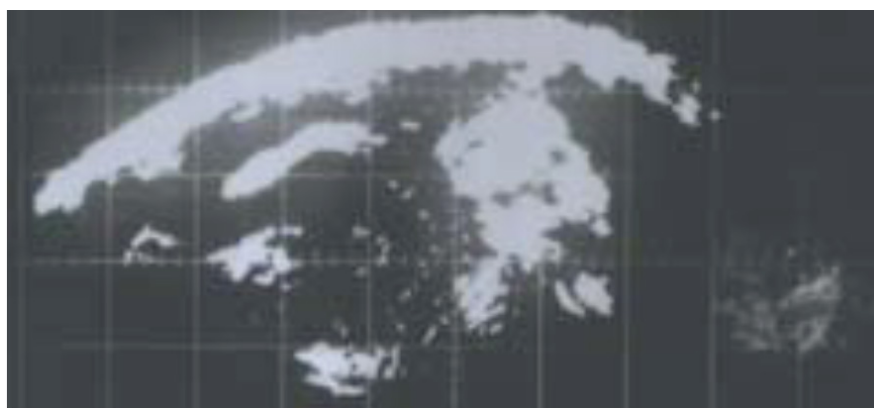
## WPROWADZENIE

Wykorzystanie technologii ultrasonograficznej w położnictwie sięga lat 40 i 50 XX wieku, kiedy to po raz pierwszy zastosowano prezentację A USG (amplitude-mode ultrasonography). Wykorzystywała ona pojedyncze fale dźwiękowe o wysokiej częstotliwości, których użycie umożliwiło lokalizację głowy płodu, a także zmierzenie jej wymiarów [1]. Ta technika obrazowania pozwalała na przedstawienie danych w postaci amplitudy na wykresie, czyli w jednym wymiarze (Ryc. 1.). W 1965 roku na corocznie organizowanej konferencji RSNA (Radiological Society of North America) dr Barry Goldberg podzielił się swoją dokumentacją zawierającą pomiary głów płodów, a w 1966 roku jego badania dotyczące tej technologii zostały opublikowane w Radiology [2, 3].



Ryc. 1. USG w prezentacji A przedstawiające wymiar głowy płodu z publikacji z 1966 roku. Jest to wykres sygnału powracającego z fali ultradźwiękowej u kobiety ciężarnej i obrazuje dwa szczyty amplitudy oddalone od siebie o 90 mm, reprezentujące dwuciemniową średnicę głowy płodu [2].

W 1962 roku Kossoff i Robinson skonstruowali urządzenie zwane echoskopem (CAL MK I Abdominal Echoscope), które posłużyło do przeprowadzenia pierwszego w Australii badania prenatalnego umożliwiającego wyraźne zobrazowanie płodu. (Ryc. 2.) [4].



Ryc. 2. Obraz wykonany za pomocą echoskopu CAL MK I Abdominal Echoscope, który przedstawia skan położniczy przez tułów płodu, z kręgosłupem. [4]

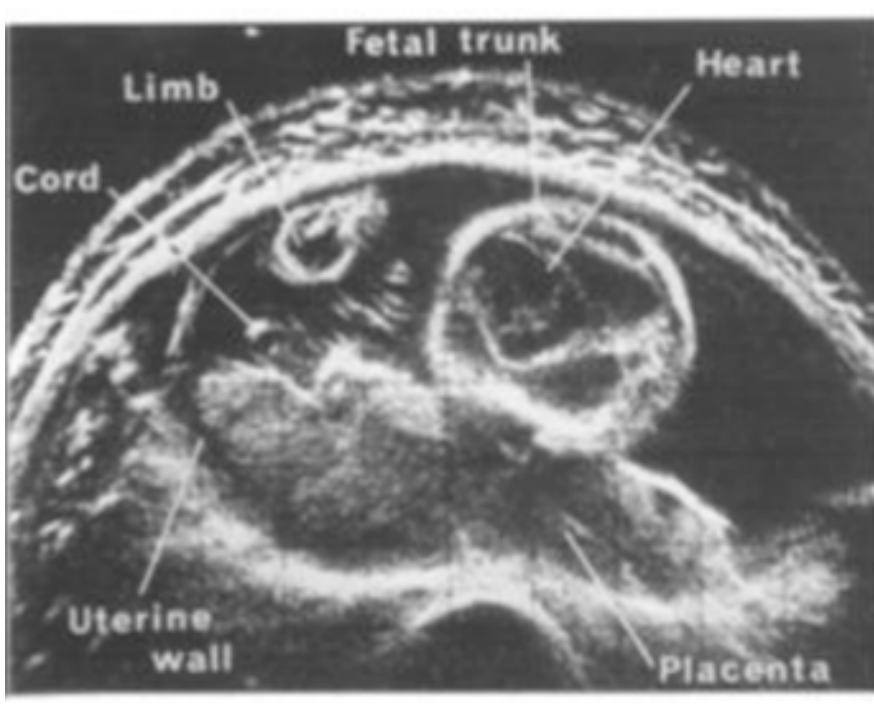
W roku 1967 w Paddington powstał drugi, ulepszony echoskop MKII, który stał się jednym z głównych podmiotów badań w dziedzinie diagnostyki prenatalnej. Doprowadziły one do stworzenia techniki obrazowania wykorzystującej skalę szarości (grey scale technique display). Jej zastosowanie pozwoliło na rozróżnienie tkanek miękkich od tkanek twardych podczas badania, a także określenie ich lokalizacji. W latach 70 XX wieku doszło do wprowadzenia prezentacji B do rutynowego badania radiologicznego. Technologia ta umożliwiała ukazanie macicy i płodu w dwóch wymiarach. Pozwoliło to zwizualizować głowę płodu dokładniej, bezpieczniej i bez ekspozycji płodu na promieniowanie jonizujące (Ryc. 3.) [4].

Pod koniec lat siedemdziesiątych i we wczesnych latach osiemdziesiątych, statyczne prezentacje B USG zostały zastąpione obrazowaniem w czasie rzeczywistym, które okazało się przełomem. Metoda ta pozwoliła na eliminację zniekształceń wynikających z ruchów płodu w trakcie badania. Dzięki temu można było dokładniej zbadać struktury wewnątrzczaszkowe, narządy jamy brzusznej takie jak nerki, żołądek czy śledziona a także kręgosłup [1]. Obrazowanie w czasie rzeczywistym pozwoliło również na zmierzenie średnicy dwuciemieniowej (biparietal diameter, BPD). BPD jest jednym z podstawowych parametrów biometrycznych stosowanych do oceny wielkości płodu. Wraz z obwodem głowy (head circumference, HC), obwodem brzucha (abdominal circumference, AC) i długością kości udowej (femur length, FL) są obliczane w celu oszacowania masy płodu. W drugi trymestrze można to ekstrapolować na szacunkowy wiek ciążowy i szacunkowy termin porodu [6]

W odtwarzalny sposób mogły zostać uzyskane inne pomiary niż BPD takie jak obwód brzucha płodu i długość kości udowej. Dzięki temu można było szacować wzrost płodu. Obrazowanie w czasie rzeczywistym pozwoliło również na uzyskanie dokładnej lokalizacji łożyska oraz określenie objętości płynu owodniowego [7]. Znaczny postęp w konstruowaniu przetworników i przetwarzania danych komputerowych, który miał miejsce od lat 80 XX wieku znacznie poprawił jakość skali szarości wykorzystywanej w badaniu USG w czasie rzeczywistym, a także umożliwił rozwój zupełnie nowych możliwości. Przepochwowe przetworniki zapewniły wysokiej rozdzielczości obrazowanie (high resolution imaging) macicy, jajników, a także pozwoliło na szybszą i dokładniejszą ocenę przebiegu ciąży [8-13]. W tym samym czasie do systemów USG został wdrożony Doppler pulsacyjny, który pozwalał wyświetlać przesunięcie dopplerowskie ze szczegółową lokalizacją w tkankach. Wykorzystanie tej techniki pozwoliło na oszacowanie przepływu krwi w cyklu pracy serca w celu ustalenia jej szczytowej prędkości. Do końca lat dziewięćdziesiątych

technika ultrasonografii dopplerowskiej została udoskonalona o możliwość określenia w kolorze kierunku i szybkości przepływu krwi przez naczynia krwionośne. Technika kolorowego dopplerowskiego badania USG polega na nałożeniu różnych kolorów na standardową skalę szarości w obrazie. Stała się szeroko dostępną w diagnostyce, gdzie umożliwiła obrazowanie w czasie rzeczywistym informacji o przepływie krwi w naczyniach krwionośnych i narządach [3].

USG 2D stało się badaniem rutynowym, a także umożliwiło rozwój bardziej zaawansowanych technik wykorzystujących ultradźwięki jak 3D i 4D. Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie i scharakteryzowanie możliwości jakie daje ultrasonografia dzięki wykorzystaniu najnowszych technologii w tym technologii 3D i 4D. W rozdziale opisano historię i rozwój USG 3D, opisano korzyści wynikające z jego zastosowania, których nie daje diagnostyka dwuwymiarowa a także scharakteryzowaliśmy obecne możliwości ultrasonografii 4D.



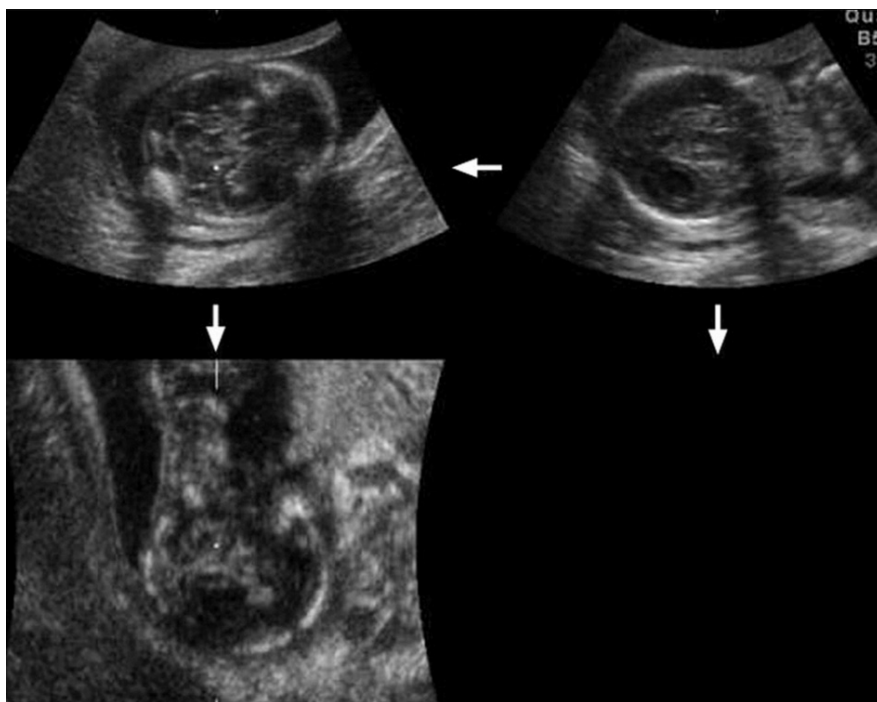
Ryc 3. Obraz z wykorzystaniem skali szarości wykonany na wysokości klatki piersiowej płodu. [5]

## METODOLOGIA

Niniejszy rozdział został opracowany na podstawie publikacji naukowych dostępnych w popularnych bazach naukowych PubMed, GoogleScholar i Scopus. Artykuły, które posłużyły do opracowania tego rozdziału dotyczą tematyki radiologii, ginekologii oraz diagnostyki prenatalnej i były opublikowane po 01.01.2000r (wyłączając prace, które dotyczą historii) oraz posiadają angielski abstrakt.

## ULTRASONOGRAFIA 3D – HISTORIA I ROZWÓJ

Pomimo iż, obrazowanie 3D zostało opracowane już we wczesnych latach 80 XX wieku, m.in. na potrzeby modernizacji badania jakim była tomografia komputerowa [14], technologia 3D bardzo późno osiągnęła poziom rozwoju umożliwiający wykorzystanie jej w ultrasonografii. Powodem była słaba rozdzielczość obrazu i wolna prędkość przetwarzania danych przez komputery. Już wtedy pojawiały się publikacje, które analizowały możliwości USG 3D i USG 3D w czasie rzeczywistym (tzw. 4D) do oceny biometrycznej płodu (Ryc. 4.) [15-19]. Jednak ich wyniki nie sugerowały, aby te technologie miały znacznie usprawnić praktykę kliniczną. Dopiero XXI wiek przyniósł wymagany rozwój technologiczny, który sprawił, że technologia 3D i 4D na nowo mogła zostać rozpatrzona pod kątem szerszego zastosowania w diagnostyce prenatalnej [20]. Obrazowanie 3D w USG pozwoliło na magazynowanie danych, które mogły zostać wykorzystane do pogłębienia diagnostyki przez lekarza, nawet po zakończeniu wizyty przez pacjenta. Lekarz przestał być uzależniony od wyodrębnionych obrazów struktur płodowych, był w stanie przeanalizować budowę płodu całościowo dzięki zgromadzonym danym [20].



Ryc. 4a. Trójwymiarowe USG Płodu. (a) Wielopłaszczyznowy obraz 3D USG przedstawiający głowę płodu w trzech różnych orientacjach. (b) Skan USG z renderowaniem powierzchni twarzy płodu. [1]



Ryc. 4b. Trójwymiarowe USG Płodu.  
(a) Wielopłaszczyznowy obraz 3D USG przedstawiający głowę płodu w trzech różnych orientacjach. (b) Skan USG z renderowaniem powierzchni twarzy płodu. [1]

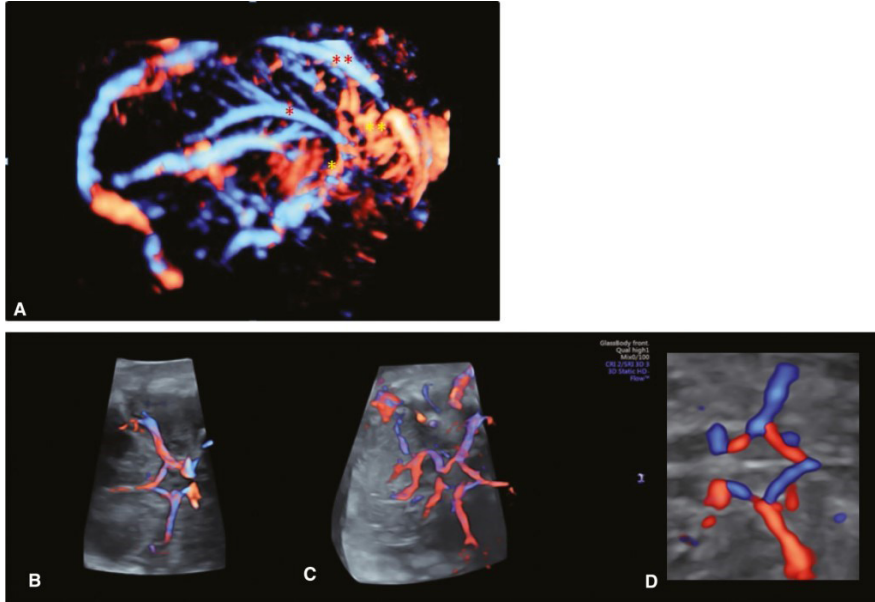
Badania pokazały przewagę ultrasonografii 3D nad 2D w wykrywaniu nieprawidłowości rozwoju twarzy [21, 22]. Diagnosta korzystający z USG 2D napotyka trudności, tj. mniejszą dokładność obrazu, przez co znacznie trudniej diagnozuje się pewne wady rozwojowe jak np. rozszczepy twarzy [23, 24]. Wykazano, że USG 3D usprawniło wykrywanie nieprawidłowości rozwoju warg i podniebienia płodu. Rozszczep podniebienia może być powiązany z innymi nieprawidłowościami rozwoju płodu m. in struktur mózgowia. Dlatego wczesne wykrycie wad rozwojowych w obrębie twarzoczaszki pozwala na podjęcie szybszej i skuteczniejszej diagnostyki mózgowiczaszki i jej zawartości. [25, 26]. Dostępność USG 3D jest coraz większa, co pozwala na skrupulatne i rzetelne uzupełnienie rutynowego badania USG 2D, przez co zwiększa się możliwość oceny nie tylko rozwoju kończyn, kręgosłupa czy powłok [27, 28].

Ważną zaletą USG w porównaniu z pozostałymi technikami obrazowania radiologicznego jest możliwość stosowania go już w pierwszym trymestrze ciąży. USG 3D i 4D stanowi jedną z najlepszych, nieinwazyjnych metod służących do detekcji i wizualizacji anomalii w budowie płodu [29, 30]. Udoskonalenie technologii USG 3D i 4D pozwoliło na wykrycie wielu patologii już w pierwszym trymestrze ciąży [29- 31].

Dzięki opracowaniu przetworników bazujących na wyższych częstotliwościach, a także technologii 3D HDlive, doszło do znacznej poprawy jakości i rozdzielczości obrazu w badaniu ultrasonograficznym. Technologia ta stosuje metodę renderowania obrazu wykorzystującą tzw. „efektu cieniowania”, który uwydatnia szczegóły na nim się znajdujące. Ta metoda jest szczególnie przydatna przy obrazowaniu powierzchni ciała, w tym twarzy. Wszystkie budzące podejrzenie fragmenty ciała są lepiej wyświetlane w porównaniu ze standardową technologią USG 2D pozwalając na skuteczniejsze diagnozowanie różnych malformacji. Funkcją, która także rozszerza możliwości obrazowania jest zmiana kąta wirtualnego światła. Oznacza to, że można dopasować kąt padania światła w taki sposób, aby podkreślić i uzyskać percepcję głębi w wizualizacji obserwowanego obszaru. [32, 33].

Kamieniem milowym w diagnostyce prenatalnej okazała się możliwość zwizualizowania ciała modelowanego (CC, corpus callosum), ponieważ jego prawidłowa budowa jest jednym z ważniejszych wyznaczników rozwoju mózgu. Aktualnie dzięki renderowaniu powierzchni w płaszczyźnie środkowej CC może zostać zobrazowane w całości z uwzględnieniem jego elementów składowych takich jak kolano, pień i płat. Wykrycie w badaniu USG ewentualnej agenezji CC umożliwia poszerzenie diagnostyki w celu wykrycia bardzo poważnych jednostek chorobowych i wad rozwojowych takich jak zespołu

Walker-Warburga, zespołu Pai, zespołu mózgowo-żebro-żuchwowego, zespołu Frynsa czy trisomii 18 pary chromosomów [32]. Dokładność badania ultrasonograficznego 3D znacznie ułatwiła wizualizację unaczynienia ciała modelowanego przez tętnicę okołospoidłową (Ryc. 5.) [32, 34].



Ryc. 5. 3D USG. (A) Fizjologiczne krążenie wewnątrzczaszkowe płodu. (B–D) Koło tętnicze Willisa zaprezentowane przy pomocy STIC, “3D HD flow” oraz “Glass body rendering mode”. [32]

## ZESTAWIENIE SKUTECZNOŚCI BADANIA 2D I 3D

Badanie ultrasonograficzne 3D umożliwia lekarzowi dokładniejszą wizualizację kształtów płodu. Dzięki poruszaniu się w trzech płaszczyznach anatomicznych daje możliwość bardziej wnikliwej oceny struktur anatomicznych i ewentualnych patologii w porównaniu do USG 2D [35]. Mniej znaczącą możliwością, która jest niezwykle atrakcyjna dla rodziców, jest możliwość zobaczenia rysów twarzy dziecka (Ryc. 6.). Jednak do największych zalet tego badania należy możliwość pogłębienia diagnostyki w przypadku podejrzenia wystąpienia wady wrodzonej. Mowa tutaj o zaburzeniach wynikających na przykład z ekspozycji na teratogeny (np. Fenytoina) [36], w przebiegu alkoholowego zespołu płodowego (FAS) [37] czy wad rozwojowych takich jak malformacje uszu, rozszczep wargi czy mikrognacja [38]. USG 3D pozwala na analizowanie budowy ciała płodu w płaszczyznach, które są nieosiągalne dla standardowego



USG 2D [39]. Dzięki temu, można już na bardzo wczesnym etapie dostrzec malformacje w budowie twarzoczaszki na przykład w wyniku wystąpienia chorób genetycznych np. trisomii 13, 18 czy triploidii [40]. Diagnostyka i specyfika badania w kierunku tych zespołów jest zależna od wieku płodu. Na przykład w II trymestrze ciąży, przydatna jest ocena parametrów takich jak długość kości nosowej (NBL), Prenasal thickness (PT) czy kąta czołowo-szczękowego twarzy (FMF). USG 3D znacznie ułatwia zmierzenie parametrów PT i NBL. Vos i wsp. donoszą o skuteczności rzędu odpowiednio 98,2% i 93,3%. [41].

Ultrasonograficzny obraz 3D pozwala uzyskać widok twarzy dziecka w płaszczyźnie pośrodkowej, [42] która jest niezbędna przy ocenie budowy szczęki i zuchwy przy diagnozowaniu mikrognacji i retrognacji.[42] Uzyskanie płaszczyzny pośrodkowej ma także kluczowe znaczenie ze względu na to, że płody z anomaliami budowy zuchwy są bardziej narażone na ostry przebieg ostrej niewydolności oddechowej noworodków. Z tego powodu USG 3D odgrywa rolę w diagnostyce schorzeń dróg oddechowych (Ryc. 7.) [43].

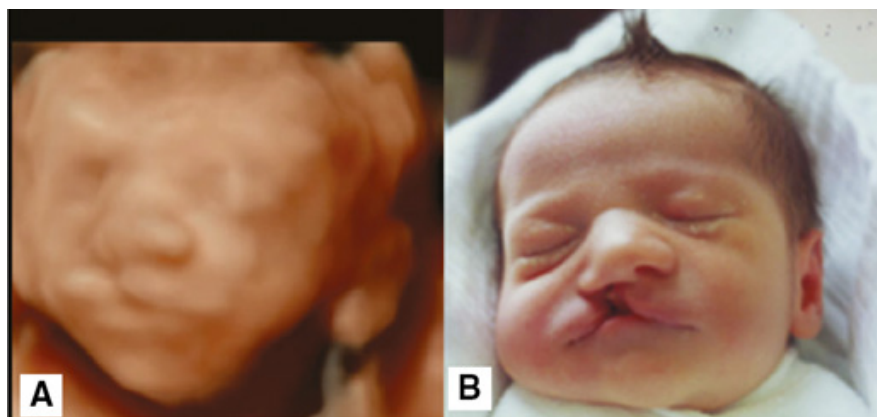


Ryc. 6. Rozwój embrionalny i ludzki twarzy przedstawiony w macicy za pomocą renderowania powierzchni 3DUS w pierwszym trymestrze ciąży. [40]



Ryc. 7. Obrazowanie wad rozwojowych i anomalii występujących na twarzy za pomocą 3D USG. [40]

Metoda trójwymiarowa sprawdza się szczególnie dobrze w obrazowaniu dolnego rejonu twarzoczaszki, co umożliwia wcześniejszą oraz wyższą skuteczność w diagnozowaniu rozszczepu wargi oraz podniebienia, w porównaniu ze standardową metodą 2D [44]. Martinez-Ten i wsp. wykazali, że już na etapie I trymestru ciąży, skuteczność diagnozowania rozszczepu podniebienia pierwotnego sięga 78%, a rozszczepu wtórnego wynosi 100% [45]. Także badanie Pietryga i wsp. pokazuje, że w porównaniu ze standardową techniką 2D, metoda 3D charakteryzuje się wyższą efektywnością w diagnozowaniu rozszczepu warg. Ocena rozszczepu warg wykonana ultrasonografią trójwymiarową wyniosła 100%, a dla metody dwuwymiarowej 96%. (Rys. 8.) W ocenie rozszczepu podniebienia dla techniki 3D wyniosła 90%, a 2D – 50% [46].



Ryc. 8. A- Prenatalny obraz prawostronnego rozszczepu wargi wykonany techniką obrazowania trójwymiarowego. B – Postnatalny obraz prawostronnego rozszczepu wargi [32]

USG 3D znalazło również zastosowanie w diagnostyce prenatalnej ośrodkowego układu nerwowego. Tak jak wyżej zostało to opisane, USG 3D pozwala na uzyskanie dobrego obrazu struktur w płaszczyźnie pośrodkowej [47]. Pili i wsp. donoszą, że za pomocą USG 3D lekarz prowadzący badanie jest w stanie dokładniej uwidocznić struktury mózgowe w płaszczyźnie pośrodkowej, a także z większym prawdopodobieństwem postawić prawidłową diagnozę niż za pomocą USG 2D [48]. Wyraźna wizualizacja płaszczyzny pośrodkowej mózgu płodu jest przydatna w diagnostyce m.in zespołu Dandy’ego Walkera, hipoplazji robaka czy torbieli Blake’a. Choroby te mają podobny obraz ultrasonograficzny, ale ze względu na diametralnie różne rokowania, ważne jest ich prawidłowe różnicowanie. [49, 50]. Dzięki wizualizacji 3 płaszczyzn w USG 3D, możliwe jest także dokonanie pomiarów objętościowych bez stosowania założeń geometrycznych. Ocena objętości nieregularnych narządów za pomocą USG 2D zakłada możliwość błędu nawet 25%. Metoda 3D pozwala na dokładniejszą i wiarygodniejszą ocenę objętości narządów o nieregularnym kształcie [51].

W ocenie układu kostno-mięśniowego, USG 3D daje możliwość zwiualizowania struktur kostnych z pominięciem tkanek miękkich, które mogą utrudniać ocenę budowy kości. Jest to możliwe dzięki zmianie poziomu natężenia fal ultradźwiękowych i ich filtrów w trybie renderowania. Pozwala to na łatwiejsze diagnozowanie takich schorzeń jak osteochondrodysplazja, rozszczep kręgosłupa czy różne deformacje kończyn. Badanie 3D struktur kostnych aktualnie jest stosowane jako uzupełnienie i pogłębienie badania 2D w sytuacji podejrzenia tych zaburzeń rozwojowych [52]. Pomimo większej dokładności

badania 3D w porównaniu z USG 2D, to drugie zdaje się być wystarczającą metodą w większości przypadków, a 3D jest aktualnie rekomendowane głównie w celu poszerzenia diagnostyki w przypadkach trudnych i niejednoznacznych w badaniu 2D [53].

Obrazowanie 3D wpływa korzystnie na jakość procesu diagnostycznego, jednak istnieją czynniki, które uniemożliwiają jego przeprowadzenie. Często są niezależne od osoby przeprowadzającej badanie [54]. Są to m.in.: niekorzystne ułożenie płodu, małowodzie, główka "nisko schodząca". Wszystkie te utrudnienia badania trójwymiarowego sprawiają, że w praktyce klinicznej wciąż dominuje badanie 2D [46]. Ponadto wadą ultrasonograficznego badania 3D jest jego czasochłonność [46].

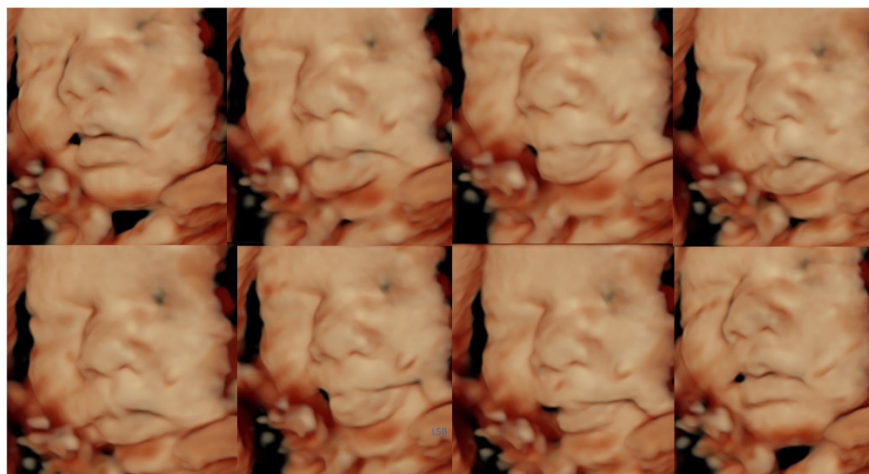
#### 4D – PRZEŁOM CZY GADŻET?

Jeżeli czas potraktujemy jako wymiar, to jeden wymiar w dwuwymiarowym obrazie może oznaczać czas, a drugi odnosić się do przestrzeni (krzywa w prezentacji M USG). Obraz 2D może być również rozumiany jako reprezentacja dwóch przestrzennych wymiarów (statyczny obraz przekrojowy USG). Założenie to może odnosić się także do obrazu trójwymiarowego, w którym mamy obraz z jednym wymiarem czasowym i dwoma wymiarami przestrzennymi (obraz przekrojowy USG w czasie rzeczywistym) lub trzema wymiarami przestrzennymi (statyczny 3D USG). Dlatego też czterowymiarowy obraz oznacza wykorzystanie trzech wymiarów przestrzennych oraz jednego wymiaru czasowego, a technikę tą można nazwać 3D w czasie rzeczywistym [55].

Wyzwania i oczekiwania stawiane obecnie wobec lekarzy powodują konieczność nie tylko wizualizacji anatomii dziecka, ale także sięgnięcia po bardziej zaawansowane możliwości. Należy do nich możliwość analizy takich parametrów biofizycznych i biochemicznych jak dźwięki serca, kinetyka mięśnia sercowego, hemodynamika wewnątrzsercowa czy wysycenie hemoglobiny tlenem. Do oceny wielu skomplikowanych procesów takich jak np. krążenie łożyskowe, konieczne jest podzielenie głównego wymiaru na kilka drugorzędowych tj. wyodrębnienie w wymiarze czasowym cyklicznych wymiarów sercowych matki i płodu. Wszystkie te czynności są wykonywane w ramach diagnostyki ultrasonograficznej 4D [55].

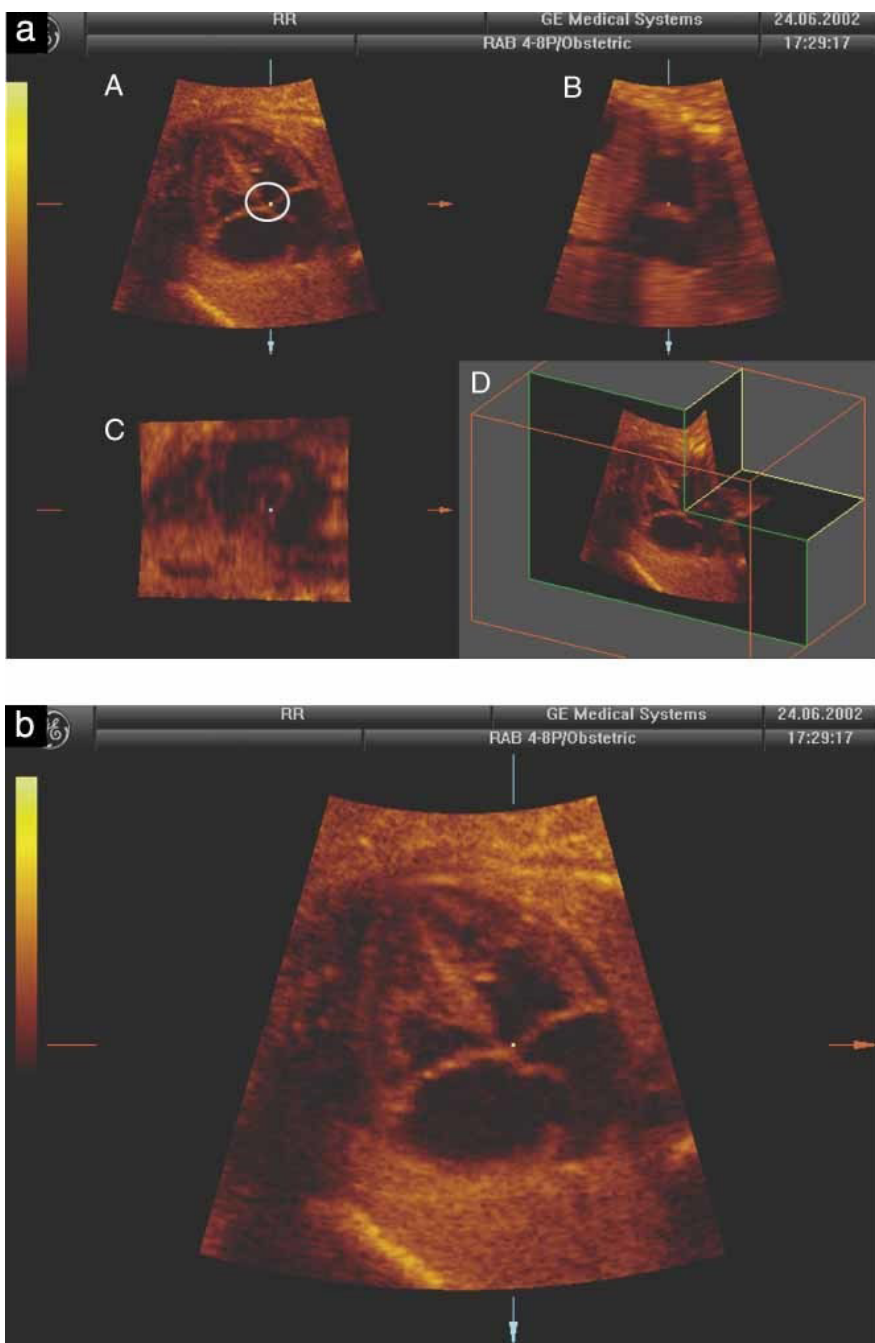
Płód reaguje na bodźce dotykowe, smakowe, węchowe, wzrokowe, bólowe szerokim spektrum reakcji. Wiele z nich jest manifestowane zmianami mimiki. USG 4D umożliwia ocenę ekspresji twarzy płodu oraz ocenę zachowania płodu [56-58]. Wprowadzenie ultrasonografii czterowymiarowej

pozwoili na badanie ruchów płodu i mimiki twarzy w czasie rzeczywistym od pierwszego trymestru ciąży aż do czasu jej rozwiązania. Poza tak znaczącymi rzeczami jak wzmocnienie więzi między rodzicami a potomstwem, analiza ruchów płodu, mimiki twarzy doprowadziły do znacznego rozwoju badań neurobehawioralnych. Dzięki ich zdobyczom możliwe stało się odróżnienie prawidłowych wzorców behawioralnych płodu od patologicznych. To z kolei umożliwiło szybsze zdiagnozowanie uszkodzenia mózgowia [59]. Spontaniczna aktywność ruchowa płodu w badaniu USG 4D stała się kryterium w neurologicznym teście punktowym o nazwie Kurjak Antenatal Neurodevelopmental Test (KANET). Posłużył do oceny prawie 2000 płodów. KANET wykazał skuteczność w różnicowaniu prawidłowych wzorców behawioralnych płodów z wzorcami granicznymi i nieprawidłowymi (Ryc. 9.) [60].



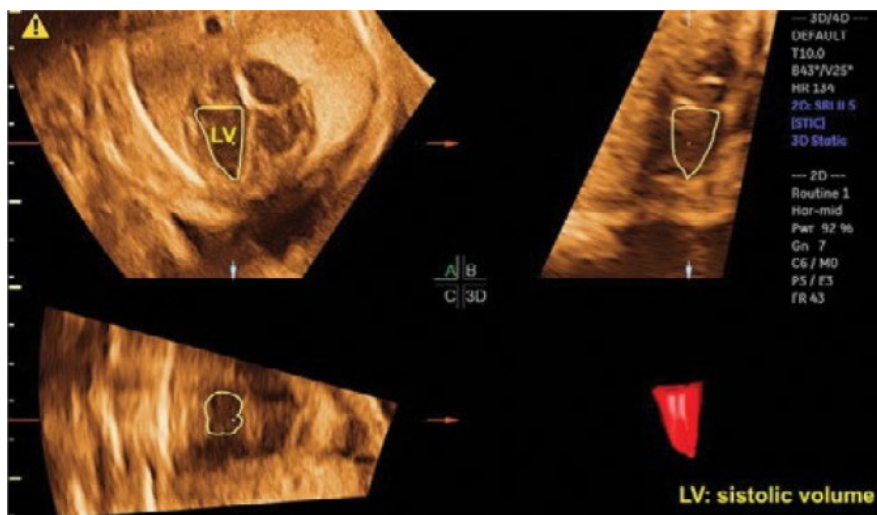
Ryc. 9 Płód w 38 tygodniu ciąży wykonanych z wykorzystaniem 4D HDlive. Na obrazie przedstawiono sekwencję zdjęć podczas badania twarzy dziecka w czasie rzeczywistym. Widoczne są zmiany mimiki twarzy oraz wysuwanie języka. [58]

USG 4D wykorzystuje technologię czasoprzestrzennej korelacji obrazu (Spatiotemporal image correlation - STIC) do badania budowy i funkcjonowania serca płodu (Rys. 10.). Poza STIC zastosowanie znalazło także wielopłaszczyznowe obrazowanie do wizualizacji różnych płaszczyzn w tym samym czasie. Techniki te pozwalają uwidocznic takie struktury anatomiczne jak zastawki przedsionkowo-komorowe, łuk aorty i procesy jak np. powrót żylny do serca [61].



Ryc. 10. Wyświetlanie obrazu za pomocą STIC. [62]

Pod kontrolą USG 4D wykonuje się także biopsję kosmówki (CVs, chorionic villus sampling) przy wykorzystaniu przetwornika wolumetrycznego w czasie 7.5 - 15.0 s, tworząc 150 obrazów 2D na sekundę. Zsumowanie tych obrazów w 4D-STIC pozwala na wykonanie symulacji pracy serca. Analizę dokonanych badań, można wykonać bez obecności pacjenta dzięki tzw. Tele-STIC otrzymując wyniki badań przez internet [62-66]. Wykorzystanie 4D-STIC i VOCAL (virtual organ computer-aided analysis) umożliwia ponadto zmierzenie objętości komór podczas skurczu i rozkurczu, obliczenie objętości końcowo-skurczowej (ESV-end-systolic volume), rzutu serca (CO -cardiac output) czy EF (ejection fraction, frakcja wyrzutowa) razem lub osobno z innymi czynnościami jak zastosowanie leczenia z wykorzystaniem „inversion mode”, użycie Dopplera kolorowego i Power Dopplera (Ryc. 11.) [67, 68]. 4D-STIC w prezentacji M USG pozwala na zmierzenie EF oraz SF (shortening fraction, skrócona frakcja) komór poprzez ustalenie ich końcowoskurczowego i końcoworozkurczowego wymiaru, a także przy stwierdzaniu obecności płynu puchlinowego [69].



Ryc. 11. Pomiary CO i EF lewej komory serca za pomocą 4D-STIC i VOCAL. [70]

USG 3D/4D, z dodatkową możliwością renderowania, umożliwia ocenę anatomii głębiej położonych struktur dna miednicy mniejszej poprzez zastosowanie dostępu przezkoroczwowego. Prawidłowa prezentacja przekroczeniowa powinna obejmować: obie gałęzie spojenia łonowego, cewkę moczową, pochwę, odbyt i mięśnie dźwigacze odbytu. Podczas wykonywania badania

ultrasonograficznego oceniana jest także symetria położenia struktur miednicy mniejszej, ciągłości ich granic, a także pole powierzchni rozworu dźwigaczy odbytu oraz obecność przepuklin przedniej i tylnej ściany pochwy [71].

## DYSKUSJA

Rozwój techniki oraz idąca za nią komputeryzacja, spowodowały, że radiologia jest jedną z najszybciej się rozwijających dziedzin medycyny. Postęp jaki dokonał się na przełomie ostatnich dekad w badaniach ultrasonograficznych jest tego dobitnym przykładem. Spektakularna droga jaką pokonała ultrasonografia od czasu, w którym możliwe było zaledwie mierzenie długości bądź średnicy poszczególnych części ciała płodu do momentu, w którym możliwe jest opisywanie zjawisk i procesów zachodzących w czasie rzeczywistym. Badanie USG 3D i 4D wprowadziło nowe perspektywy i zwiększyła możliwości jakimi lekarz może operować podczas diagnostyki prenatalnej. Ginekoloژی są w stanie na bardzo wczesnym etapie wykryć patologie mające miejsce w czasie trwania ciąży. Umożliwia to szybsze wdrożenie adekwatnego leczenia lub jeżeli takie nie istnieje, na podjęcie ewentualnej decyzji o przerwaniu ciąży lub oswojenie się rodziców z rzeczywistością z jaką przyjdzie im się już wkrótce zmierzyć. Dlatego nowoczesna diagnostyka prenatalna wykorzystująca USG 3D i 4D zwiększa szanse dziecka poprawę jakości jego życia w okresie postnatalnym. Z racji wysokiej ceny aparatów, ultrasonografy wykorzystujące technologię 4D są jeszcze stosunkowo rzadko spotykane w Polsce. Wiele placówek medycznych nie decyduje się na zakup tak drogiego sprzętu z uwagi na przeprowadzanie procesu diagnostycznego na zadowalającym, w większości przypadków, poziomie osiąganym na urządzeniach tańszych i mniej zaawansowanych technologicznie. Do tej pory USG 2D stanowi złoty standard w diagnostyce prenatalnej, nie tylko z uwagi koszt, ale również z praktyczności i wysokiej użyteczności tych badań. Mimo to powszechność 3D i 4D stale rośnie, a świadomi rodzice coraz częściej decydują się na lekarza, który wśród swoich usług świadczy badanie obrazowe z wykorzystaniem tej technologii. Należy podkreślić, że w przeważającej większości przypadków, które stanowią ciążę o prawidłowym rozwoju, badanie USG 4D i jego dokładność, nie jest wymagana do prawidłowej oceny przebiegu ciąży. W żadnym jednak wypadku nie należałoby nazywać tej technologii „przerostem formy nad treścią”. Ludzie mają prawo sięgać po najnowocześniejsze zdobycze technologii, szczególnie jeżeli mają na uwadze życie i zdrowie swojego potomstwa. Standard opieki okołoporodowej przewiduje trzy refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia



(NFZ) obowiązkowe badania USG w ciąży fizjologicznej. Te badania powinny się odbyć kolejno: w 11.–14. tygodniu ciąży, między 18. a 22. tygodniem i między 28. a 32. tygodniem ciąży. Oczywiście badań tych może odbyć się więcej. Zależy to od ginekologa, rodziców i wskazań. Badanie 3D i 4D może zostać przeprowadzone przez lekarza dobrowolnie, jeżeli placówka, w której przeprowadzane jest badanie dysponuje takim sprzętem lub jeżeli rutynowa diagnostyka wykaże obecność nieprawidłowości. Wtedy lekarz może wystawić odpowiednie skierowanie. Jednymi z najczęściej zlecanych dodatkowych badań USG w ciąży jest USG dopplerowskie, które pozwala na przykład na ocenę przepływu krwi w krążeniu maciczo-łożyskowym czy echo serca płodu, które ocenia zjawiska zachodzące w cyklu pracy serca. Możliwości jakie daje na ten moment badanie 4D są bardzo duże, dlatego nie ulega wątpliwości, że badanie 3D i 4D wejdzie na stałe do diagnostyki prenatalnej. Jest to tylko i wyłącznie kwestia funduszy i czasu.

## WNIOSKI

USG w diagnostyce prenatalnej i ginekologii stale się rozwija, pozwalając lekarzom na dokładniejszą i bardziej skuteczną diagnostykę. USG 3D i 4D są przydatnym uzupełnieniem procesu diagnostycznego i mogą się okazać nieocenione w przypadkach niejasnych w badaniu 2D. Wartość USG 3D/4D jest niekwestionowana w diagnostyce rozszczepów twarzy, anomalii mózgu, zespołów genetycznych. Badanie 4D jest przydatne w ocenie behawioryzmu dziecka na podstawie analizy mimiki jego twarzy. Na przełomie ostatnich lat, ultrasonografia 3D i 4D nabrała dużego znaczenia w praktyce klinicznej. W najbliższej przyszłości ta tendencja wzrostowa będzie się utrzymywać. Mimo licznych zalet USG 3D i 4D złotym standardem nadal pozostaje USG 2D, które w przeważającej większości przypadków jest dostateczne w prowadzeniu fizjologicznej ciąży.

## REFERENCJE

1. Benson, Carol B., and Peter M. Doubilet. "The history of imaging in obstetrics." *Radiology* 273.2S (2014): S92-S110.
2. Goldberg, Barry B., et al. "Ultrasonic fetal cephalometry." *Radiology* 87.2 (1966): 328-332.
3. Goldberg, Barry B. "Obstetric US imaging: the past 40 years." *Radiology* 215.3 (2000): 622-629.
4. Griffiths, K. "An historical look at ultrasound as an Australian innovation on the occasion of the ultrasound stamp issued by Australia Post—18 May 2004." *ASUM Ultrasound Bulletin* 7.3 (2004): 22.
5. [https://www.asum.com.au/wp-content/uploads/2015/09/ui\\_history.pdf](https://www.asum.com.au/wp-content/uploads/2015/09/ui_history.pdf) (Dostęp:1988).
6. Bardin, R., et al. "Association of fetal biparietal diameter with mode of delivery and perinatal outcome." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 47.2 (2016): 217-223.
7. McLeary, Richard D. "The radiologist's role in obstetric ultrasound." *Radiology* 137.2 (1980): 565-566.
8. Osada, Hisao, et al. "Quantitative and qualitative evaluations of fetal lung with MR imaging." *Radiology* 231.3 (2004): 887-892.
9. Pennell, Rebecca G., et al. "Complicated first-trimester pregnancies: evaluation with endovaginal US versus transabdominal technique." *Radiology* 165.1 (1987): 79-83.
10. Yeh, H. C., and J. G. Rabinowitz. "Amniotic sac development: ultrasound features of early pregnancy--the double bleb sign." *Radiology* 166.1 (1988): 97-103.
11. Filly, R. A. "Appropriate use of ultrasound in early pregnancy." *Radiology* 166.1 (1988): 274-275.
12. Levi, C. S., E. A. Lyons, and D. J. Lindsay. "Early diagnosis of nonviable pregnancy with endovaginal US." *Radiology* 167.2 (1988): 383-385.
13. Levi, C. S., et al. "Endovaginal US: demonstration of cardiac activity in embryos of less than 5.0 mm in crown-rump length." *Radiology* 176.1 (1990): 71-74.

14. Fishman, Elliot K., et al. "Volumetric rendering techniques: applications for three-dimensional imaging of the hip." *Radiology* 163.3 (1987): 737-738.
15. Hamper, Ulrike M., et al. "Three-dimensional US: preliminary clinical experience." *Radiology* 191.2 (1994): 397-401.
16. Kelly, I. M., et al. "Three-dimensional US of the fetus. Work in progress." *Radiology* 192.1 (1994): 253-259.
17. Baba, Kazunori, et al. "Real-time processable three-dimensional US in obstetrics." *Radiology* 203.2 (1997): 571-574.
18. Baba, Kazunori, et al. "Fetal abnormalities: evaluation with real-time-processable three-dimensional US—preliminary report." *Radiology* 211.2 (1999): 441-446.
19. Garjian, Kareen V., et al. "Fetal skeletal dysplasia: three-dimensional US—initial experience." *Radiology* 214.3 (2000): 717-723.
20. Benacerraf, Beryl R., Thomas D. Shipp, and Bryann Bromley. "Three-dimensional US of the fetus: volume imaging." *Radiology* 238.3 (2006): 988-996.
21. Hata, T., et al. "Three-dimensional sonographic visualization of the fetal face." *AJR. American journal of roentgenology* 170.2 (1998): 481-483.
22. Merz, E., et al. "3D imaging of the fetal face—recommendations from the International 3D Focus Group." *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound* 33.02 (2012): 175-182.
23. Levi, Salvator, et al. "Sensitivity and specificity of routine antenatal screening for congenital anomalies by ultrasound: the Belgian Multicentric Study." *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1.2 (1991): 102-110.
24. Crane, James P., et al. "A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses." *American journal of obstetrics and gynecology* 171.2 (1994): 392-399.
25. Johnson, Donna D., et al. "Fetal lip and primary palate: three-dimensional versus two-dimensional US." *Radiology* 217.1 (2000): 236-239.

26. Chmait, R., et al. "Prenatal detection of associated anomalies in fetuses diagnosed with cleft lip with or without cleft palate in utero." *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 27.2 (2006): 173-176.
27. Grigore, Mihaela, et al. "The fetal abdominal wall defects using 2D and 3D ultrasound. Pictorial essay." *Medical ultrasonography* 14.4 (2012): 341-347.
28. Muscatello, A., et al. "Correlation between 3D ultrasound appearance and postnatal findings in bilateral malformations of the fetal hands." *Fetal diagnosis and therapy* 31.2 (2012): 138-140.
29. Kurjak, Asim, and Frank A. Chervenak. *Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics & Gynaecology*. JP Medical Ltd, 2017.
30. Pooh, Ritsuko Kimata, and Asim Kurjak. "Novel application of three-dimensional HDlive imaging in prenatal diagnosis from the first trimester." *Journal of perinatal medicine* 43.2 (2015): 147-158.
31. Pooh, Ritsuko K., and Asim Kurjak. "3D/4D sonography moved prenatal diagnosis of fetal anomalies from the second to the first trimester of pregnancy." (2012): 433-455.
32. Barišić, Lara Spalldi, et al. "Diagnosis of fetal syndromes by three-and four-dimensional ultrasound: is there any improvement?" *Journal of Perinatal Medicine* 45.6 (2017): 651-665.
33. Benoit, B., and Levailant JM. „Voluson GE healthcare technology.” (2016).
34. Kurjak, Asim, et al. "Are we ready to investigate cognitive function of fetal brain? The role of advanced four-dimensional sonography." *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 10.2 (2016): 116-124.
35. Monteagudo, A., I. E. Timor-Tritsch, and P. Mayberry. "Three-dimensional transvaginal neurosonography of the fetal brain 'navigating' in the volume scan." *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 16.4 (2000): 307-313

36. Stoll, C., M. Clementi, and Euroscan Study Group. "Prenatal diagnosis of dysmorphic syndromes by routine fetal ultrasound examination across Europe." *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 21.6 (2003): 543-551.
37. Matthews, L., et al. "Possible ultrasound markers for fetal alcohol syndrome: assessment of the fetal face and brain." *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 24.3 (2004).
38. Gonçalves, Luís F., et al. "Three-and 4-dimensional ultrasound in obstetric practice: does it help?" *Journal of Ultrasound in Medicine* 24.12 (2005): 1599-1624.
39. Vos, F. I., et al. "Three-dimensional ultrasound imaging and measurement of nasal bone length, prenatal thickness and frontomaxillary facial angle in normal second-and third-trimester fetuses." *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 39.6 (2012): 636-641.
40. Kurjak, Asim, et al. "Three-and four-dimensional ultrasonography for the structural and functional evaluation of the fetal face." *American journal of obstetrics and gynecology* 196.1 (2007): 16-28.
41. Nicolaidis, K. H., et al. "Fetal facial defects: associated malformations and chromosomal abnormalities." *Fetal diagnosis and therapy* 8.1 (1993): 1-9.
42. Lee, Wesley, et al. "Three-dimensional ultrasonographic presentation of micrognathia." *Journal of ultrasound in medicine* 21.7 (2002): 775-781.
43. Matthews, L., et al. "OC178: Possible ultrasound markers for fetal alcohol syndrome: assessment of the fetal face and brain." *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 24.3 (2004): 264-264.
44. Zheng, Li-Peng, et al. "Application research on three-dimensional ultrasonic skeletal imaging mode in detecting fetal upper jaw bone." *International journal of clinical and experimental medicine* 8.8 (2015): 12219.
45. Martinez-Ten, P., et al. "First-trimester diagnosis of cleft lip and palate using three-dimensional ultrasound." *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 40.1 (2012): 40-46.
46. Pietryga, Marek, and Kinga Toboła. „Ultrasonograficzna diagnostyka prenatalna—możliwości technik 3D.” *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2.4 (2017): 143-154.

47. Maděrková, Tozzi M., V. Frisová, and M. Lubušký. "Impact of 3D ultrasound on fetal CNS examination." *Ceska gynekologie* 84.3 (2019): 222.
48. Pilu, G., et al. "Diagnosis of midline anomalies of the fetal brain with the three-dimensional median view." *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 27.5 (2006): 522-529.
49. Volpe, P., et al. "Brainstem–vermis and brainstem–tentorium angles allow accurate categorization of fetal upward rotation of cerebellar vermis." *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 39.6 (2012): 632-635.
50. Paladini, D., and P. Volpe. "Posterior fossa and vermian morphometry in the characterization of fetal cerebellar abnormalities: a prospective three-dimensional ultrasound study." *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 27.5 (2006): 482-489.
51. Kusanovic, Juan Pedro, et al. "The use of inversion mode and 3D manual segmentation in volume measurement of fetal fluid-filled structures: comparison with Virtual Organ Computer-aided AnaLysis (VOCAL™)." *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 31.2 (2008): 177-186.
52. Kos, Milan, et al. "Limb deformities and three-dimensional ultrasound." *Journal of perinatal medicine* 30.1 (2002): 40-47.] [Tache, Veronique, et al. "Three-dimensional obstetric ultrasound." *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. Vol. 29. No. 2. WB Saunders, 2008.
53. Dochez, V., et al. "Correlation between antenatal ultrasound and postnatal diagnosis in cleft lip or palate: A retrospective study of 44 cases." *Gynecologie, obstetrique & fertilite* 43.12 (2015): 767-772.
54. Tache, Veronique, et al. "Three-dimensional obstetric ultrasound." *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. Vol. 29. No. 2. WB Saunders, 2008.
55. Deng, J. "Terminology of three-dimensional and four-dimensional ultrasound imaging of the fetal heart and other moving body parts." *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 22.4 (2003): 336-344.
56. Kurjak, Asim, et al. "Fetal hand movements and facial expression in normal pregnancy studied by four-dimensional sonography." *Journal of perinatal medicine* 31.6 (2003): 496-508.

57. Kurjak, Asim, et al. "Fetal behavior assessed in all three trimesters of normal pregnancy by four-dimensional ultrasonography." *Croatian medical journal* 46.5 (2005).
58. Kurjak, Asim, et al. "Is Four-Dimensional (4D) Ultrasound Entering a New Field of Fetal Psychiatry?" *Psychiatria Danubina* 31.2 (2019): 133-140.
59. Grigore, Mihaela, et al. "The role of 4D US in evaluation of fetal movements and facial expressions and their relationship with fetal neurobehaviour." *Medical ultrasonography* 20.1 (2018): 88-94.
60. Talic, Amira, et al. "The potential of 4D sonography in the assessment of fetal behavior in high-risk pregnancies." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 24.7 (2011): 948-954.
61. Gonçalves, Luís F., et al. "Four-dimensional ultrasonography of the fetal heart using a novel Tomographic Ultrasound Imaging display." *Journal of perinatal medicine* 34.1 (2006): 39-55.
62. DeVore, G. R., et al. "Spatio-temporal image correlation (STIC): new technology for evaluation of the fetal heart." *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 22.4 (2003): 380-387.
63. Vinals, F., et al. "Fetal echocardiography at 11+ 0 to 13+ 6 weeks using four-dimensional spatiotemporal image correlation telemedicine via an Internet link: a pilot study." *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 31.6 (2008): 633-638.
64. Goncalves, L. F., et al. "Examination of the fetal heart by four-dimensional (4D) ultrasound with spatio-temporal image correlation (STIC)." *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 27.3 (2006): 336-348.
65. Rizzo, Giuseppe, et al. "Fetal cardiac stroke volume determination by four-dimensional ultrasound with spatio-temporal image correlation compared with two-dimensional and Doppler ultrasonography." *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation with the International Society for Prenatal Diagnosis* 27.12 (2007): 1147-1150.

66. Rizzo, Giuseppe, et al. "Role of sonographic automatic volume calculation in measuring fetal cardiac ventricular volumes using 4-dimensional sonography: comparison with virtual organ computer-aided analysis." *Journal of Ultrasound in Medicine* 29.2 (2010): 261-270.
67. Molina, F. S., et al. "Heart stroke volume and cardiac output by four-dimensional ultrasound in normal fetuses." *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 32.2 (2008): 181-187.
68. Simioni, Christiane, et al. "Fetal cardiac function assessed by spatio-temporal image correlation." *Archives of gynecology and obstetrics* 284.1 (2011): 253-260.
69. Tedesco, Giselle Darahem, et al. "Fetal heart function by tricuspid annular plane systolic excursion and ventricular shortening fraction using STIC M-mode: reference ranges and validation." *American journal of perinatology* 34.13 (2017): 1354-1361.
70. Bravo-Valenzuela, Nathalie Jeanne, et al. "Fetal cardiac function by three-dimensional ultrasound using 4D-STIC and VOCAL—an update." *Journal of Ultrasonography* 19.79 (2019): 287.
71. Pietrus, Miłosz, et al. „Przekroczeniowa ultrasonograficzna diagnostyka zaburzeń statyki narządu rodneego i nietrzymania moczu.” *Ginekologia Polska* 83.9 (2012).





"Ta książka powstawała, w czasie rozwijającej się pandemii. Jest dowodem, na siłę i kreatywność. Pomimo wszystko. Albo właśnie dzięki atmosferze zagrożenia, zmianie wszystkich trybów życia, zablokowaniem tradycyjnych sposobów akademickiego kształcenia włącznie.

Została napisana przez młodych ludzi, studentów. Wszystko się zatrzymało w biegu, bo COVID-19 wstrząsnął posadami naszego bezpiecznego świata, a oni ruszyli samodzielnie. W poszukiwaniu przyszłości. Przyszłość medycyny widzą w niepoohamowanym postępie technologii.

To innowacje, czyli umiejętność odnajdywania nowej drogi i to wynalazcy, wizjonerzy, którzy poprowadzą nas tymi drogami są szansą na to by uzyskać pomoc, gdy choroba czy wypadek nam zagrozi, dzisiaj i jutro."

dr hab. n. med. Zbigniew Nawrat

ISBN: 978-83-66709-07-2  
eISBN: 978-83-66709-08-9