

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XII

REDAKCJA
JAKUB KUJEŁ
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

Innowacje w medycynie

- przegląd wybranych technologii XXI w.

Tom 12

Redakcja

Jakub Kufel

Piotr Lewandowski

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XII

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. Zbigniew Nawrat, prof. IPS

dr n. med. Ewa Błakąta-Zawronek

lek. Michał Adamczyk

lek. Sugarmaa Baasansuren

lek. Dominika Kondoł

lek. Jakub Kufel

lek. Kacper Palkij

lek. Krzysztof Starszak

lek. Marta Wilczyńska

Korekta redaktorska

Karol Łukomiak

Diana Łukomiak

Skład i projekt okładki

Karol Łukomiak

© Copyright by Authors & ArchaeGraph

ISBN: 978-83-67527-69-9

Wersja elektroniczna dostępna na stronie internetowej wydawcy:
www.archaeograph.pl

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

Łódź, czerwiec 2023

SPIS TREŚCI

Przedmowa	8
Prognostyka przebiegu stwardnienia rozsianego z użyciem metod uczenia maszynowego	10
Przemysław Bugajski, Daniel Gondko, Wiktoria Haberko, Nikodem Pietrzak, Jakub Roman	
Teryflunomid- immunomodulator w leczeniu SM	31
Wiktoria Król, Konrad Kulka, Aleksander Kubiak, Izabela Bywalec, Donata Kowalczyk, Patryk Kubiak,	
Nowe metody monitorowania snu	42
Martyna Nowak, Agnieszka Sawina, Agnieszka Nowotarska, Michalina Masternak, Tomasz Furgoł, Tola Kotkiewicz	
Głęboka stymulacja mózgu - innowacyjna metoda leczenia choroby Parkinsona oraz alternatywa dla farmakoterapii lewodopą	64
Michał Tutaj, Marcin Jezierzański, Karolina Grodkowska, Vanessa Gąsiorowska, Paulina Jaruga, Oskar Fogiel	
Stereotaktyczna termoterapia laserowa pod kontrolą rezonansu magnetycznego – innowacyjna metoda leczenia padaczki lekoopornej	84
Marcin Jezierzański, Michał Tutaj, Paulina Jaruga, Karolina Grodkowska, Vanessa Gąsiorowska, Konrad Gigoń	
Satralizumab - nowoczesna terapia biologiczna w leczeniu Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD)	100
Patryk Kubiak, Aleksander Kubiak, Konrad Kulka, Donata Kowalczyk, Izabela Bywalec, Wiktoria Król	

W poszukiwaniu skutecznego leku na AMD - przegląd nowoczesnych terapii	113
Wiktoria Sokołowska, Natalia Zawronek, Barbara Sławińska, Karolina Kruk, Maja Kruplewicz, Wojciech Jaworski	
Neurosteroidowa terapia zastępcza w leczeniu depresji poporodowej z zastosowaniem Brexanolonu	132
Michał Wilk, Patryk Walocho, Martyna Szlenk, Julia Cieśla, Maciej Smreczak	
Implementacja technik uczenia maszynowego w przewidywaniu powodzenia ekstubacji u pacjentów wentylowanych mechanicznie	166
Wiktoria Haberko, Nikodem Pietrzak, Przemysław Bugajski, Jakub Roman, Daniel Gondko	
Zastosowanie osocza bogatopłytkowego w ginekologii	189
Karolina Kruk, Wojciech Jaworski, Natalia Zawronek, Barbara Sławińska, Wiktoria Sokołowska, Maja Kruplewicz	
Bichektomia- przegląd literatury i aktualny stan wiedzy	203
Melania Olender, Wojciech Jaworski, Maja Kruplewicz, Barbara Sławińska	
Występowanie zaburzeń depresyjnych i lękowych w aspekcie chorób układu sercowo-naczyniowego. Wybrane zagadnienia	217
Anna Krakowczyk, Eliza Barczyk, Joanna Bączyk, Wojciech Dobczyński, Katarzyna Grudnik, Dariusz Kucias2	
Najlepsze zastosowania sztucznej inteligencji w radiologii	240
Natalia Denisiewicz, Michał Bielówka, Adam Mitrega, Mikołaj Magiera, Łukasz Czogalik, Patrycja Bąk	
Sztuczne łożysko - przyszłość w leczeniu wcześniaków?	254
Michalina Masternak, Agnieszka Nowotarska, Martyna Nowak, Agnieszka Sawina, Tomasz Furgoń, Tola Kotkiewicz, Weronika Starszak	
Zastosowanie symulatora VR Eyesi w szkoleniach operacji zaćmy	273
Paweł Łajczak, Natalia Hajok, Daniel Kietyłka, Witold Kimla, Weronika Starszak	

**Żyłki kończyn dolnych -
aktualnie stosowane metody terapii** 289

Natalia Hajok, Paweł Łajczak, Witold Kimla,
Daniel Kiełtyka, Paulina Księżopolska, Grażyna Waśka

Zastosowanie nanokryształów kwantowych w medycynie 305

Tomasz Furgoń, Tola Kotkiewicz, Julia Gawron,
Łukasz Grajcarek, Michalina Masternak, Agnieszka Sawina

PRZEDMOWA

Szanowni Czytelnicy,

Z przyjemnością przedstawiamy Państwu tę publikację, która stanowi przegląd najnowszych badań i osiągnięć naukowych w różnych dziedzinach medycyny. Ta kolekcja abstraktów została starannie wyselekcjonowana z różnych źródeł, aby zaprezentować Państwu aktualny stan wiedzy i najnowsze trendy w medycynie.

Od chwili, gdy człowiek odkrył, że zdrowie i dobre samopoczucie są jednymi z najważniejszych aspektów naszego życia, nauka medyczna stale poszukuje nowych sposobów poprawy naszego zdrowia i leczenia różnych chorób. W ostatnich latach, rozwój technologii i nowych odkryć przyspieszył tempo postępu w medycynie, otwierając nowe perspektywy i możliwości.

W tej publikacji skupiamy się na kilku fascynujących tematach, które są obecnie przedmiotem intensywnych badań. Zaczynamy od przeglądu literatury na temat bichektomii, zabiegu usunięcia tkanki tłuszczowej policzka, który ma na celu poprawę estetyki twarzy. Następnie przechodzimy do związków między zaburzeniami depresyjnymi i lękowymi a chorobami układu sercowo-naczyniowego, badając wpływ psychiki na nasze zdrowie fizyczne.

W kolejnym rozdziale omawiamy wykorzystanie sztucznej inteligencji w radiologii, co otwiera nowe perspektywy w diagnozowaniu i leczeniu różnych schorzeń. Następnie poruszamy kwestię zastosowania sztucznego łożyska w leczeniu wcześniaków, co może stanowić przełom w opiece nad najmłodszymi pacjentami.

Nie możemy pominąć najnowszych osiągnięć w leczeniu żyłaków kończyn dolnych, gdzie coraz bardziej pożądanymi metodami stają się techniki małoinwazyjne, minimalizujące czas rekonwalescencji i pozwalające na szybszy powrót do pełnej sprawności.

Na koniec, skupiamy się na zastosowaniu nanokryształów kwantowych w medycynie, które otwierają nowe możliwości w diagnostyce obrazowej, terapii nowotworów i celowanym podawaniu leków.

Mamy nadzieję, że niniejsza publikacja dostarczy Państwu wartościowych informacji i zachęci do dalszego zgłębiania tematów związanych z medycyną. Życzymy Państwu przyjemnej lektury i odkrywania fascynującego świata nauki medycznej.

Jakub Kufel
Piotr Lewandowski

Redaktorzy naukowci

PROGNOSTYKA PRZEBIEGU STWARDNIENIA ROZSIANEGO Z UŻYCIEM METOD UCZENIA MASZYNOWEGO

Przemysław Bugajski, Daniel Gondko,
Wiktoria Haberko, Nikodem Pietrzak, Jakub Roman

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrz, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis MS) jest stosunkowo częstym schorzeniem demielinizacyjnym o zmiennym przebiegu oraz wykazującym znaczne trudności diagnostyczne oraz prognostyczne. Choroba ta jest diagnozowana coraz częściej, a jej przebieg może być lepiej kontrolowany dzięki wczesnemu wdrożeniu adekwatnego leczenia. Ze względu na fundamentalne trudności, wynikające ze specyfiki choroby, intensywnie poszukiwane są nowe sposoby klasyfikacji pacjentów względem ich ryzyka do progresji. Dynamiczny rozwój poszczególnych dziedzin technologii, szczególnie technologii uczenia maszynowego (ang. machine learning ML), otwiera nowe możliwości w próbach rozwiązania tego problemu. Podstawową metodą diagnostyczną MS są badania obrazowe, z wyboru badanie rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging MRI), dlatego też na wykorzystaniu tych metod koncentrują się obecnie wysiłki badaczy. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie efektów wykorzystania ML w diagnostyce MS na podstawie dostępnych wyników badań MRI. Autorzy dokonali przeglądu literatury naukowej za pośrednictwem bazy PUBMED stosując słowa kluczowe *(i)* “multiple sclerosis prognostics machine learning”, *(ii)* “multiple sclerosis neuroimaging prognostics machine learning”, *(iii)* “multiple sclerosis MRI prognostics machine learning”. Zastosowano uproszczone wytyczne PRISMA dla przeglądów systematycznych. Do przeglądu włączono 9 publikacji. Badacze wskazują na możliwość praktycznego zastosowania metod ML w prognostyce i diagnostyce MS, argumentując to wysokimi wynikami przeprowadzonych przez ML analiz. Jednocześnie autorzy przedstawionych prac wskazują na potrzebny dalszy rozwój tych technik, które odpowiednio zaimplementowane, przetestowane oraz wystandaryzowane mogą znacząco poprawić kontrolę przebiegu MS, wpływając tym samym korzystnie na rokowanie choroby.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, uczenie maszynowe, badania obrazowe, prognostyka

Abstract: Multiple sclerosis (MS) is a relatively common demyelinating disease with a variable course and presenting significant diagnostic and prognostic difficulties. The disease is becoming more frequently diagnosed, and its course can be better controlled with early implementation of an adequate treatment. Due to the fundamental difficulties arising from the specificity of the disease, new ways of classifying patients in relation to their risk for disease progression are being intensively sought. The dynamic development of the various fields of technology, especially machine learning (ML), is offering better chances in tackling the issue. The primary diagnostic technique for MS is to carry out an imaging test, with magnetic resonance imaging (MRI) being the method of choice, so the efforts of researchers are currently focused on using these methods. The purpose of this paper is to present the effects of the use of ML in the diagnosis of MS applying available MRI findings. The authors reviewed the scientific literature through the PUBMED database using the keywords (i) "multiple sclerosis prognostics machine learning," (ii) "multiple sclerosis neuroimaging prognostics machine learning," (iii) "multiple sclerosis MRI prognostics machine learning." Simplified PRISMA guidelines for systematic reviews were applied. Nine publications were included in the review. The researchers point to the potential for practical application of ML methods in the prognosis and diagnosis of MS, supporting this with the high results of ML analyses. At the same time, the authors of the presented papers point to the necessary further development of these techniques, which, if properly implemented, tested and standardised, can significantly improve the monitoring of the MS course, thus favourably affecting the prognosis of patients.

Keywords: multiple sclerosis, machine learning, imaging studies, prognostics

1. Wstęp

Stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis MS) to przewlekła, autoimmunologiczna choroba ośrodkowego układu nerwowego (OUN) będąca jedną z najczęstszych przyczyn nieurazowej niepełnosprawności u osób w wieku 20 – 30 lat ^[1]. Pierwsze doniesienia epidemiologiczne o MS pochodzą z 1922 roku, kiedy to Bailey opisał fakt częstszego występowania patologii u skandynawskich żołnierzy. W 2017 roku liczbę osób zmagających się z MS w Polsce określono na od 40 000 do nawet 60 000. Rocznie przybywa 1,3 – 2,1 tysięcy nowych przypadków ^[2]. W 2018 roku szacowana liczba osób cierpiących na MS przekraczała 2,3 miliona przypadków ^[3]. Choroba ta dotyka także dzieci, jednakże w dużo mniejszym odsetku niż dorosłych. Określana jest wtedy jako dziecięce stwardnienie rozsiane (ang. pediatric-onset multiple sclerosis POMS) i przebiega inaczej niż u dorosłych - wpływa negatywnie na rozwój mózgowia rzutując na funkcje poznawcze osób poniżej 18 roku życia, natomiast słabiej wpływa na długoterminową akumulację niepełnosprawności ^[4]. Ze względu na nieprzewidywalny przebieg oraz nie do końca poznany patomechanizm schorzenie to jest wielkim wyzwaniem w terapii, ponieważ stosowane obecnie leczenie jest najskuteczniejsze przed pojawieniem się trwałego ubytku neuronalnego w obrębie OUN. Z pomocą mogą przyjść najnowsze

zdobycze techniki, m.in. te z dziedziny nauk informacyjnych, które znajdują w obecnych czasach coraz więcej wielodyscyplinarnych zastosowań.

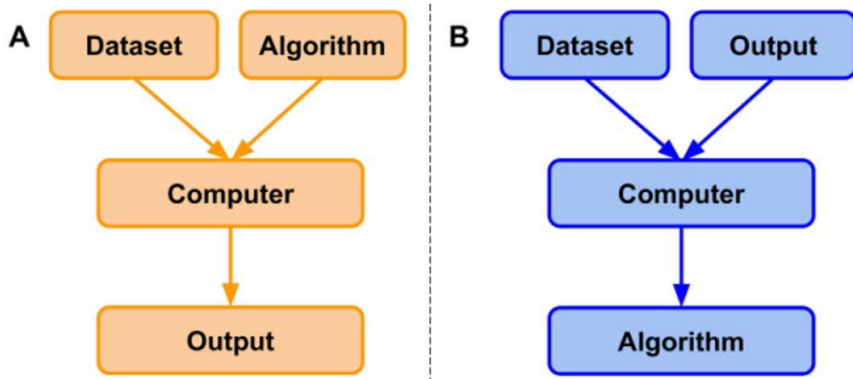
Na szczególną uwagę zasługuje gałąź zajmująca się sztuczną inteligencją (ang. artificial intelligence AI), której praktyczne wykorzystanie jest obecnie intensywnie badane przez liczne instytucje naukowe. Dogłębne zrozumienie działania AI oraz jej poddziedzin takich jak uczenie maszynowe (ang. machine learning ML) może umożliwić zastosowanie tych technologii w codziennej pracy specjalistów, ułatwiając stawianie trafnych diagnoz, stratyfikację ryzyka chorych lub wcześniejsze wykrywanie niektórych jednostek chorobowych. Uczenie maszynowe, jak i sztuczna inteligencja, powinno być i jest intensywnie monitorowaną oraz rozwijaną technologią, której limit zastosowań jest niemal niemożliwy do ustalenia.

2. Wprowadzenie do wybranych zagadnień sztucznej inteligencji

W ostatnich latach poczyniono wielkie postępy na polu sztucznej inteligencji, możliwe dzięki znacznemu zwiększeniu mocy obliczeniowych współczesnych komputerów. Postępująca cyfryzacja medycyny ułatwia dostęp do niezliczonych ilości danych, ułatwiając ich wykorzystanie w pracy badawczej lub klinicznej. Tworzone bazy informacyjne, są aktualizowane na bieżąco z wykorzystaniem złożonych systemów przetwarzających ^[5].

Termin uczenie maszynowe został spopularyzowany w latach pięćdziesiątych XX wieku przez pracownika IBM – Arthura Samuela i odnosi się do poddziedziny AI. AI z kolei to szeroka grupa technologii informacyjnych skupiona na jednym celu – stworzeniu systemu zdolnego do zautomatyzowanego podejmowania decyzji. Sam Arthur Samuel określał ML jako “nadanie komputerowi zdolności do samodzielnego uczenia się, bez programowania przez człowieka”. Podstawową różnicą między ML, a klasycznym programowaniem jest algorytm, a dokładniej jego pochodzenie (Rycina 1.). W klasycznym programowaniu, algorytm jest tworzony przez człowieka, aby np. rozwiązać złożone równanie matematyczne. Człowiek następnie może dowolnie zmieniać wartości liczbowe w tym określonym równaniu, a komputer zawsze wyliczy prawidłowy wynik. Jednakże w przypadku, kiedy ten sam algorytm miałby rozwiązać inne równanie, musiałby zostać wcześniej przeprogramowany i dostosowany do nowego zadania przez człowieka. W ML człowiek przekazuje maszynie dane oraz skojarzone z nimi wyniki. Komputer analizuje je i następnie tworzy algorytm opisujący zależności między danymi, a wynikami – ten proces nazywa się uczeniem. Następnie, po dostarczeniu nowych danych

maszyna wykorzysta go do ich analizy, a w razie potrzeby odpowiednio zmodyfikuje. Proces ten pozwala na ciągłą adaptację algorytmu bez udziału człowieka, zapewniając, w teorii, zwiększającą się precyzję wyników [5, 6, 7].



Rycina 1. Porównanie klasycznego programowania z ML [7]

W ML głównymi metodami uczenia się są: uczenie nadzorowane (ang. supervised learning), uczenie nienadzorowane (ang. unsupervised learning) oraz uczenie przez wzmacnianie, zwane także uczeniem posiłkowanym (ang. reinforcement learning). Uczenie nadzorowane jest wykorzystywane do opisywania zadań predykcyjnych. Jego celem jest klasyfikacja danych, ze względu na ustalone przez badacza cechy, do ustalonych wcześniej przez człowieka grup. Umożliwia to zbudowanie modelu prognozującego wyniki [5, 6, 7, 8].

Uczenie nienadzorowane wykorzystywane jest z kolei w wykrywaniu nowych, nieznanych wcześniej wzorców w całym zbiorze danych. Wzorce te następnie mogą podlegać dalszej analizie, z wykorzystaniem innych metod AI lub przy pomocy klasycznych metod statystycznych. Najczęściej wyniki pochodzące z uczenia nienadzorowanego są sprawdzane bezpośrednio przez badacza lub z użyciem technik uczenia nadzorowanego [5, 6, 7, 9].

Uczenie posiłkowane jest metodą najbliższą organicznemu procesowi nauki u człowieka. U swoich podstaw opiera się ona o mechanizm “nagrody” i “kary”. “Nagroda” wzmacnia dane zachowanie, podczas gdy “kara” je osłabia. W tym przypadku, maszynie przedstawiony jest ogólny cel np. przejście przez zaprojektowany, dwuwymiarowy, wirtualny tor przeszkód przy pomocy określonych ruchów (w przód, w tył, skok itp.). Początkowo

algorytm będzie wykonywał wiele przeróżnych prób, które nie przybliżą go nawet w najmniejszym stopniu do mety. Jednak w końcu wykona prawidłowy ruch, który powinien zostać “nagrodzony” np. poprzez wzmocnienie tego zachowania. Wraz z czasem, algorytm będzie się rozwijał i uczył, że ruch oddalający od mety nie zapewni mu osiągnięcia celu, a skok wykonany w odpowiednim miejscu, może go do tego celu przybliżyć. Uczenie przez wzmocnianie jest obecnie intensywnie badane przez liczne instytucje związane z naukami informacyjnymi, jednak jego zastosowanie w medycynie jest, spośród opisanych powyżej modeli najmniejsze [6, 7, 10].

ML jest już teraz wykorzystywane w medycynie m.in. w kardiologii, neurologii, anestezjologii czy radiologii. Automatyczna interpretacja EKG oparta jest o system uczenia nadzorowanego, gdzie algorytm klasyfikuje poszczególne zapisy do odgórnie ustalonych diagnoz. W badaniach naukowych wykorzystywane jest uczenie nienadzorowane, które znacząco ułatwia analizę wieloczynnikowych chorób, ujawniając nowe punkty uchwytu dla potencjalnych leków lub całe fenotypy nowych podjednostek badanej choroby. W neurologii ML jest wykorzystywany w badaniach dotyczących wykrywania napadów padaczkowych u noworodków lub diagnostyki padaczek z użyciem MRI. Badania obrazowe, w tym także MRI, są obecnie wykorzystywane w próbach dokładniejszej prognostyki przebiegu MS [11, 12, 13].

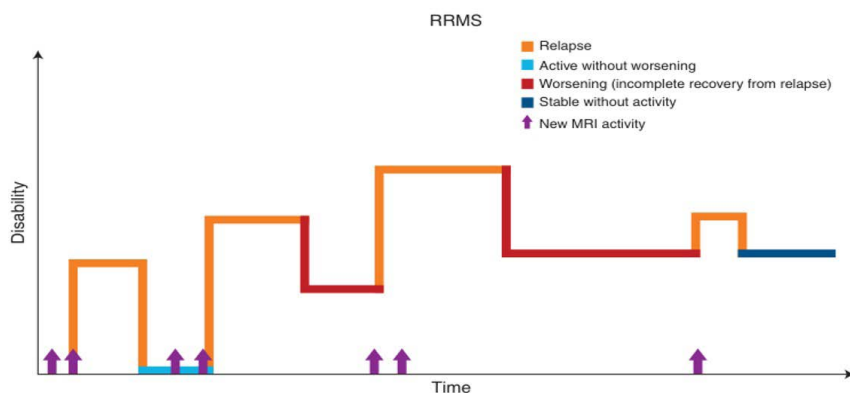
3. Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane to pierwotna choroba OUN o przewlekłym przebiegu oraz zmiennej, zależnej od czasu trwania choroby, manifestacji klinicznej. Długoterminowo choroba ta prowadzi do postępujących deficytów neurologicznych prowadzących do pogłębiającej się niepełnosprawności i śmierci. Choroba ta występuje najczęściej na terenie Ameryki Północnej (140 przypadków/100 000 osób) oraz Europy (108/100 000), najrzadziej w Afryce (2,1/100 000) oraz wschodniej Azji (2,2/100 000). Schorzenie to dotyka kobiety jak i mężczyzn z większą częstością występowania u kobiet (3,2:1 – 1,5:1) Obecnie MS diagnozowane jest coraz częściej w populacji ogólnej, natomiast jego przebieg jest stosunkowo łagodniejszy, co jest spowodowane powszechniejszym stosowaniem w terapii leków modyfikujących przebieg choroby [14, 15, 16].

4. Patofizjologia oraz postacie

U podłoża MS leży proces autoimmunologiczny prowadzący do zmian zapalno – demielinizacyjnych. Zmiany te występują najczęściej wielogniskowo w obrębie m.in. istoty białej okołokomorowej, ciała modzelowatego, mózdzku, pnia mózgu, rdzenia przedłużonego. Zlokalizowanie procesu zapalnego, następującej po nim demielinizacji prowadzącej końcowo do ubytku neuronów, rzutuje na objawy które mogą być bardzo zróżnicowane (od niedoczulicy i/lub parestezji do złożonych zaburzeń funkcji poznawczych) [14].

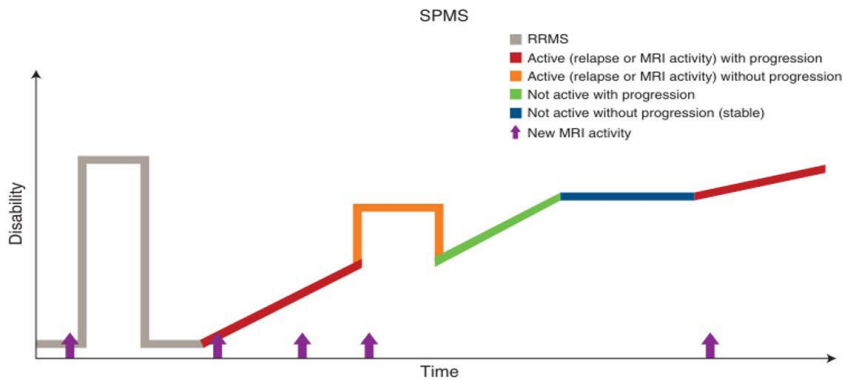
U większości chorych (80%) pierwszą oznaką schorzenia jest zespół izolowany klinicznie (ang. clinically isolated syndrome CIS) charakteryzujący się ostrym wystąpieniem objawów neurologicznych korespondujących z neuroanatomicznym zlokalizowaniem procesu patologicznego. CIS może ulec przekształceniu w postać rzutowo – remisyjną MS (ang. relapsing remitting multiple sclerosis RRMS). W ciągu 20 lat, u 21% pacjentów bez zmian w początkowym badaniu rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging MRI) lub u 82% pacjentów, u których w badaniu obrazowym wykryto jedną lub więcej, niemych klinicznie, zmian demielinizacyjnych w obrębie istoty białej, dojdzie do opisanej wyżej transformacji [14, 15, 16].



Rycina 2. Przebieg MS w postaci rzutowo – remisyjnej; Relapse – rzut; Active without worsening – aktywny, bez pogorszenia; Worsening (incomplete recovery from relapse – pogorszenie (niecałkowity powrót do zdrowia po rzucie); Stable without activity – stabilny, bez aktywności; New MRI activity – nowa zmiana w MRI [18]

RRMS (Rycina 2.) cechuje się pojawieniem się nowych objawów ogniskowych lub zaostrzeniem już występujących, które utrzymują się przez co najmniej dobę. Następnie dochodzi do wycofania się objawów (szczególnie

we wczesnych fazach choroby) lub znacznego ich osłabienia. Objawy mogą ulec wycofaniu w wyniku zastosowanej terapii, bądź też samoistnie. Obecnie uważa się, że za opisane wyżej postacie choroby odpowiedzialna jest w większym stopniu komponenta zapalna, związana z obecnością dużej ilości autoreaktywnych limfocytów T i B. Komórki te aktywowane są przez antygeny mielinowe, które migrują z OUN do obwodowych węzłów chłonnych. Po obwodowej aktywacji komórek immunologicznych migrują one przez barierę krew – mózg i ulegają klonalnej proliferacji oraz wydzielają liczne cytokiny prozapalne. W wyniku opisanych wyżej reakcji dochodzi do aktywacji mikrogleju, uszkodzeń mitochondrialnych, stresu oksydacyjnego, niedoborów energii oraz demielinizacji, co końcowo prowadzi do powstania charakterystycznych zmian w badaniu MRI [14, 15, 17].

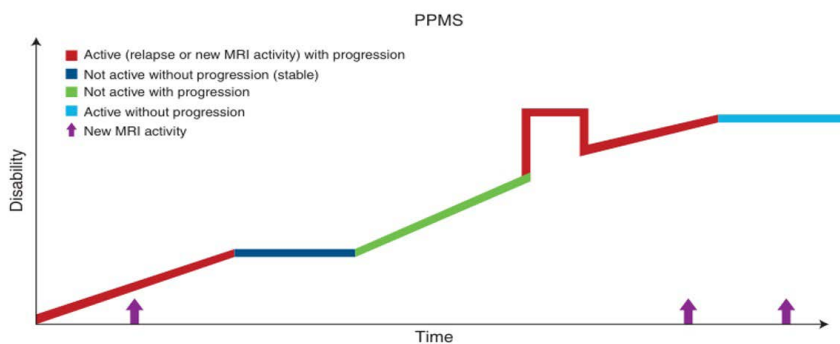


Rycina 3. Przebieg MS w postaci wtórnie postępującej; Active (relapse or MRI activity) with progression – Aktywny (rzut lub zmiana w MRI), z progresją; Active (relapse or MRI activity) without progression – aktywny (rzut lub zmiana w MRI), bez progresji; Not active with progression – nieaktywny, z progresją; Not active without progression (stable) - nieaktywny, bez progresji (stabilny); New MRI activity – nowa zmiana w MRI [18]

Stan 80% pacjentów z rozpoznaniem RRMS w ciągu 10 – 15 lat, w wyniku postępu schorzenia oraz kumulacji uszkodzeń w obrębie OUN, ulegnie pogorszeniu. Objawy będą wycofywać się znacznie słabiej, pojawią się trwałe deficyty neurologiczne, co oznaczać będzie, że MS uległo transformacji w postać wtórnie postępującą (Rycina 3.) (ang. secondary progressive multiple sclerosis SPMS). Symptomatologia oraz dynamika choroby ulegną znacznej zmianie – brak jest charakterystycznych dla RRMS rzutów choroby, obserwowalny jest natomiast postęp objawów deficytu neurologicznego w sposób ciągły, o zmiennym tempie, uwarunkowanym różnymi fazami tej postaci oraz

zmiennością osobniczą. Prawdopodobną oraz obecnie uznawaną przyczyną takiego przebiegu SPMS jest zmniejszenie komponenty zapalnej, a zwiększenie udziału procesów neurodegeneracyjnych, nagromadzenie permanentnych uszkodzeń aksonalnych oraz malejące czynniki kompensacyjne mózgowia wraz z niedoborem czynników neurotroficznych [14, 15, 18, 19].

U 10 – 20% chorych MS występuje w postaci pierwotnie postępującej (Rycina 4.) (ang. primary progressive multiple sclerosis PPMS), która charakteryzuje się brakiem okresu rzutowo – remisyjnego. Pierwsze symptomy choroby nie ulegają wycofaniu, występuje stała progresja choroby, objawiająca się postępującymi objawami deficytowymi. U chorych natomiast mogą występować okresy stabilne, podczas których nie dochodzi do ujawnienia się nowych deficytów, bądź pogłębienia obecnych [15, 18].



Rycina 4. Przebieg MS w postaci pierwotnie postępującej; Active (relapse or new MRI activity) with progression – aktywny (rzut lub nowa zmiana w MRI), z progresją; Not active without progression (stable) - nieaktywny, bez progresji (stabilny); Not active with progression – nieaktywny, z progresją; Active without progression – aktywny, bez progresji; New MRI activity – nowa zmiana w MRI [18]

Wraz z postępem zrozumienia podstaw patofizjologicznych odpowiedzialnych za patogenezę MS, jego naturalnego przebiegu u chorych oraz rosnącego udziału MRI w diagnostyce, w 2013 r. zaproponowano wprowadzenie modyfikatorów aktywności oraz progresji schorzenia (ang. modifiers of activity and progression). Modyfikator aktywności stosowany jest do opisywania pacjentów z postacią RRMS, SPMS oraz PPMS. Jako aktywność definiuje się obecność klinicznie jawnego rzutu choroby lub pojawienia się nowych zmian w badaniu MRI (w badaniu T2 obecność wzmacniających się po podaniu gadolinium nowych ubytków w istocie białej lub zwiększenie wymiarów obecnych). Stosowanie corocznych badań kontrolnych u pacjentów

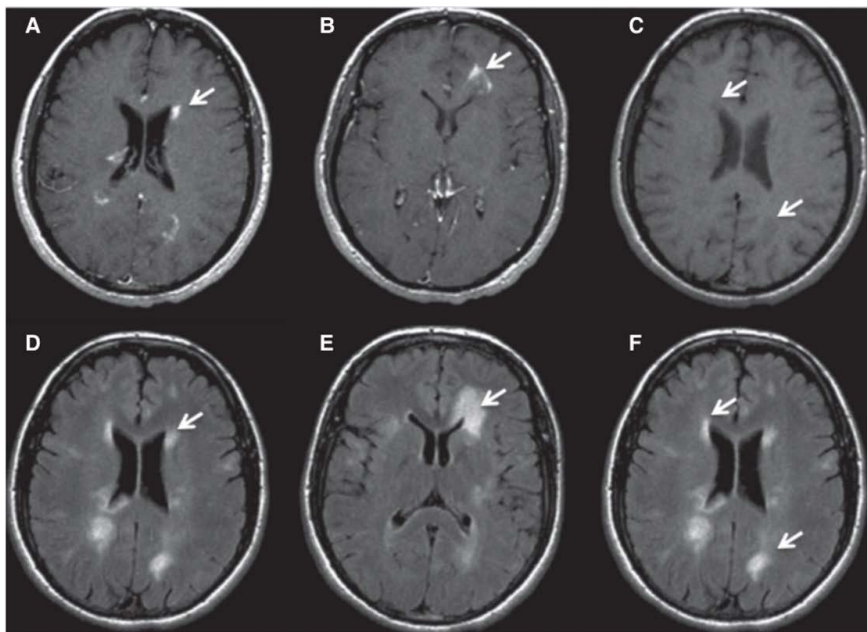
z RRMS jest zdecydowanie zalecane, u chorych z SPMS oraz PPMS, jednakże nie udało się ustalić optymalnego okresu wykonywania badań kontrolnych. Ze względu na niską korelację pomiędzy zmianami w mózgowiu, a rdzeniu kręgowym obecnie nie zaleca się wykonywania kontrolnych badań MRI rdzenia kręgowego, do momentu wystąpienia u chorego objawów rdzeniowych. Korzystając z modyfikatora aktywności można opisać przykładowego pacjenta z RRMS jako RRMS – aktywnego lub RRMS - nieaktywnego. Jako progresję w MS określa się postępowanie deficytów neurologicznych, pogłębiających niepełnosprawność pacjenta. Modyfikator progresji stosuje się do pacjentów cierpiących na SPMS oraz PPMS. Ze względu na brak obiektywnych badań obrazowych lub biochemicznych korespondujących ze stopniem deficytu progresję ocenia się jedynie na podstawie oceny klinicznej pacjenta. Przykładowo pacjenta z PPMS można opisać jako PPMS – aktywny i w progresji, PPMS – aktywny, bez progresji, PPMS – nieaktywny, w progresji, PPMS – nieaktywny i bez progresji ^[18].

5. Diagnostyka

W diagnostyce MS główną rolę odgrywa badanie MRI, będące podstawową i najczęściej wykorzystywaną metodą diagnostyczną, w oparciu o którą, po uwzględnieniu klinicznych wykładników choroby, utworzono w 2001 roku kryteria rozpoznania zwane kryteriami McDonalda. Zostały one zmodyfikowane w 2005, 2010 oraz 2017 roku i w dalszym ciągu są stosowane. W kryteriach tych wyróżnić można 5 kluczowych zasad, na których opiera się diagnozę: *(i)* obecność objawu typowego dla MS – np. zapalenie nerwu wzrokowego, *(ii)* obiektywny dowód procesu toczącego się w OUN – charakterystyczne zmiany w badaniu MRI (Rycina 5.), *(iii)* rozsianie w przestrzeni – zmiany dotyczą wielu regionów mózgowia, *(iv)* rozsianie w czasie – występowanie w badaniu MRI zarówno zmian ostrych (wzmacniających się po kontraście), jak i zmian przewlekłych (nie wzmacniających się po kontraście) lub występowanie kilku klinicznie jawnych epizodów demielinizacji, *(v)* brak innego wytłumaczenia dla stanu klinicznego oraz istniejących zmian w badaniach obrazowych ^[20].

U pewnej grupy pacjentów, podczas wykonywania niezwiązanych z diagnostyką MS badań MRI głowy, obserwowane są zmiany wyraźnie sugerujące proces demielinizacji w OUN. W przypadku, kiedy taki pacjent nie prezentuje objawów neurologicznych oraz żadnych innych przesłanek sugerujących rozwój MS, zostaje on zakwalifikowany do grupy osób z izolowanym

zespołem radiologicznym (ang. radiologically isolated syndrome RIS). Nawet u 34% pacjentów z RIS, w przeciągu 5 lat, wykształci się CIS lub klinicznie jawne MS (ang. clinically definitive multiple sclerosis), a u 9,6% z tych pacjentów wystąpi niekorzystna rokowniczo postać PPMS ^[18].



Rycina 5. Badanie MR w diagnostyce MS; A – obraz T1 zależny, strzałką zaznaczono obszar wzmocnienia po podaniu kontrastu korespondujący z hiperintensywną zmianą zaznaczoną strzałką w badaniu FLAIR (D); B – obraz T1 zależny, strzałką oznaczono obszar wzmocnienia po podaniu kontrastu heterogennej/atypowej zmiany korespondującej z dużą hiperintensywną zmianą zaznaczoną strzałką w badaniu FLAIR (E); C – obraz T1 zależny, bez podania kontrastu, strzałkami zaznaczono obszary hipointensywnych zmian, które korespondują z hiperintensywnymi zmianami zaznaczonymi strzałkami w badaniu FLAIR (F); D, E, F – badania FLAIR ^[21]

W diagnostyce pomocniczej można wykorzystać badanie płynu mózgowo - rdzeniowego (PMR), jednak u większości chorych nie występują w nim żadne odchylenia od normy. W niektórych przypadkach w PMR mogą być obecne prążki oligoklonalne oraz podwyższone miana przeciwciał. Oba te zjawiska oznaczają aktywny proces syntezy immunoglobulin w obrębie OUN i mogą być pomocne w diagnostyce MS o atypowym przebiegu lub na wczesnym etapie zaawansowania choroby. Te biochemiczne markery obecne w PMR nie są jednak specyficzne dla MS, a ich brak nie wyklucza choroby ^[20].

W diagnostyce MS wykorzystuje się badanie MRI T1 zależne z zastosowaniem środka kontrastującego oraz T2 zależne. Obraz T1 zależny jest szczególnie przydatny przy odróżnianiu istoty białej i szarej, T2 – przy poszukiwaniu aktywnych procesów zapalnych, które widoczne są jako jasne ogniska. Dodatkowo obraz T2 zależny umożliwia dokładną ocenę zmian okołokomorowych oraz przykomorowych, często występujących w MS, za pośrednictwem opcji FLAIR, która wygasa sygnał wody wchodzącej w skład PMR [21].

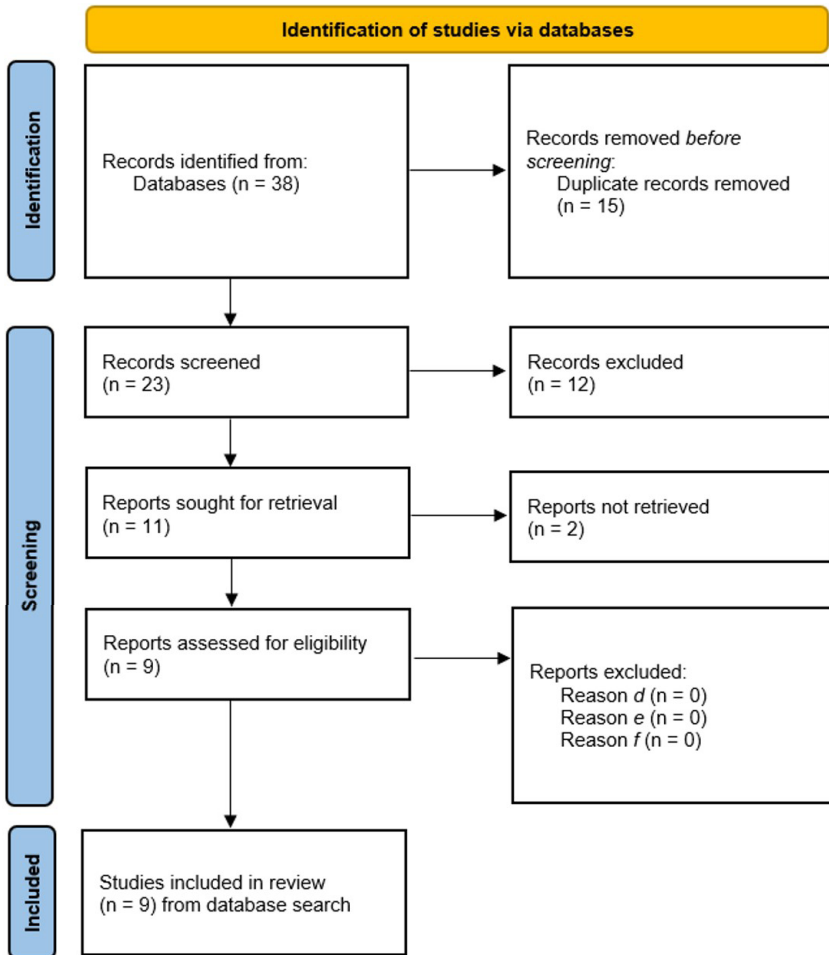
6. Predykcja

MS jest chorobą wykazującą znaczne trudności w predykcji jej przebiegu na poziomie indywidualnym. W długoterminowym rokowaniu niezmiernie ważne jest określenie ryzyka transformacji do SPMS u pacjentów ze zdiagnozowanym RRMS. Niestety, pomimo obiecujących postępów na tle zrozumienia patogenety, wpływu poszczególnych czynników zewnętrznych na przebieg tego schorzenia oraz ciągłego usprawniania procesu diagnostyki taka możliwość pozostaje poza zasięgiem dzisiejszej neurologii oraz medycyny.

Badanie MRI spełnia swoją rolę jako badanie diagnostyczne, aczkolwiek jego przydatność w przewidywaniu przebiegu choroby u poszczególnych pacjentów jest bardzo ograniczona. Z tego powodu prowadzone są intensywne próby stworzenia systemu klasyfikacji pacjentów z RRMS wedle ryzyka ich progresji do SPMS. Stworzenie takiego systemu umożliwiłoby wcześniejsze zastosowanie efektywnej terapii MS celem maksymalnego spowolnienia progresji choroby u osób z niekorzystnym rokowaniem, predysponowanych do agresywnego przebiegu, przed pojawieniem się nieodwracalnych deficytów neurologicznych, tak bardzo wpływających na jakość życia. System ten, niósłby też potencjalne korzyści dla chorych z korzystniejszym rokowaniem, nie zagrożonych wysokim ryzykiem progresji do postaci SPMS, gdyż terapia tej grupy mogłaby być dopasowana do ich obecnego stanu, dynamiki przebiegu ich schorzenia, ograniczając tym samym działania niepożądane leków stosowanych w terapii. Stworzenie takiej klasyfikacji miałoby także pozytywny wpływ na potencjalne badania kliniczne, ponieważ umożliwiłaby ona dokładniejszą selekcję chorych do badań w oparciu o stopień zaawansowania ich choroby.

Biorąc pod uwagę możliwości dzisiejszej AI, a w szczególności ML, związane są wielkie nadzieje z jej wykorzystaniem w opisanym powyżej celu. W obecnych czasach badania obrazowe dostępne są domyślnie w wersji cyfrowej, a radiologia jest jedną z najprężniej rozwijających się dziedzin medycyny, wykorzystującą wspomniane technologie.

7. Materiał źródłowy i metodologia



Rycina 6. PRISMA 2020 *flow diagram*

Dnia 11/3/2023 autorzy dokonali przeglądu literatury naukowej za pośrednictwem bazy PUBMED stosując słowa kluczowe (i) “multiple sclerosis prognostics machine learning”, (ii) “multiple sclerosis neuroimaging prognostics machine learning”, (iii) “multiple sclerosis MRI prognostics machine learning”. Zastosowano uproszczone wytyczne PRISMA dla przeglądów systematycznych (Rycina 6.). Znalaziono 23 publikacje powiązane z (i), 5 z (ii) oraz 10 z (iii). Z przeglądu usunięto duplikaty (15 sztuk). Zastosowano następujące kryteria włączające: a. prace na temat zastosowania metod uczenia maszynowego w prognosyce przebiegu stwardnienia rozsianego

na podstawie badań obrazowych, *b.* prace oryginalne, prace przeglądowe, przypadki kliniczne, *c.* publikacje w języku polskim lub angielskim oraz kryteria wyłączające: *d.* prace starsze niż 20 lat, *e.* badania opracowane na modelach zwierzęcych, *f.* doniesienia konferencyjne, listy do redakcji czasopism. Dwóch autorów dokonało niezależnego przeglądu wyłonionych w pierwszym etapie tytułów i abstraktów publikacji ($n=23$). Do dalszego przeglądu włączono 9 prac w języku polskim lub angielskim spełniających kryteria.

Poza przeglądem, w rozdziale autorzy uwzględnili dodatkowe referencje ($n=21$), celem zapewnienia niezbędnych podstaw merytorycznych dla poruszonego zagadnienia.

8. Wyniki przeglądu

W poniższej tabeli (Tabela 1.) zawarto wyniki przeglądu publikacji dla użytych przez autorów słów kluczowych.

W publikacji z 2022 roku Pontillo G *et al.* zaproponowali użycie algorytmu SuStaIn do stratyfikacji pacjentów cierpiących na MS bazując na uzyskanych z badania MRI cechach wolumetrycznych mózgowia. Na podstawie zapewnionych danych algorytm przyporządkował badanych do dwóch grup: deep grey matter (DMG) – first oraz cortex – first, w zależności od wzorca atrofi neuronalnej. Zebrane dane poddano analizie regresyjnej, która wykazała: *(i)* stałość przyporządkowania do grup w czasie (współczynnik α Krippendorfa = 0.806), *(ii)* występowanie corocznego postępu choroby u pacjentów zaklasyfikowanych do jednej z grup ($b = 0.20$, $p < 0.001$), *(iii)* przyporządkowanie pacjenta do bardziej zaawansowanego stadium choroby przez algorytm korelowało z postępującą w czasie niepełnosprawnością, upośledzeniem funkcji poznawczych czy też ryzykiem progresji do postaci wtórnie postępującej ($p \leq 0.030$). Badania autorów wskazują na możliwą implementację technik ML w prognosyce oraz diagnostyce MS, które gwarantują rzetelne oraz przydatne informacje o stanie pacjenta ^[22].

Brummer T *et al.* w swoich badaniach wykorzystują technikę regresji wektorów wspierających (ang. support vector regression SVR) w celu usprawnienia procesu wykrywania wczesnych zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu MS. Za pomocą badania MRI dostarczono niezbędnych danych do analizy przez algorytm – objętości zmian (ang. lesion volume LV) oraz objętości istoty szarej (ang. grey matter volume GMV). Badacze dodatkowo uwzględnili w swojej procedurze oznaczenia stężeń lekkiego łańcucha neurofilamentu w surowicy krwi. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej,

Przegląd technik ML w prognosyce MS							
Autorzy	Rok	Próba	Rodzaj badania	Rodzaj metody ML	Cel badania	Wyniki	Uwagi
Pontillo G et al	2022	653 osoby, 1357 pomiarów	MRI	algorytm SuStaIn	Stratyfikacja pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z wykorzystaniem metod ML;	Spójność przyporządkowania do grupy: $\alpha = 0.806$ $CI = 0.752, 0.821$ Wartości predycyjne algorytmu: $p < 0.001$	Dokonano podziału badanych pacjentów na dwie grupy: DGM-first oraz cortex-first w stosunku do których odniesiono wyniki badania;
Brunner T et al	2022	152 osoby	MRI	SVR	Usprawnienie predykcji wczesnego rozwoju zaburzenia funkcji poznawczych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z użyciem technik ML;	Dla LV: $B = -0.695$ $SE = 0.142$ $p < 0.001$ $95\% CI = -0.676, -0.414$ ACC po walidacji = 68.9 % Dla GMV: $B = 7.759$ $SE = 3.222$ $p = 0.017$ $95\% CI = 1.389, 14.128$ ACC po walidacji = 70.9 % Dla LV + GMV: ACC po walidacji = 72.6 %	Najlepsze efekty uzyskiwano przy skojarzeniu danych pochodzących z badań MRI z danymi pochodzącymi z oznaczenia stężenia lekkiego łańcucha neurofilamentu w surowicy krwi – ACC po walidacji = 90.8 %; badania wymagają ponownej analizy po przeprowadzeniu ich na większej grupie badanych;
Montolio A et al	2022	102 osoby	OCT	MLR; SVM; DT; k-NN; NB; EC; LSTM	Porównanie przydatności wybranych przez autorów metod ML w diagnostyce oraz przewidywaniu przebiegu stwardnienia rozsianego;	Dla DT w prognosyce: $ACC = 91.3\%$ $SEN = 90.0\%$ $SP = 92.5\%$ $AUC = 0.913$	W prognosyce przebiegu MS najlepsze efekty uzyskano przy użyciu techniki DT, w diagnostyce MS – przy użyciu techniki k-NN; badania wymagają ponownej analizy po przeprowadzeniu ich na większej grupie badanych;
Pisani AI et al	2021	262 osoby	MRI	RSF	Stworzenie nowej skali do oceny ryzyka progresji chorych z RRMS do SPMS w oparciu o techniki ML;	Dla opracowanej skali SP-RiSc: $ACC = 88.0\%$ $CI = 0.750, 0.960$ $SEN = 92.0\%$ $CI = 0.700, 1.000$ $SP = 87.0\%$ $CI = 0.700, 0.960$	Na podstawie uzyskanych wyników autorzy opracowali skalę SP-RiSc służącą do przewidywania ryzyka progresji choroby z postaci RRMS do SPMS; badania wymagają ponownej analizy po przeprowadzeniu ich na większej grupie badanych;
Saccà V et al	2018	37 osób	fMRI	RF; SVM; NB; k-NN; ANN	Porównanie wybranych metod ML w ich wykorzystaniu do wczesnego rozpoznania MS u chorych;	Dla RF i SVM: $ACC = 85.7\%$ $SEN = 100\%$ $SP = 66.7\%$ Dla NB, k-NN i ANN: $ACC = 71.42\%$ $SEN = 50.0\%$ $SP = 100.0\%$	Autorzy zawężili dobór badanych cech do obszaru sieci czuciowo – motorycznej mózgu (ang. sensori – motor network) w celu poprawienia wyników; badania wymagają ponownej analizy po przeprowadzeniu ich na większej grupie badanych;
Salem M et al	2017	60 osób	MRI	LR	Wykorzystanie ML w wykrywaniu nowych zmian patologicznych w badaniach T2 zależnych MRI u pacjentów z MS	$SEN = 74.30\% \pm 28.70$ $FPF = 11.86\% \pm 18.40$ $p \leq 0.050$	Badania wymagają ponownej analizy po przeprowadzeniu ich na większej grupie badanych;
Słownik							
Rodzaj badania: MRI – rezonans magnetyczny; fMRI – funkcjonalne obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego; OCT – optyczna koherentna tomografia komputerowa; Rodzaj metody ML: patrz podrozdz. 4; Wyniki: α – współczynnik α Krippendorfa; ACC – trafność (ang. accuracy); AUC – parametr pola powierzchni pod krzywą; B – współczynnik regresji; CI – przedział ufności; FPF – odsetek wyników fałszywie dodatnich (ang. false positive fraction); GMV – objętość istoty szarej; LV – objętość zmian; p – prawdopodobieństwo testowe; SE – błąd standardowy; SEN – czułość (ang. sensitivity); SP – swoistość (ang. specificity); Uwagi: DGM – deep gray matter							

na podstawie, której można wysunąć następujące wnioski: (i) dane pochodzące tylko z badania MRI są obecnie niewystarczające do trafnego przewidywania możliwości pojawienia się wczesnych dysfunkcji poznawczych, (ii) połączenie danych pochodzących z badania MRI z danymi dotyczącymi stężenia lekkiego łańcucha neurofilamentu w surowicy krwi skutkuje otrzymaniem wyników o wysokim współczynniku trafności – ACC = 90.2%. Ze względu na stosunkowo niską liczebność uczestników potrzebne są dodatkowe badania, uwzględniające większą liczbą badanych, gdyż obecne wyniki wskazują na możliwość stworzenia systemu wykorzystującego różnorodne markery choroby (w tym zmiany chorobowe wykrywane w badaniu MRI) i pozwalającego na wczesne wykrycie ryzyka rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych [23].

Głównym celem pracy Montolio A *et al.* było porównanie wybranych metod ML w diagnostyce oraz prognostyce przebiegu MS. Jako źródło danych zastosowane zostały wyniki optycznej koherentnej tomografii komputerowej (ang. optical coherent tomography OCT), ze względu na występujące w przebiegu MS zmiany dotyczące siatkówki. W swoich badaniach, wydanych w 2022 roku, autorzy wykorzystali metody wielokrotnej regresji liniowej (ang. multiple linear regression MLR), maszyny wektorów wspierających (ang. support vector machine SVM), *k*-nearest neighbour (k-NN), drzewa decyzyjnego (ang. decision tree DT), *naïve bayes* (NB), *ensemble classifier* (EC), *long short-term memory recurrent neural network* (LSTM RNN). Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, która ujawniła, że algorytm DT uzyskiwał wysokie wyniki trafności (ACC = 91.3%) przewidywania pogorszenia stanu pacjenta z MS w ciągu 8 lat od wyjściowego badania. Autorzy wykazali także, że ML, a konkretniej k-NN, osiągnęło wysoką trafność w diagnozowaniu MS na podstawie OCT (ACC = 95.8%). Efekty pracy autorów są obiecujące, wskazują na możliwą nową ścieżkę wczesnego diagnozowania oraz prognozowania przebiegu MS, konieczna jest jednak ich ponowna ocena na większej kohorcie [24].

Autorzy opublikowanej w 2021 roku pracy podjęli się próby stworzenia skali określającej ryzyko przekształcenia RRMS do SPMS. Pisani AI *et al.* w swoich badaniach wykorzystali metodę *random forrest survival* (RSF), której zapewnili dane pochodzące z badań MRI pacjentów z rozpoznanym RRMS. Uzyskane wyniki poddano walidacji krzyżowej, a następnie wnikliwej analizie statystycznej. Opracowana przez badaczy skala ryzyka – SP-RiSc (ang. secondary progressive risk score) wykazała się zadowalającą trafnością (ACC = 88.0%), czułością (SEN = 92.0%) oraz swoistością (SP = 87.0%).

Możliwe zastosowanie kliniczne ich pracy wydaje się osiągalne już teraz, jednakże ponowne ocenienie czułości i swoistości skali SP-RiSc jest konieczne po przeprowadzeniu kolejnych badań na większej grupie badawczej. Dodatkowo, autorzy w swoich badaniach opierali się wyłącznie o kliniczną definicję postaci SPMS, która charakteryzuje się pewnego stopnia subiektywizmem [25].

Saccà V *et al.* w swoim artykule porównali wybrane przez nich techniki ML biorąc pod uwagę ich przydatność we wczesnej diagnostyce MS. Opublikowana w 2018 roku publikacja uwzględniała wykorzystanie metod – RF, SVM, NB, k-NN oraz sztucznej sieci neuronalnej (ang. artificial neural network ANN). Badanie zostało przeprowadzone na małej liczbie uczestników (n=37), konieczna jest ponowna ewaluacja wyników, po przeprowadzeniu badania na dużej kohorcie. Przy zastosowaniu modelu opierającego się na analizie pięciu, wybranych przez autorów, cech badania fMRI żaden z testowanych algorytmów nie przekroczył progu 70.0% trafności. Autorzy zdecydowali się na wyselekcjonowanie najważniejszego czynnika decyzyjnego, obliczając wagę poszczególnych cech, które były poddawane analizie AI. Czynnikiem tym okazała się sieć czuciowo – motoryczna (ang. sensori – motor network). Po przeprogramowaniu algorytmów osiągnęły one znacznie lepsze wyniki, z trafnością równą 85.7% w przypadku najlepiej ocenianych technik – RF i SVM. Niewątpliwie opracowanie technologii umożliwiającej wczesne wykrycie zmian chorobowych w MS poprawiłoby rokowania wielu pacjentów i umożliwiło dokładniejsze przewidywanie jej przebiegu na poziomie indywidualnym [26].

W 2017 roku ukazała się praca autorstwa Salem M *et al.* w której zaproponowane zostało wykorzystanie techniki uczenia nadzorowanego z użyciem metody *logistic regression* (LR) w wykrywaniu nowych zmian obrazowanych w badaniu MRI T2 zależnym. Zadowolające wyniki czułości (SEN = 74.30%) potwierdzają możliwość wykorzystania ML w wykrywaniu nowych zmian charakterystycznych dla MS, aczkolwiek mała liczba uczestników znacznie ogranicza możliwości analizy. Konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych analiz wyników po przeprowadzeniu testów z wykorzystaniem liczniejszej grupy badanej. Efekty pracy autorów wskazują jednak, na możliwą implementację metod ML w codziennej pracy klinicystów oraz ich wykorzystanie do dokładniejszej kontroli przebiegu schorzenia, szczególnie u pacjentów z postacią RRMS, zagrożonych transformacją do postaci SPMS [27].

Poniższe prace, ze względu na swój charakter lub nie wystarczającą ilość danych na temat zastosowanych algorytmów oraz szczegółowych danych statystycznych, nie zostały uwzględnione w tabeli (Tabela 1.).

La Rosa F *et al.* w swojej pracy przeglądowej, opublikowanej w 2022 roku, przedstawili przegląd technik ML wykorzystywanych w analizie obrazu MRI pacjentów z MS. W zawartych przez nich badaniach skupiono się na analizie rzadziej używanych, ale za to potencjalnie silniej skorelowanych z prognozą przebiegu SM, zmianach obrazowych takich jak m.in. objaw z żyły centralnej (ang. central vein sign CVS) oraz zmiany korowe (ang. cortex lesion CL). W wielu przedstawionych badaniach występowało znaczne skrócenie czasu potrzebnego do analizy zmian przez ML, w stosunku do czasu potrzebnego człowiekowi. Prowadzić to może do wystandardyzowania nowych, czulszych lub lepiej określających dynamikę MS metod diagnostyki kontrolnej, które obecnie są zbyt czasochłonne, aby mogły być wykorzystywane w codziennej praktyce klinicznej [28].

W 2021 roku ukazała się praca przeglądowa autorstwa Seccia R *et al.* w której skupiono się na możliwym zastosowaniu algorytmów ML w celach predykcji przebiegu MS. Większość z ukazanych w przeglądzie metod uzyskiwała czułość wyższą niż 70.0%, bazując na danych pochodzących głównie z badań MRI. Najczęściej wykorzystywanymi metodami były LR, SVM, drzewa decyzyjne (ang. decision trees DT), RF, z kolei wykorzystanie modeli bardziej zaawansowanych i wymagających większych zasobów, jak chociażby modele związane z siecią neuronalną (ang. neural network NN) prowadziło do uzyskania lepszych rezultatów. Potwierdza to fakt, że obecnie medycyna, jak i wszystkie inne dziedziny starające się wykorzystać ML do swoich celów, są zależne od ograniczeń technologicznych [29].

Wysokie zainteresowanie tematyką ML oraz jego potencjalnego wykorzystania w medycynie potwierdza artykuł Lassau N *et al.* w którym opisano drugą edycję wyzwania polegającego na analizie danych pochodzących z tomografii komputerowej oraz MRI przez AI. Jako jedną z konkurencji było zbudowanie modelu analizatora danych obrazowych u pacjentów z MS. W wyzwaniu wzięło udział 20 drużyn, liczących sumarycznie 143 uczestników. Zwycięski algorytm analizujący dane pacjentów z MS osiągnął wartość błędu średniokwadratowego równą 3.04 [30].

9. Podsumowanie

Sztuczna inteligencja, a w szczególności uczenie maszynowe, wprowadzają nowe możliwości do wielu aspektów medycyny. Prawidłowe ich wykorzystanie może znacznie przyspieszyć diagnostykę oraz zindywidualizować prognozykę przebiegu wielu chorób, w tym stwardnienia rozsianego. Możliwości

analizowane opisanych w tej pracy metod są uzależnione od wydajności dzisiejszych komputerów, dalszy rozwój technologii powinien więc je zwiększać. Na obecnym etapie zapewniają one zdolność przyswajania i analizowania dużych ilości informacji, w stosunkowo krótkim czasie. Są także zdolne trafnie wykrywać delikatne różnice i prawidłowo przyporządkowywać je do zbiorów określonych przez nadzorujących je badaczy.

Zapotrzebowanie na tego typu techniki jest w neurologii szczególnie duże, ze względu na fakt, iż wiele jednostek chorobowych, właściwych dla tej specjalizacji, jest problematycznych w rozpoznaniu i leczeniu. Stwardnienie rozsiane nie jest pod tym względem wyjątkiem. Wykorzystanie metod uczenia maszynowego oraz jego poddziedzin może pomóc specjalistom we wcześniejszym wykrywaniu, a także dokładniejszym prognozowaniu przebiegu schorzenia, co skutkować będzie głębszą indywidualizacją terapii chorych. Inteligentne algorytmy można także skutecznie wykorzystać w pracach badawczych, zapewniając pewnego stopnia automatyzację przyspieszającą ich przebieg.

Dalszy rozwój opisanych w tej pracy technik należy prowadzić w sposób rozważny i ostrożny, mając na uwadze ich obecne ograniczenia. Podstawowym warunkiem zapewnienia wysokiej miarodajności modeli opracowanych z użyciem uczenia maszynowego, jest zapewnienie dużej ilości danych o wysokiej jakości. Algorytmy te posiadają swoje wady m.in. wymagają bardzo dużych ilości informacji w celu zapewnienia maksymalnie wysokiej trafności wyników, a sam proces uczenia się algorytmu potrafi być wysoce czasochłonny.

Przedstawione przez autorów prace dotyczące zastosowania sztucznej inteligencji w prognozowaniu przebiegu stwardnienia rozsianego, wskazują na możliwe wykorzystanie ich w praktyce klinicznej, które niosłoby liczne korzyści dla specjalistów jak i samych pacjentów. Wspomniane wcześniej skrócenie czasu diagnostyki oraz personalizowanie terapii są najprawdopodobniej jednymi z wielu możliwych korzyści.

Referencje

- [1] Papiri G, D'Andreamatteo G, Cacchiò G, et al. Multiple Sclerosis: Inflammatory and Neuroglial Aspects. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(2):1443-1470. doi:10.3390/cimb45020094
- [2] Kamińska J, Koper OM, Piechal K, Kemonia H. Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential. *Postepy Hig Med Dosw.* 2017;71(1):0-0. doi:10.5604/01.3001.0010.3836

- [3] Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2018;391(10130):1622-1636. doi:10.1016/S0140-6736(18)30481-1
- [4] Jakimovski D, Awan S, Eckert SP, Farooq O, Weinstock-Guttman B. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *CNS Drugs*. 2022;36(1):45-59. doi:10.1007/s40263-021-00887-w
- [5] Handelman GS, Kok HK, Chandra R V., Razavi AH, Lee MJ, Asadi H. eDoctor: machine learning and the future of medicine. *J Intern Med*. 2018;284(6):603-619. doi:10.1111/joim.12822
- [6] MacEachern SJ, Forkert ND. Machine learning for precision medicine. *Genome*. 2021;64(4):416-425. doi:10.1139/gen-2020-0131
- [7] Choi RY, Coyner AS, Kalpathy-Cramer J, Chiang MF, Campbell JP. Introduction to Machine Learning, Neural Networks, and Deep Learning. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(2):14. doi:10.1167/tvst.9.2.14
- [8] Jiang T, Gradus JL, Rosellini AJ. Supervised Machine Learning: A Brief Primer. *Behav Ther*. 2020;51(5):675-687. doi:10.1016/j.beth.2020.05.002
- [9] Gentleman R, Carey VJ. Unsupervised Machine Learning. In: *Bioconductor Case Studies*. Springer New York; 2008:137-157. doi:10.1007/978-0-387-77240-0_10
- [10] Arulkumaran K, Deisenroth MP, Brundage M, Bharath AA. Deep Reinforcement Learning: A Brief Survey. *IEEE Signal Process Mag*. 2017;34(6):26-38. doi:10.1109/MSP.2017.2743240
- [11] Deo RC. Machine Learning in Medicine. *Circulation*. 2015;132(20):1920-1930. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593
- [12] Abbasi B, Goldenholz DM. Machine learning applications in epilepsy. *Epilepsia*. 2019;60(10):2037-2047. doi:10.1111/epi.16333
- [13] Connor CW. Artificial Intelligence and Machine Learning in Anesthesiology. *Anesthesiology*. 2019;131(6):1346-1359. doi:10.1097/ALN.0000000000002694

- [14] Bilińska M, Pokryszko-Dragan A. Stwardnienie rozsiane i inne choroby demielinizacyjne. In: Kompendium Neurologii Pod Redakcją Ryszarda Podemskiego. IV. Via Medica; 2019:314-329.
- [15] Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clinical Medicine*. 2017;17(6):530-536. doi:10.7861/clinmedicine.17-6-530
- [16] Koch-Henriksen N, Magyari M. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(11):676-688. doi:10.1038/s41582-021-00556-y
- [17] Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview. *Brain Pathology*. 2007;17(2):210-218. doi:10.1111/j.1750-3639.2007.00064.x
- [18] Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(9):a028928. doi:10.1101/cshperspect.a028928
- [19] Cree BAC, Arnold DL, Chataway J, et al. Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021;97(8):378-388. doi:10.1212/WNL.0000000000012323
- [20] Travers BS, Tsang BKT, Barton JL. Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. *Aust J Gen Pract*. 2022;51(4):199-206. doi:10.31128/AJGP-07-21-6103
- [21] Hemond CC, Bakshi R. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(5):a028969. doi:10.1101/cshperspect.a028969
- [22] Pontillo G, Penna S, Coccozza S, et al. Stratification of multiple sclerosis patients using unsupervised machine learning: a single-visit MRI-driven approach. *Eur Radiol*. 2022;32(8):5382-5391. doi:10.1007/s00330-022-08610-z
- [23] Brummer T, Muthuraman M, Steffen F, et al. Improved prediction of early cognitive impairment in multiple sclerosis combining blood and imaging biomarkers. *Brain Commun*. 2022;4(4). doi:10.1093/braincomms/fcac153
- [24] Montolío A, Cegoñino J, Garcia-Martin E, Pérez del Palomar A. Comparison of Machine Learning Methods Using Spectralis OCT

- for Diagnosis and Disability Progression Prognosis in Multiple Sclerosis. *Ann Biomed Eng.* 2022;50(5):507-528. doi:10.1007/s10439-022-02930-3
- [25] Pisani AI, Scalfari A, Crescenzo F, Romualdi C, Calabrese M. A novel prognostic score to assess the risk of progression in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol.* 2021;28(8):2503-2512. doi:10.1111/ene.14859
- [26] Saccà V, Sarica A, Novellino F, et al. Evaluation of machine learning algorithms performance for the prediction of early multiple sclerosis from resting-state fMRI connectivity data. *Brain Imaging Behav.* 2019;13(4):1103-1114. doi:10.1007/s11682-018-9926-9
- [27] Salem M, Cabezas M, Valverde S, et al. A supervised framework with intensity subtraction and deformation field features for the detection of new T2-w lesions in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2018;17:607-615. doi:10.1016/j.nicl.2017.11.015
- [28] La Rosa F, Wynen M, Al-Louzi O, et al. Cortical lesions, central vein sign, and paramagnetic rim lesions in multiple sclerosis: Emerging machine learning techniques and future avenues. *Neuroimage Clin.* 2022;36:103205. doi:10.1016/j.nicl.2022.103205
- [29] Seccia R, Romano S, Salvetti M, Crisanti A, Palagi L, Grassi F. Machine Learning Use for Prognostic Purposes in Multiple Sclerosis. *Life.* 2021;11(2):122. doi:10.3390/life11020122
- [30] Lassau N, Bousaid I, Chouzenoux E, et al. Three artificial intelligence data challenges based on CT and MRI. *Diagn Interv Imaging.* 2020;101(12):783-788. doi:10.1016/j.diii.2020.03.006

TERYFLUNOMID- IMMUNOMODULATOR W LECZENIU SM

**Wiktoria Król, Konrad Kulka, Aleksander Kubiak,
Izabela Bywalec, Donata Kowalczyk, Patryk Kubiak**

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

Abstrakt: Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą, nieuleczalną chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego znacznie utrudniającą i upośledzającą życie chorujących na nią osób. Obecne leczenie ma na celu opóźnienie zaostrzeń choroby oraz jej remisję umożliwiające chorym jak najdłuższe samodzielne funkcjonowanie. Ze względu na wzrost zachorowań poszukiwane są nowe terapie mogące skutkować lepszymi efektami i poprawą jakości życia pacjentów. Ciekawym odkryciem w leczeniu stwardnienia rozsianego jest teryflunomid - immunomodulator powodujący zmniejszenie liczby aktywnych limfocytów, co skutkuje zmniejszeniem stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym. Niniejsza praca ma na celu przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat wpływu i działania oraz dalszego wykorzystywania w medycynie teryflunomidu.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, teryflunomid, immunomodulator

Abstract: Multiple sclerosis is a chronic, incurable demyelinating disease of the central nervous system that significantly hinders and impairs the lives of people suffering from it. The current treatment is aimed at delaying the exacerbations of the disease and its remission, enabling patients to function independently for as long as possible. Due to the increase in morbidity, new therapies are sought that may result in better results and improvement in patient's quality of life. An interesting discovery in the treatment of multiple sclerosis is teriflunomide - an immunomodulator responsible for reducing the number of active lymphocytes, thereby limiting inflammation in the central nervous system. This chapter presents the current state of knowledge on the impact and action and further use of teriflunomide in medicine.

Keywords: multiple sclerosis, teriflunomide, immunomodulator

1. Wstęp

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex SM) jest jednostką chorobową o wieloogniskowym i wieloletnim przebiegu, w czasie której dochodzi do uszkodzeniu OUN. Etiologia SM nie jest w pełni znana. Jest najczęstszą, nieurazową chorobą powodującą niepełnosprawność młodych dorosłych ^[1]. Schorzenie to prowadzi do pogorszenia jakości życia we wszystkich jego aspektach. Częstość występowania i rozpowszechnienie stwardnienia rozsianego wzrastają na całym świecie, nawet w regionach świata o tradycyjnie niskiej częstości występowania ^[2]. Prowadzi to do wzrostu liczby osób wymagających hospitalizacji. Dodatkowo szereg współistniejących problemów sprawia, że opiekę nad nimi powinni sprawować lekarze różnych specjalności: neurolog, internista, chirurg, ortopeda, psychiatra, psycholog, rehabilitant i specjalista medycyny paliatywnej, dlatego tak ważne jest poszukiwanie nowych terapii umożliwiających opóźnianie rzutów choroby w tym stosowanie immunomodulatorów mających za zadanie przywrócić prawidłowe funkcje układu odpornościowego ^[3]. W związku z tym w ostatnich latach do użycia został dopuszczony teryflunomid (występujący pod nazwą handlową Auba-gio®) wykazujący lepsze efekty w badaniach klinicznych w porównaniu do innych leków stosowanych w leczeniu SM.

2. Metodologia

Poniższy rozdział monografii został opracowany na podstawie dostępnych publikacji naukowych udostępnionych w medycznych bazach naukowych, takich jak Google Scholar, PubMed oraz medycznych podręczników akademickich.

3. Stwardnienie rozsiane

3.1. Charakterystyka choroby

Stwardnienie rozsiane jest najczęstszym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o podłożu zapalno-demielinizacyjnym prowadzącą do uszkodzenia aksonów i oligodendrocytów przez co dochodzi do nieprawidłowego lub utrudnionego przewodzenia impulsów nerwowych. Pomimo braku poznania dokładnej przyczyny SM jest złożoną jednostką chorobową w której ekspozycja na witaminę D, promieniowanie ultrafioletowe B (UVB),

zakazenie wirusem Epsteina-Barr, otyłość i palenie mogą nieznacznie zwiększać podatność na zachorowanie [4]. Spośród wymienionych wirus EBV wykazuje najsilniejszy wpływ na układ odpornościowy ze względu na jego zdolność do wywoływania trwającej całe życie utajonej infekcji w komórkach B, okresowej reaktywacji i indukowania bardzo skutecznej odpowiedzi immunologicznej [5]. Najbardziej narażone na SM są osoby w wieku 20–40 lat. Choroba ta jest dwa razy częściej diagnozowana u kobiet niż u mężczyzn [6]. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia w 2016 r. na stwardnienie rozsiane zachorowało 2,4 tys. pacjentów, co przekłada się na wskaźnik 6,3 pacjentów na 100 tys. ludności. Chorobowość rejestrowana w 2016 roku wynosiła 42,4 tys. pacjentów. Tym samym liczba pacjentów na 100 tysięcy ludności wynosiła 110 [7]. Jednym z pierwszych objawów jednostki są zawroty głowy, problemy z utrzymaniem równowagi, ogólne przemęczenie oraz utrzymujące się uczucie sztywności i skurcze mięśni. Cechą kliniczną SM jest zmienne nasilenie objawów chorobowych z okresami zaostrzeń (rzut) i poprawy klinicznej (remisja) lub rzadziej stałego narastania objawów. Wyróżnia się cztery postaci schorzenia: rzutowo remisyjną, wtórnie postępującą, pierwotnie postępującą i pierwotnie postępującą z zaostrzeniami. Leczenie SM stosuje się w celu ograniczenia ostrych rzutów, wpływania na odległy przebieg oraz zmniejszenia objawów. W leczeniu rzutów stosuje się m.in: glikokortykosteroidy, plazmaferezę czy rehabilitację, natomiast działanie na odległy przebieg choroby mają: interferony beta, octan glatirameru, fingolimod czy teryflunomid.

3.1.2. Patogeneza

Zapalenie istoty białej i szarej w OUN spowodowane ogniskowym naciekiem komórek odpornościowych i ich cytokin jest początkową przyczyną uszkodzeń w SM. Wiele badań sugerowało interwencję komórek T pomocniczych (T CD4+) w inicjacji i progresji stwardnienia rozsianego, jednak terapie kliniczne ukierunkowane bezpośrednio na te komórki nie były skuteczne [8-9]. Chociaż limfocyty T CD4+ są uważane za kluczowe w inicjowaniu zapalenia ośrodkowego układu nerwowego, rzeczywisty zakres i specyficzność uszkodzenia tkanki odzwierciedla zestaw adaptacyjnych (limfocyty T CD8+ i przeciwciała) i wrodzonych (mikroglej/makrofagi) składników odpornościowych obecnych w zmianach. Wykazano, iż komórki T CD8+ mogą uszkadzać neurony zarówno bezpośrednio, gdy są indukowane do ekspresji cząsteczek MHC klasy I i prezentowania pokrewnego antygeny oraz pośrednio, gdy limfocyty T CD8+ są aktywowane po rozpoznaniu ich pokrewnego

antygeny na innych komórkach prezentujących antygen (tj. oligodendrocytach) i powodują dodatkowe uszkodzenia. Również interferon-gamma i perforyna przez nie produkowane mają kluczowe znaczenie w indukcji neurodegeneracji i demielinizacji ^[10]. Limfocyty B odpowiadają za wydzielanie prozapalnych cytokin i chemokin oraz prezentują limfocytom T autoantygeny. Ponadto wytwarzają patogenne przeciwciała i rezerwuary dla wirusów, które mogą wyzwać demielinizację ^[11]. Badania neuropatologiczne wskazują, że letalne zmiany w komórkach nerwowych (oligodendrocytach) mogą być również zdarzeniem inicjującym chorobę. Nawrót lub utrzymywanie się procesu chorobowego może odzwierciedlać zdarzenia występujące w wielu miejscach, w tym ekspansję repertuaru immunologicznego w odpowiedzi na antygeny nerwowe transportowane do regionalnych węzłów chłonnych (rozprzestrzenianie determinant), zwłaszcza jeśli mechanizmy regulacji odporności są wadliwe; zmiany we właściwościach bariery krew-mózg w wyniku początkowej transmigracji komórkowej; oraz udział komórek endogennych (mikroglej, astrocycy) lub długo żyjących komórek naciekających (makrofagi, limfocyty B w ektopowych centrach namnażania) w regulowaniu i wykonywaniu funkcji immunologicznych w OUN ^[12].

4. Teryflunomid

4.1. Mechanizm działania

Teryflunomid jest aktywnym metabolitem leflunomidu. Będąc lekiem immunomodulującym wykazuje właściwości przeciwzapalne. Jest odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy dihydroorotanowej (DHODH), enzymu znajdującego się w mitochondriach i katalizującego proces syntezy pirymidyny *de novo* ^[13]. Lek hamuje proliferację komórek zależną od tego procesu. W modelach zwierzęcych oraz u pacjentów wykazano, że selektywnie zmniejsza aktywność proliferujących limfocytów T i limfocytów B, dostarczając dowodów na jego właściwości przeciwzapalne. Jednocześnie wydaje się, że teryflunomid ma niewielki lub żaden wpływ na homeostatycznie proliferujące komórki odpornościowe, które są zdolne do generowania wystarczających puli pirymidyn poprzez alternatywną („ratunkową”) ścieżkę, która jest niezależna od DHODH. Łącznie odkrycia te wskazują, że lek działa jako środek cytostaticzny (a nie cytotoxiczny) wobec komórek odpornościowych. Zgodnie z tym wyniki badań klinicznych dostarczają dowodów, że teryflunomid z jednej strony ma działanie modulujące układ odpornościowy, zdolne

do ograniczenia aktywności SM, nie ograniczając zasadniczo zdolności leczonych osób do skutecznej odpowiedzi immunologicznej organizmu ^[14].

4.2. Właściwości farmakologiczne

Teryflunomid jest podawany w formie doustnych tabletek zawierających 14mg lub 28mg substancji. Dostępność biologiczna wynosi 100%, a pokarm nie wpływa na jego metabolizm. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić: ciśnienie tętnicze, aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy, morfologię krwi (w tym odsetek leukocytów i liczbę płytek krwi). Podczas leczenia należy monitorować: ciśnienie tętnicze krwi, aktywność enzymów wątrobowych (co 2 tyg. w ciągu pierwszych 6 mies. leczenia, a następnie co 8 tyg. lub w zależności od objawów przedmiotowych i podmiotowych). Lek przeciwwskazany jest u osób z zaburzeniami czynności wątroby, ciężkimi niedoborami odporności i zaburzeniami czynności szpiku kostnego oraz hematologicznymi, w trakcie ciąży oraz okresie karmienia piersią. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie i po leczeniu (dopóki stężenie leku wynosi >0,02mg/l) ^[15]. Poniżej (tabela 1.) zostały przedstawione działania niepożądane mogące wystąpić podczas jego stosowania. Teryflunomid ulega powolnej eliminacji z organizmu, istotne stężenia medykamentu stwierdzano średnio 8 miesięcy, a nawet 2 lata po przyjęciu ostatniej dawki. W związku z tym opracowano procedurę przyspieszonej eliminacji farmaceutyku z organizmu, polegającej na podawaniu cholestyraminy w dawce 3 x 8 g/d przez okres 11 dni lub węgla aktywowanego w proszku 50 mg co 12 h przez 11 dni. Po zastosowaniu jednej z procedur konieczna jest weryfikacja poziomu leku za pomocą 2 osobnych badań przeprowadzonych w odstępie przynajmniej 14 dni ^[16].

Tabela 1. Działania niepożądane teryflunomidu [opracowanie własne]^[15].

Częstość występowania działań niepożądanych	Rodzaj działań niepożądanych
Bardzo często	ból głowy, biegunka, nudności, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, łysienie

Często	grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie pęcherza moczowego, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, opryszczka wargowa, zakażenie zęba, zapalenie krtani, grzybica stóp, neutropenia, niedokrwistość, łagodne reakcje alergiczne, lęk, parestezje, rwa kulszowa, zespół cieśni nadgarstka, kołatanie serca, nadciśnienie tętnicze, zapalenie trzustki, ból w nadbrzuszu, wymioty, ból zęba, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, wysypka, trądzik, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból stawów, częstomocz, obfite miesiączkowanie, astenia, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby białych krwinek, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej
Niezbyt często	ciężkie zakażenia w tym posocznica, łagodna małopłytkowość, reakcje nadwrażliwości (natychmiastowe lub opóźnione), przeczulica, nerwoból, neuropatia obwodowa, śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie jamy ustnej, zapalenie jelita grubego, dyslipidemia, zaburzenia paznokci, łuszczyca, ciężkie reakcje skórne,
Rzadko	ostre zapalenie wątroby
Z nieznaną częstością	nadciśnienie płucne, polekowe uszkodzenie wątroby

4.3. Badania kliniczne i zatwierdzenie leku

Skala EDSS (ang. Expanded Disability Status Scale) czyli Rozszerzona Skala Nieprawności jest najczęściej stosowaną skalą umożliwiającą porównanie stanu neurologicznego chorujących na SM, ocenę progresji choroby oraz monitorowanie skuteczności stosowanych leków. Pogorszenie w EDSS definiuje przejście w postać wtórnie postępującą, a zmiany w zakresie podskali funkcjonalnej EDSS pozwalają na różnicowanie ciężkości rzutów ^[17].

Zostały przeprowadzone randomizowane badania III fazy z podwójnie ślepą próbą TOWER. Brało w nich udział 1169 pacjentów w wieku 18-55 lat z rzutem w ciągu ostatnich 30 dni, wynikiem wynoszącym 5,5 punktów lub mniej w skali EDSS i ≥ 1 nawrotem w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub ≥ 2 nawrotami w ciągu ostatnich 24 miesięcy. Badani byli losowo przydzielani do trzech grup: otrzymującej raz dziennie placebo, teryflunomid w dawce 7 mg lub teryflunomid w dawce 14 mg. Analiza wyników wykazała, iż roczny wskaźnik nawrotów był wyższy u osób przydzielonych do grupy otrzymującej placebo (0,50) niż u otrzymujących teryflunomid w dawce 14 mg (0,32) lub teryflunomid 7 mg (0,39). W porównaniu z placebo, teryflunomid w dawce 14 mg zmniejszał ryzyko trwałej akumulacji niesprawności (współczynnik ryzyka [HR] 0,68); jednakże teryflunomid w dawce 7 mg nie miał wpływu na trwałą akumulację niesprawności (HR 0,95) ^[18-19].

W innym badaniu randomizowanym III fazy wykorzystany został dodatkowo TSQM (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) czyli Kwestionariusz Satysfakcji z Leczenia dla Leków. W badaniu TENERE mającym za zadaniem porównanie działania teryflunomidu z podskórnym interferonem beta-1a (sc IFN β -1a) udział wzięło 324 pacjentów, którzy losowo otrzymywali raz dziennie teryflunomid w dawce 14 mg lub 7 mg lub podskórnie IFN β -1a trzy razy w tygodniu. Nie osiągnięto jednak pierwszorzędowego punktu końcowego: przewaga (przewaga teryflunomidu nad sc IFN β -1a podskórnie w czasie do niepowodzenia leczenia), chociaż nie wykazano różnicy w rocznej częstości nawrotów pomiędzy 14 mg teryflunomidu a IFN β -1a podskórnie. W ostatnim tygodniu wartości TSQM wykazały znacznie większą satysfakcję pacjentów w grupie otrzymującej 14 mg teryflunomidu w porównaniu z grupą otrzymującą IFN β -1a w trzech domenach obejmujących działania niepożądane, wygodę i ogólną satysfakcję, bez dostrzegalnej różnicy w skuteczności, co potencjalnie może polepszyć przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, a tym samym wyniki w praktyce klinicznej ^[20-21].

W randomizowanych badaniach III fazy TEMSO udział brało 1088 osób z czynną chorobą: EDSS $\leq 5,5$ i co najmniej 2 nawrotami klinicznymi w ciągu ostatnich 2 lat lub 1 w ciągu ostatniego roku. Losowo dobrani do grup przyjmowali raz dziennie teryflunomid w postaci tabletek 14mg, 7mg lub placebo. Roczny wskaźnik nawrotów w grupie przyjmującej teryflunomid w dawce 14mg i 7 mg wyniósł odpowiednio 0,369 i 0,370 w porównaniu do placebo, gdzie wynosił 0,539 ^[22] (tabela 2.).

Powyższe wyniki wskazują na poprawę stanu zdrowia osób przyjmujących teryflunomid w porównaniu do placebo oraz na ogólną satysfakcję wynikającą z drogi podania oraz sposobu jego działania.

Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Aubagio przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE. W dniu 26 sierpnia 2013 r. otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne w całej UE ^[23], natomiast w Stanach Zjednoczonych otrzymał je 12 września 2012 roku ^[24]. Aubagio w Polsce stosuje się w stwardnieniu rozsianym u pacjentów w wieku od 10 lat o przebiegu rzutowo-remisyjnym, w którym występują zaostrzenia objawów, po których następują okresy poprawy stanu ^[23]. Refundacją Narodowego Funduszu Zdrowia został objęty w maju 2017 roku (tabela 3.).

Tabela 2. Roczny wskaźnik nawrotów u pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych TOWER, TENERE, TEMSO.

Badanie kliniczne	Lek		
	14 mg teryflunomid	7 mg teryflunomid	Placebo
TOWER	0,32	0,39	0,50
TEMSO	0,369	0,370	0,539
TENERE	Lek		
	14 mg teryflunomid	7 mg teryflunomid	sc IFN β -1a
TENERE	nie wykazano różnicy w rocznej częstości nawrotów		

Tabela 3. Refundacja leku Aubagio w Polsce. [opracowanie własne] ^[15].

Rodzaj leku Aubagio [®]	tabletki powlekane 14 mg
Zawartość opakowania	28 sztuk
Cena z refundacją	0 zł
Cena bez refundacji	ok.3141,18 zł *

*stan na 01.09.2022 r.

5. Podsumowanie

Rozpoznanie stwardnienia rozsianego cechującego się różnorodną prezentacją kliniczną oraz postępującą niepełnosprawnością niewątpliwie wiąże się z obniżeniem jakości życia pacjentów dotykając najczęściej młodych dorosłych u szczytu aktywnego życia. Teryflunomid, dzięki swej selektywności, upośledza proliferację aktywowanych limfocytów T i B zmniejszając ich zdolność do udziału w patogenezie SM. Randomizowane badania potwierdziły, iż teryflunomid może ograniczać aktywność immunologiczną i znacząco zmniejsza częstość nawrotów u chorych. W kluczowym aspekcie teryflunomid zapewniał znacznie lepszą skuteczność niż placebo i był tak samo skuteczny jak IFN β -1a pod względem poprawy wyników klinicznych. Sposób podania, dostępność leku oraz nieznaczne działania niepożądane przyczyniają się do ogólnej większej satysfakcji z leczenia wśród stosujących go osób, dlatego też teryflunomid pozostaje skuteczną opcją w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego należąc do leków pierwszego wyboru. Niestety nadal nie ma dostępnego lekarstwa umożliwiającego wyleczenie SM, dlatego tak ważne jest aby społeczność naukowa nadal kontynuowała poszukiwanie potencjalnych mechanizmów immunologicznych choroby w celu jej przyszłego zapobiegania.

Referencje

- [1] Kobelt G, Thompson A, Berg J, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler.* 2017;23(8):1123-1136. doi:10.1177/1352458517694432.
- [2] Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(6):752-759. doi:10.1097/WCO.0000000000000622.
- [3] Voltz R. Palliative care for multiple sclerosis: a counter-intuitive approach?. *Mult Scler.* 2010;16(5):515-517. doi:10.1177/1352458510367466.
- [4] Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol.* 2010;9(7):727-739. doi:10.1016/S1474-4422(10)70094-6.
- [5] Taylor GS, Long HM, Brooks JM, Rickinson AB, Hislop AD. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:787-821. doi:10.1146/annurev-immunol-032414-112326.
- [6] Selmaj K. Stwardnienie rozsiane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby | Selmaj | Polski Przegląd Neurologiczny. Stwardnienie rozsiane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby | Selmaj | Polski Przegląd Neurologiczny. Published September 20, 2005. https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/20178.
- [7] “NFZ o zdrowiu. Stwardnienie rozsiane” Data publikacji: 17 maja 2021 r., Data edycji: 19 października 2022 r. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-stwardnienie-rozsiane>.
- [8] Gandhi R, Laroni A, Weiner HL. Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2010;221(1-2):7-14. doi:10.1016/j.jneuroim.2009.10.015.
- [9] Kasper LH, Shoemaker J. Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system. *Neurology.* 2010;74 Suppl 1:S2-S8. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c97c8f.

- [10] Veroni C, Aloisi F. The CD8 T Cell-Epstein-Barr Virus-B Cell Trialogue: A Central Issue in Multiple Sclerosis Pathogenesis. *Front Immunol.* 2021;12:665718. Published 2021 Jul 7. doi:10.3389/fimmu.2021.665718.
- [11] Ramesh A, Schubert RD, Greenfield AL, et al. A pathogenic and clonally expanded B cell transcriptome in active multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(37):22932-22943. doi:10.1073/pnas.2008523117.
- [12] Prat A, Antel J. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2005;18(3):225-230. doi:10.1097/01.wco.0000169737.99040.31.
- [13] Rudnicka-Czerwiec, J., Popiel, M., & Bartosik-Psujek, H. (2018). Stosowanie leczenia immunomodulacyjnego u ciężarnych pacjentek ze stwardnieniem rozsianym. © Aktualn Neurol 2018, 18(3), p. 123–131 DOI: 10.15557/AN.2018.0017.
- [14] Bar-Or A. Teriflunomide (Aubagio®) for the treatment of multiple sclerosis. *Exp Neurol.* 2014;262 Pt A:57-65. doi:10.1016/j.expneurol.2014.06.005.
- [15] Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej - Teryflunomid.
- [16] Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, et al. Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego | Losy | Polski Przegląd Neurologiczny. Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego | Losy | Polski Przegląd Neurologiczny. Published August 26, 2016. https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/48570/37745.
- [17] Walczak A, Arkuszewski M, Adamczyk-Sowa M. Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (EDSS, Expanded Disability Status Scale) — według J. Kurtzkego | Walczak | Polski Przegląd Neurologiczny. Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (EDSS, Expanded Disability Status Scale) — według J. Kurtzkego | Walczak | Polski Przegląd Neurologiczny. Published June 2, 2017. https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/53968/42491.

- [18] Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):247-256. doi:10.1016/S1474-4422(13)70308-9.
- [19] Miller AE, Macdonell R, Comi G, et al. Teriflunomide reduces relapses with sequelae and relapses leading to hospitalizations: results from the TOWER study. *J Neurol.* 2014;261(9):1781-1788. doi:10.1007/s00415-014-7395-7.
- [20] Mäurer M, Van Wijmeersch B, de Seze J, Meca-Lallana J, Bozzi S, Vermersch P. Significant and Meaningful Improvement in Treatment Satisfaction with Teriflunomide Versus Subcutaneous IFN-B-1A in Patients with Relapsing MS Results from Tenere. *Value Health.* 2014;17(7):A403. doi:10.1016/j.jval.2014.08.927.
- [21] Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler.* 2014;20(6):705-716. doi:10.1177/1352458513507821.
- [22] Miller AE. Teriflunomide: a once-daily oral medication for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *Clin Ther.* 2015;37(10):2366-2380. doi:10.1016/j.clinthera.2015.08.003.
- [23] Aubagio - European Medicines Agency. European Medicines Agency. Published September 6, 2013. Accessed August 26, 2013. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aubagio>.
- [24] Novel Drug Approvals for 2012. Novel Drug Approvals for 2012 | FDA. Published September 12, 2012. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202992s000lbl.pdf.

NOWE METODY MONITOROWANIA SNU

**Martyna Nowak, Agnieszka Sawina, Agnieszka Nowotarska
Michalina Masternak, Tomasz Furgoł, Tola Kotkiewicz**

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Sen zajmuje przeciętnie jedną trzecią naszego życia. Jego jakość ma fundamentalne znaczenie dla naszego zdrowia. Umożliwia odpoczynek i regenerację organizmu oraz poprawia odporność. Badania wykazały, że słaba jakość snu przyczynia się do częstszego występowania chorób cywilizacyjnych, będących główną przyczyną zgonów na świecie. Wraz z narastającym w społeczeństwie problemem zaburzeń snu, pojawiają się nowe metody ich profilaktyki, diagnostyki i terapii. Oprócz klasycznych metod takich jak polisomnografia czy aktygrafia, umożliwiają to również nowe technologie samodzielnego monitorowania snu. Należą do nich konsumenckie urządzenia do noszenia, aplikacje mobilne dostępne na smartfonach oraz bezdotykowe narzędzia przyłóżkowe. Ich działanie opiera się na współpracy czujników mierzących różne parametry fizjologiczne podczas snu, które są następnie poddawane analizie. Pomimo tego, że wymagają udoskonalenia, wykazują duże możliwości w dziedzinie telemedycyny oraz indywidualnego zarządzania zdrowiem.

Słowa kluczowe: sen, zaburzenia snu, aktygrafia, telemedycyna

Abstract: On average, sleep takes up one-third of our lives. Quality of sleep has a significant impact on overall health. It allows the body to rest and recover as well as improves function of the immune system. Studies have shown that poor sleep quality contributes to higher risk of coming down with so-called lifestyle diseases, which are currently the leading cause of death in highly-developed countries. With sleep disorders becoming a more prevalent issue, new prevention, diagnostic and therapeutic methods appear. In addition to traditional methods such as polysomnography and actigraphy, new technologies of self-monitoring are being implemented. These include wearable consumer sleep technology, mobile apps on smartphones and contactless sleep monitoring tools. They are multisensory devices that analyze sleep based on various physiological parameters. Although definitely needing some refinement, they show great potential in the field of telehealth and individual health management.

Keywords: sleep, sleep disorders, actigraphy, telemedicine

1. Wstęp

Jednym z najważniejszych zjawisk fizjologicznych, wpływających na jakość życia człowieka jest sen. Statystycznie zajmuje około 30% ludzkiego życia, odgrywając rolę w procesach regeneracyjnych organizmu, reakcjach immunologicznych i metabolizmie ^[1,2]. Wpływa również na pamięć, uczenie się, nastrój i wiele innych funkcji fizjologicznych ^[2]. Zła jakość snu jest ściśle związana z pogorszeniem zdrowia psychicznego i fizycznego a nawet ze śmiercią ^[1]. Mimo że wiele osób jest tego świadoma, ilość oraz jakość ich snu w ogólnej populacji nadal nie jest wystarczająco dobra ^[3]. Zaburzenia snu są więc coraz częstszą przypadłością ^[4]. Mogą wynikać z pierwotnych nieprawidłowości lub współistnieć z innymi chorobami, głównie psychiatrycznymi i neurologicznymi ^[5,6]. Dlatego dokładna ocena snu ma kluczowe znaczenie w diagnostyce i leczeniu jego nieprawidłowości ^[2]. Jest to możliwe dzięki wielu metodom monitorowania codziennej jakości snu. Podstawowy system oceny snu jak dotąd opierał się na polisomnografii, która nie daje niestety możliwości oceny snu w domu. Nie uzyskujemy idealnie wymiernych wyników, ponieważ ocena ogranicza się do 1 lub 2 nocy, a ponadto wymuszony sen w wyznaczonym laboratorium zaburza regularny schemat snu pacjenta. Jedyna obecnie dostępna metoda długotrwałego i obiektywnego pomiaru snu w warunkach pozalaboratoryjnych to zatwierdzona przez FDA (Amerykańska Agencja Żywności i Leków), aktygrafia. Posiada ona jednak istotne niedociągnięcia, ograniczające jej użyteczność ^[7,8]. Aby skutecznie rozwiązywać problemy związane ze snem i zoptymalizować jakość życia dzięki zrozumieniu indywidualnego rytmu snu, niezbędny jest rozwój nowych metod nieinwazyjnego monitorowania snu ^[9].

Świadomość na temat znaczenia jakości snu wzrasta w społeczeństwie, czego rezultatem jest pojawianie się trendów “self-tracking” za pomocą poręcznych konsumenckich urządzeń takich jak smartwatche czy trackery fitness, jako łatwych do obsługi, sprawnych i stosunkowo tanich metod pomagających zrozumieć własną fizjologię snu ^[10]. Można je zaklasyfikować do szeroko pojętych CST (Consumer Sleep Technology), czyli konsumenckich technologii snu- globalnie rozpowszechnionych aplikacji i urządzeń, oferujących pomiar a nawet poprawę jakości snu ^[11]. CST są z grubsza podzielone na 3 grupy: wearables (technologie do noszenia), nearables (małe, bezprzewodowe urządzenia komputerowe zamontowane w przedmiotach codziennego użytku) oraz aplikacje mobilne, działające bez dodatkowego urządzenia ^[8]. Do pełnienia swoich funkcji aparaty te używają takich technik jak czujniki biologiczne, pomiar temperatury ciała, fotopletyzmografię (PPG) czy czujniki

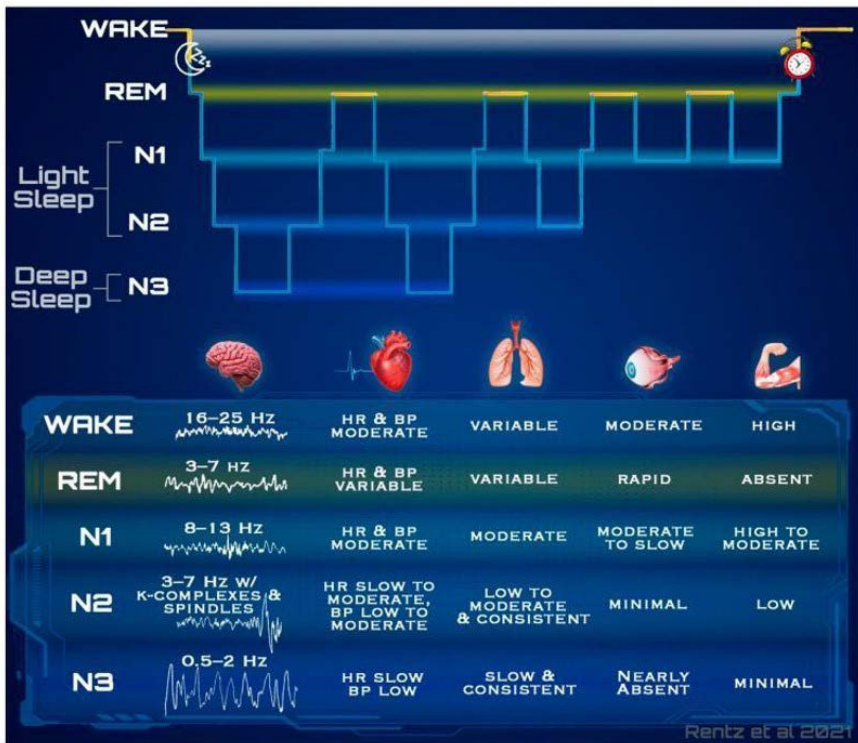
ruchu ^[12]. Gromadzą one dane dotyczące snu a następnie analizują, by zapewnić dokładne podsumowanie parametrów snu ^[13]. Rodzaje technologii to umożliwiających, rosną w bardzo szybkim tempie, jednak niewystarczająca walidacja, powstrzymywała jak dotąd chęć użycia ich w medycynie jako części oficjalnych procedur diagnostycznych. Ten paradygmat zaczyna ulegać zmianie dzięki dużej ilości obecnie prowadzonych badań. Możliwości transmisji danych z urządzeń mobilnych i powszechność ich posiadania przez pacjentów dają duży potencjał usprawnienia pracy w telemedycynie, ponieważ dane mogą być gromadzone i przeglądane niezależnie od bezpośredniego nadzoru specjalisty ^[8]. W tym rozdziale opisane zostaną najnowsze metody osobistego monitorowania snu, ich zalety jak i wady oraz porównanie z profesjonalnie używaną, klasyczną metodyką. Omówione zostaną mechanizmy leżące u podstaw pozyskiwania i analizy danych, potencjalne przykłady użycia i przyszłe zastosowanie.

2. Sen

Sen to występujący spontanicznie i okresowo stanem fizjologicznym, polegającym na zniesieniu aktywności ruchowej, zmniejszeniu reaktywności na bodźce i stereotypowej pozycji ^[14]. Sen składa się z czterech faz bez szybkich ruchów gałek ocznych (NREM) i czterech faz z szybkimi ruchami gałek ocznych (REM). Fizjologicznie sen rozpoczyna się fazą NREM, stadium pierwsze i drugie odnosi się do zasypiania i można jest klinicznie scharakteryzować obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, obniżeniem temperatury ciała i zwężeniem źrenic. Dwie pozostałe fazy NREM to stadia snu głębokiego, niezbędnego do pełnej regeneracji fizycznej. Po ok.100 minutach następuje faza REM, która objawia się wysoką aktywnością kory mózgowej z szybkimi ruchami gałek ocznych, osłabieniem odruchów ciała, wiotkością mięśni, przyspieszeniem oddechu i zwiększeniem ciśnienia tętniczego. Faza REM jest potrzebna do regeneracji stanu psychicznego człowieka. Cały cykl powtarza się 3-5 razy ^[1,15]. Według American Academy of Sleep Medicine (AASM), aby zapewnić optymalny stan zdrowia, czas snu dorosłego człowieka powinien regularnie wynosić przynajmniej 7 godzin. Indywidualna zmienność zapotrzebowania na sen zależy od czynników genetycznych, behawioralnych, medycznych i środowiskowych ^[16]. Czynniki te mogą również przyczynić się do powstawania zaburzeń snu, które mają złożoną patofizjologię i tym samym wieloelementową diagnostykę. Międzynarodowa Klasyfikacja Zaburzeń Snu wyróżnia 6 kategorii nieprawidłowości snu: bezsenność, zaburzenia

oddychania związane ze snem, hipersomnie, zaburzenia rytmu okołodobowego, parasomnie oraz zaburzenia ruchowe związane ze snem [15]. Zaburzenia snu są powszechnie spotykane i współwystępują z wieloma zaburzeniami psychicznymi [5]. Na zaburzenia snu cierpią częściej osoby w podeszłym wieku oraz kobiety. U osób zdrowych powodem bezsenności jest głównie ich tryb życia- jego szybkie tempo, stres, stosowane leki czy używki [15]. Diagnostyka i leczenie nieprawidłowości snu może poprawić ogólną jakość życia, złagodzić objawy towarzyszących chorób, zmniejszyć zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych jak i obniżyć ryzyko wystąpienia takich schorzeń jak cukrzyca typu 2, choroba refluksowa przełyku czy choroby tarczycy [5,6].

Metody monitorowania snu są świetnymi narzędziami diagnostycznymi zaburzeń snu, natomiast umożliwiają również poznanie osobistego rytmu snu, dzięki czemu jesteśmy w stanie wnieść zmiany, pozwalające na zoptymalizowanie naszego wypoczynku i ogólną poprawę jakości życia [8].

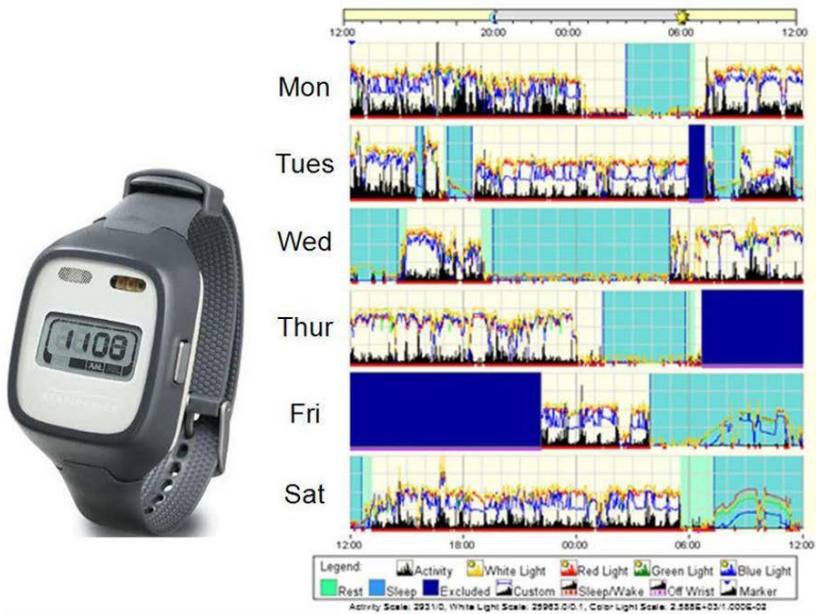


Rycina 1. Różnice w fizjologii wybranych narządów podczas czuwania oraz snu. Różnice w tych parametrach używane są do monitorowania snu przez różne urządzenia [17]

3. Klasyczne metody monitorowania snu

Opisanie architektury snu wymaga zbadania w ciągu nocy trzech parametrów fizjologicznych: czynności bioelektrycznej mózgu, ocenianej za pomocą elektroencefalografii (EEG), ruchów gałek ocznych, badanych przy pomocy elektrookulografii (EOG) oraz napięcia mięśni mierzonego przy pomocy elektromiografii (EMG). Równoczesne monitorowanie tych parametrów składa się na badanie polisomnograficzne, uważane za złoty standard oceny snu. W ramach polisomnografii (PSG) rutynowo ocenia się również szereg innych parametrów życiowych takich jak elektrokardiogram (EKG), oddech, ruchy nóg, saturację krwi i pozycję ciała. Pomagają one scharakteryzować złożoną strukturę snu oraz potencjalną obecność zaburzeń snu [12]. Obecnie procedura PSG nie pozwala na wykonanie tego badania w warunkach domowych, ponieważ wymaga użycia skomplikowanej aparatury oraz obecności specjalistów w tym zakresie medycyny. Co ważniejsze, kontrolowany sen w placówce diagnostycznej nie odzwierciedla prawdziwego schematu snu pacjenta, nie dając tym samym całkowicie wiarygodnych wyników [7].

Alternatywą dla PSG jest badanie aktygraficzne, możliwe do zrealizowania w warunkach nie laboratoryjnych. Do wykonania aktygrafii potrzebne jest jedynie pojedyncze urządzenie, noszone głównie na nadgarstku, przypominające zegarek (Ryc.2). Jego działanie opiera się na akcelerometrze do pomiaru wzorców ruchu i szacowania stanów snu oraz czuwania, przyjmując założenie, że ruch oznacza czuwanie, a brak aktywności ruchowej - sen. Taki rodzaj pomiaru stwarza problem diagnostyczny, ponieważ nie jest w stanie wykryć nieruchomego stanu czuwania. Dzięki swoim niewielkim rozmiarom, wygodzie noszenia oraz wodoodporności, urządzenia do aktygrafii są dostosowane do noszenia 24 godziny na dobę, 7 dni w tygodniu, co pozwala na długotrwałe nagrania podczas wykonywania przez pacjenta czynności dnia codziennego [12]. Z uwagi na dużą liczbę recenzowanych badań, porównujących możliwości monitorowania snu przez aktyografię a PSG, jest to metoda dość chętnie wykorzystywana przez pracowników służby medycznej oraz badaczy. Istnieją jednak czynniki ograniczające użyteczność urządzeń do aktygrafii, do których należą: wysoki koszt, wymóg ustawienia urządzenia oraz odzyskania danych przez przeszkolonego pracownika oraz brak łatwej integracji pomiędzy oprogramowaniem a elektroniczną dokumentacją medyczną pacjenta [8]. Problemem również jest brak spójności w używanych algorytmach. Badania wykazały różnice w ich dokładności, czułości i swoistości co może zaburzać proces wyciągania wniosków z przeprowadzanej diagnostyki [12].



Rycina 2. Przykład urządzenia do aktygrafii oraz aktogram pacjenta cierpiącego na bezsenność i nadmierną senność w ciągu dnia. Tygodniowy aktogram wykazał nieregularny wzorek snu i czuwania połączony z opóźnionymi cyklami snu i czuwania. Dane zostały zarejestrowane za pomocą Actiwatch Spectrum 2 ^[18]

4 Metody samodzielnego monitorowania snu

Jak widać, żadna w wyżej opisanych, klasycznych metod nie jest idealna. Wraz z rozwojem technologii i telemedycyny oraz rosnącą świadomością na temat zdrowia, poszukiwane są nowe metody monitorowania stylu życia w celu poprawy jego jakości. Do tej grupy należą również urządzenia do monitorowania snu, których pożądanymi cechami jest łatwość w obsłudze, niska cena, dokładność pomiaru oraz możliwość integracji z innymi produktami i wirtualną dokumentacją medyczną. Co roku na rynek wchodzi nowe urządzenia to oferujące. Przewiduje się, że branża opieki zdrowotnej będzie największym docelowym konsumentem przenośnych technologii do noszenia ^[8].

Do niedawna główną metodą samodzielnego monitorowania snu były dzienniki snu. Jest to bardzo opłacalny sposób, pomocny w określeniu parametrów obliczanych w czasie diagnostyki zaburzeń snu tj.: całkowity czas snu (TST- *total sleep time*), czuwanie wtrącone (WASO- *wakefulness after sleep onset*), wydajność snu (SE- *sleep efficiency*), latencja snu oraz zaburzenia rytmu okołodobowego. Dzienniki te zawierają także dodatkowe informacje

wpływające na higienę snu pacjenta. Należą do nich m.in. ilość spożytej kofeiny, przyjmowane leki, drzemki w ciągu dnia oraz czynności wykonywane przed snem ^[6].

Obecnie rośnie popularność tzw. "wearables", czyli przenośnych czujników, śledzących aktywność fizyczną oraz rejestrujących takie parametry fizjologiczne jak temperatura ciała tętno, czy nawet elektrokardiogram (EKG). Informacje te połączone z aplikacją mobilną są zwykle dostępne w formie graficznej dla konsumenta na zasadzie ad hoc ^[10]. Następnie mogą być używane do ogólnej analizy stanu zdrowia człowieka, a w dalszej kolejności do korekty niezdrowych nawyków, uchwycenia zaburzeń czy po prostu dostosowania stylu życia do obecnej wydolności organizmu. Nie należy jednak zapominać, że są to urządzenia komercyjne, przeznaczone dla ogółu konsumentów i nie są specjalnie opracowywane do celów klinicznych czy badawczych. Biorąc pod uwagę brak walidacji i zezwolenia FDA, nie mogą być obecnie wykorzystywane do diagnozowania i/lub leczenia zaburzeń snu. Chociaż liczba badań walidacyjnych rośnie, nadal dzieje się to w wolniejszym tempie niż rozwój przemysłu urządzeń CST. Aczkolwiek stają się coraz bardziej cenniejszym narzędziem do usprawnienia interakcji i przepływu informacji pomiędzy pacjentem a lekarzem ^[11,12].

4.1. Urządzenia do noszenia

Urządzenia do noszenia, oceniające sen, wykorzystują multimodalne podejście. Do działania wykorzystują zbiór wbudowanych czujników w celu uzyskania pomiarów sygnałów fizjologicznych, które później będą użyte do ewaluacji zjawisk związanych ze snem. Typowymi czujnikami wbudowanymi w nowe urządzenia są akcelerometry, elektrokardiografy, żyroskopy, fotopletyzmografy (PPG) oraz czujniki termiczne. W tabeli 1. zostały scharakteryzowane najpopularniejsze urządzenia tego typu, powszechnie dostępne na rynku ^[17].

Akcelerometry mierzą ruch w kategoriach zmian prędkości, dostarczając informacji o częstotliwości, czasie trwania i intensywności ruchu. Żyroskopy natomiast to urządzenia, które mierzą zmiany prędkości kątowej lub orientacji, aby określić, w którym kierunku obraca się obiekt lub osoba. Akcelerometry i żyroskopy w różnych urządzeniach często różnią się liczbą osi. Mogą być jedno-, dwu- lub trójwymiarową oś, z których każda dotyczy ruchu w różnych kierunkach. Od liczby osi zależna jest zdolność odróżniania przyspieszenia liniowego lub kątowego od orientacji. Na przykład 3-osiowy akcelerometr jest w stanie wykryć orientację nieruchomego obiektu względem

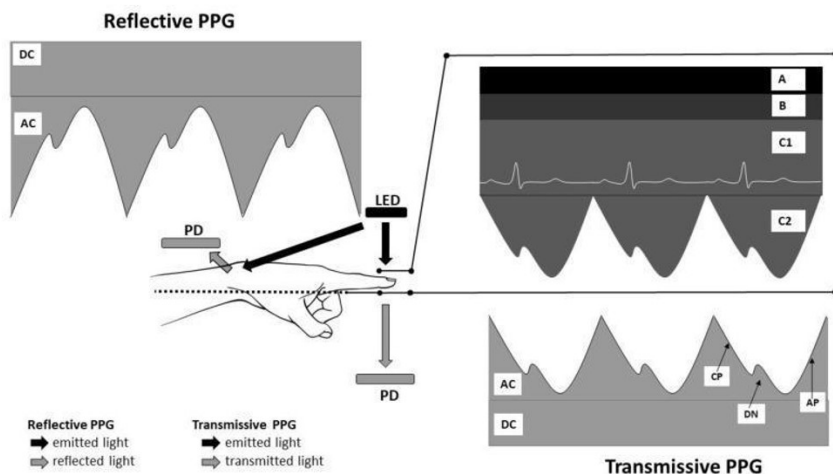
powierzchni Ziemi, ale nie jest w stanie odróżnić przyspieszenia obiektu od przyspieszenia grawitacyjnego. Tymczasem żyroskopy wykorzystują przyciąganie grawitacyjne Ziemi do obliczania orientacji lub położenia kąтового obiektu w przestrzeni, jednak w przeciwieństwie do akcelerometrów nie są w stanie zmierzyć kierunku przyspieszenia. Dlatego najlepsze wyniki daje połączenie tych dwóch metod i umieszczenie ich razem w jednym urządzeniu. Nie są to idealne technologie, natomiast w połączeniu z innymi czujnikami fizjologicznymi dają zadowalające wyniki w zakresie swojego działania ^[17].

Tradycyjny zapis EKG w warunkach klinicznych uzyskuje się za pomocą 12 odprowadzeń. W urządzeniach do noszenia wbudowane zostały jednodowodzeniowe czujniki EKG, wymagające minimalnej powierzchni kontaktu ze skórą. Są łatwe w użytkowaniu, jednak dość często wykazują błędy w szacowaniu poszczególnych parametrów ^[17].

Fotopletyzmografia to powszechna technologia wykorzystywana w urządzeniach do noszenia, której celem jest wykrywanie zmian objętościowych w przepływie krwi tętniczej poprzez ilościowe określenie ilości światła przepuszczanego lub odbijanego z powrotem do fotodetektora ^[17]. Dzięki tej technologii jesteśmy w stanie uzyskać takie parametry jak tętno (HR), saturacja krwi tlenem (SpO₂), częstość oddechów (RR) a nawet ciśnienie tętnicze (BP). Podczas snu autonomiczny układ nerwowy moduluje czynności układu sercowo-naczyniowego w trakcie zasypiania oraz przechodzenia do różnych faz snu. Analiza zmienności rytmu serca, którą można uzyskać za pomocą PPG, jest niezawodnym narzędziem do oceny autonomicznej kontroli sercowo-naczyniowej i tym samym monitorowania faz snu ^[19]. Na rycinie 3. został zobrazony sposób działania PPG. Mimo że PPG jest dostępne w większości CST, nie we wszystkich urządzeniach istnieje możliwość wglądu do bezpośrednich danych wyciągniętych z pomiaru. Zamiast tego, urządzenie podaje przybliżone wartości parametrów fizjologicznych. Jest to wygodne dla konsumenta, natomiast może stanowić problem dla klinicysty lub badacza, jeśli takie urządzenie miałoby być użyte do diagnostyki klinicznej pacjenta ^[20].

Pomiary temperatury można uzyskać z pomocą czujników opartych na stosach termoelektrycznych na podczerwień, termistorach, efekcie termoelektrycznym lub pomiarach metodami optycznymi. Zapewniają pośrednie pomiary temperatury w oparciu o cechy sąsiadującej tkanki. Czujniki zawierające termistory, które mogą zawierać ujemne lub dodatnie współczynniki temperaturowe (odpowiednio NTC i PTC), mierzą wartość rezystancji materiału. Czujniki termoelektryczne wykorzystują miarę napięcia przenoszonego

przez tkankę lub materiał, a czujniki optyczne i na podczerwień wykorzystują interakcję między światłem podczerwonym a badaną tkanką [17].



Rycina 3. Podstawy akwizycji sygnału PPG. LED: diody elektroluminescencyjne; PD: fotodetektor; A: inne tkanki; B: krew żylna; C1: niepulsujący składnik krwi tętniczej; C2: pulsujący składnik krwi tętniczej; AC: prąd przemienny- pulsacyjna część przebiegu PPG; AP: faza anacrotyczna; CP: faza katacrotyczna; DN: fala dykrotyczna [19]

Tabela 1. Popularne urządzenia do noszenie oferujące możliwość monitorowania snu, obecnie dostępne na rynku. Należy zauważyć, że nie wszystkie wbudowane czujniki są używane bezpośrednio do oceny snu [17].

Urządzenie	Lokalizacja	Czujniki	Specyfikacje PPG		
			Typ	Źródło Światła	Sygnał pomiaru
Amazon Halo	Nadgarstek	Akcelerometr, PPG, czujnik termiczny	Kontaktowy	LED zielone	Z odbicia
Apple Watch Series 6	Nadgarstek	Akcelerometr, EKG, żyroskop, PPG	Kontaktowy	Podczerwień LED zielone LED czerwone	Z odbicia
Fitbit Iconic	Nadgarstek	Akcelerometr, PPG	Kontaktowy	Podczerwień LED czerwone	Z odbicia
Fitbit Sense	Nadgarstek	Akcelerometr, EKG, żyroskop, PPG, czujnik termiczny	Kontaktowy	Podczerwień LED zielone LED czerwone	Z odbicia
Garmin Vivosmart 4	Nadgarstek	Akcelerometr, PPG	Kontaktowy	LED zielone	Z odbicia

Polar A370	Nadgarstek	Akcelerometr, PPG	Kontaktowy	LED zielone	Z odbicia
Polar Grit X	Nadgarstek	Akcelerometr, EKG, PPG	Kontaktowy	LED zielone LED czerwone LED żółte	Z odbicia
Whoop 3.0	Nadgarstek	Akcelerometr, pojemnościowy czujnik dotyku, żyroskop, PPG, czujnik termiczny	Kontaktowy	LED zielone	Z odbicia

Wszystkie parametry mierzone w danych urządzeniach są zbierane i magazynowane w bazach danych urządzenia lub chmurze. Jednak, aby odpowiednio zinterpretować uzyskane informacje, potrzebne są algorytmy. Algorytmy klasyfikacji snu wykorzystują techniki uczenia maszynowego, aby skutecznie “uczyć się” z odpowiedniego zestawu danych i podejmować świadome decyzje dotyczące snu. Zazwyczaj algorytmy te wykorzystują techniki nadzorowane przy użyciu wcześniej opisanych danych PSG zebranych w warunkach klinicznych [17]. Dostępność danych w czasie rzeczywistym w urządzeniach wieloczuJNIKOWYCH stwarza możliwość interwencji podczas snu w celu poprawy jakości snu lub manipulowania nim. Potencjalnie może być wykorzystane do leczenia zaburzeń snu, poprawy snu za pomocą głębokiej stymulacji a nawet polepszenia pamięci [20].

Na rynku dostępne są również urządzenia oferujące ten sam zakres działań, przy mniejszych rozmiarach. Zaprojektowane są do noszenia na palcu. Przykładem tego typu gadżetu jest OURA ring. Posiada następujące czujniki: 3-osiowy akcelerometr, żyroskop, PPG opartym na podczerwieni oraz czujniki temperatury NTC (*negative temperature coefficient* - czujniki, w których zmiana temperatury powoduje zmniejszanie się rezystancji) [17,20]. Producenci twierdzą, że jest w stanie nie tylko odróżnić stany snu/ czuwania, ale również ocenić poszczególne fazy snu, łącznie z REM. Badania porównujące pierścien z złotym standardem diagnostyki snu (PSG) nie wykazały różnic w pomiarze takich parametrów jak latencja snu, TST czy WASO [21]. Podobnie w zestawieniu pierścienia, smartwatcha i klasycznej aktygrafii, urządzenia multisensoryczne miały akceptowalne różnice w pomiarach danych w porównaniu z aktyografią, jednak odchylenia danych z pierścienia były znacznie niższe niż odchylenia zegarka [13]. Dostępne są także nowatorskie pierścienie, których działanie wybiega poza sam monitoring i wkracza w procesy terapeutyczne.

Mają bowiem możliwość dostarczania bodźca wibracyjnego w celu treningu snu w terapii bezsenności lub jako ostrzeżenie o niskim poziomie tlenu i bezdechu ^[8].

Urządzenia multisensoryczne, mimo posiadania szeregu zalet, nie mogą być uznawane za idealne. Otwierają drogę do większej dokładności pomiaru w porównaniu z podejściem opartym na wykrywaniu jedynie ruchu do oceny snu/czuwania. Jednak wymagają dalszej walidacji. Pomimo ich dużej dostępności i szerokiego zakresu działania powinny być używane bardzo ostrożnie, a interpretacja wyników starannie rozważona, aby uniknąć generowania niedokładnych zbiorów danych prowadzących do potencjalnie mylących wniosków naukowych, czy decyzji terapeutycznych ^[12].

4.2. Urządzenia przyłóżkowe

Bezkontaktowe przyłóżkowe czujniki ruchu są pożądane przez konsumentów zainteresowanych śledzeniem snu bez konieczności noszenia dodatkowych urządzeń. Mogą to być czujniki umieszczane przy łóżku, w materacu czy kamerach.

Czujniki umieszczane przy łóżku działają za pomocą fal radiowych o bardzo małej mocy. Wykorzystując założenie, że podczas snu większość ruchu powinna być związana z wysiłkiem oddechowym, oceniają jakość odpoczynku i zakłócenia, które pojawiły się w jego czasie ^[8].

Popularną opcją są czujniki łóżkowe umieszczane pod materacem. Urządzenia te zbudowane są z cienkich, elastycznych warstw polimerowych oddzielonych "pustkami" powietrznymi, pokrytych trwale spolaryzowanymi warstwami przewodzącymi prąd elektryczny. Działają one na zasadzie balistokardiografii (BCG), metody diagnostycznej, stosowanej do oceny czynności serca przez rejestrowanie ruchów ciała wywołanych skurczami mięśnia sercowego ^[22]. Cienkie warstwy piezoelektryczne przeobrażają różnice grubości, pojawiające się przez ruch ciała, na ładunki elektryczne. Uzyskane parametry snu są przetwarzane przez algorytmy producenta, które następnie mierzą z dużą dokładnością tętno i częstość oddechów, ale także wibracje związane z chrapaniem ^[23,24]. Czujnik oparty na BCG jest w stanie działać przez wiele nocy bez powodowania dyskomfortu dla konsumenta. Ponadto, w odróżnieniu do innych bezdotykowych czujników, nie jest podatny na zakłócenia swojego sygnału przez inne urządzenia ^[22]. Metoda ta wydaje się obiecującym narzędziem diagnostycznym, gdyż opiera się na wcześniej sprawdzonej zasadzie działania, a dokładność jej pomiarów została poddana walidacji ^[25].

Dodatkowo, wykazano, że jeden z głównych parametrów mierzonych tym czujnikiem, jakim jest częstość obrotów podczas snu, wykazuje pozornie silniejszy związek ze stanem zdrowia niż klasyczne wskaźniki jakości snu, takie jak TST i SE. Częstsze zmiany pozycji korelują z występowaniem niewydolności serca, nadciśnienia, guzów brzucha czy infekcji dróg moczowych [23]. Co więcej metoda ta daje możliwość przeprowadzenia badań przesiewowych w kierunku bezdechu sennego [26]. Hsu, Ahuja [27] zaproponowali model oparty na częstotliwości radiowej (RF) do oceny kluczowych parametrów snu: czujnik został podłączony do gniazdka elektrycznego, identyfikował położenie łóżka, wejścia i wyjścia z łóżka oraz obliczał parametry snu poprzez analizę fal odbitych. Urządzenie umożliwia zmierzenie latencji snu (czasu między pójściem do łóżka a zaśnięciem-SL), SE, TST oraz WASO [28].

Metody oparte na kamerach zyskują dużą popularność zwłaszcza w populacji pediatrycznej. Monitorowanie snu dziecka, nawet zdrowego, jest niezmiernie ważne, gdyż sen odgrywa kluczową rolę w rozwoju i wzroście. Urządzenia kontaktowe mogą bardzo łatwo zaburzyć sen dziecka, więc są niezdatne do oceny snu. Do bezkontaktowego pomiaru używa się kamery, które nie zakłócają snu, są łatwe w instalacji i stosunkowo tanie. Metoda ta wykorzystuje potwierdzony w badaniach związek pomiędzy częstotliwością ruchów ciała a fazami snu. Kamera na podczerwień rejestruje ruchy dziecka, a opracowany system wyodrębnia je i oblicza potrzebne parametry, aby oszacować na ich podstawie 4 główne fazy snu. Jednak dokładność tej metody jest nadal dużo niższa niż klasycznych technik [29].

4.3. Aplikacje mobilne

Inną metodą bezdotykowego monitorowania snu jest użycie możliwości smartfona. Ze względu na ich rozpowszechnienie i szeroki zakres wbudowanych czujników, w przeciągu ostatnich lat stały się potencjalnymi kandydatami nie tylko do oceny snu, ale także monitorowania obturacyjnego bezdechu sennego (OSA). Dostępna jest ogromna liczba samodzielnych aplikacji medycznych, które rzekomo śledzą wszelkie parametry podczas snu, a dodatkowo zapewniają edukację i porady na temat higieny snu. Pozyskiwanie danych odbywa się za pomocą czujników natywnych dla smartfona (np. wbudowany akcelerometr do śledzenia snu i pozycji ciała czy mikrofon do oceny chrapania). Mimo braku walidacji co do użytku aplikacji mobilnych w diagnostyce zaburzeń snu, interwencje behawioralne oferowane przez aplikacje, wykazały przydatność w zarządzaniu takimi chorobami jak bezsenność czy obturacyjny

bezdech senny. Przykładem techniki używanej w zwalczaniu objawów OSA jest wibracja telefonu przy wykryciu pozycji leżącej pacjenta, aby forsować korzystniejszą pozycję boczną^[8,30]. Monitorowanie snu na smartfonie może być również stosowane jako uzupełnienie lub substytut dzienników snu w warunkach domowych, już po diagnozie zaburzenia snu. Jest to bardzo przydatne, zwłaszcza u pacjentów niezdolnych do samodzielnego składania sprawozdań na swój temat^[31]. Trzeba również wspomnieć o zagrożeniu jakie wiąże się z użyciem aplikacji mobilnych. Dotyczy ono udostępniania poufnych informacji na temat zdrowia pacjenta “osobom trzecim” (najczęściej partnerom biznesowym i marketingowym). Ponieważ dane te mogą być wykorzystane w nieprzychylny dla konsumenta sposób, trzeba uważnie rozważyć zalety i wady tej metody monitorowania snu^[32]. Podsumowując, istnieje wielki potencjał długoterminowego wykorzystania smartfonów do monitorowania snu w celu promowania zrównoważonej higieny snu, diagnostyki oraz terapii zaburzeń snu. Wymagają jednak dalszych badań i walidacji^[31].

4.4. EEG w warunkach domowych

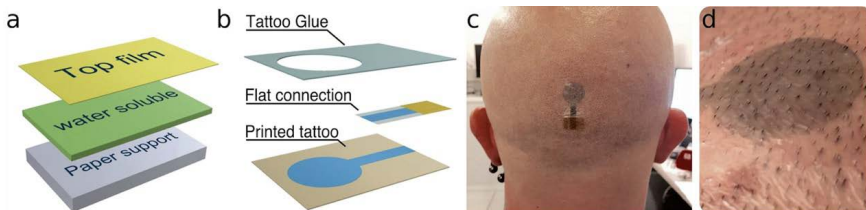
Chociaż do oceny snu wykorzystywane są różne parametry, sygnały mózgowe w postaci EEG zapewniają największą dokładność wykrywania i analizy poszczególnych faz snu. Aby ułatwić diagnostykę za pomocą EEG, naukowcy zaprojektowali jednokanałowy EEG, który jest przystępny cenowo, wygodniejszy w użyciu i możliwy do wykorzystania w warunkach pozalaboratoryjnych. Przykładami produktów konsumenckich dostępnych na rynku są: Neurosky, iBrain, Zeo i Ear-EEG^[33]. Za pomocą tych urządzeń, jesteśmy w stanie uzyskać wysokiej jakości monitoring snu i użyć go w celach diagnostycznych do przeprowadzenia badań przesiewowych pod kątem zaburzeń snu, np. OSA^[33]. Na rynku dostępne są także opaski na głowę oparte na EEG (np. Muse, Dreem, Neuroon), które pomimo istniejącego potencjału do wykrywania faz snu, są promowane jako urządzenia do “hakowania” snu (np. za pomocą neuromodulacji)^[12].

Jednym z najnowszych osiągnięć w prężnie rozwijającej się dziedzinie monitorowania zdrowia za pomocą czujników skórnych są “temporary tattoo electrodes”, czyli naskórne urządzenia elektroniczne pod postacią tymczasowo przymocowanych drukowanych układów elektrod. Oferują one ekscytujące możliwości w obszarze elektrofizjologii, w tym monitorowania snu. Oferują bowiem realistyczne rozwiązania wielu, dotychczas napotykanym problemom, w diagnostyce zaburzeń neurologicznych. Dzięki swojej budowie mogą

dokładnie dopasowywać się do skóry użytkownika, zapewniając wygodę oraz stabilne nagrania. Dają możliwość jednoczesnej rejestracji EEG, EMG, EOG oraz elektromiografii twarzy w celu uchwycenia funkcji nerwowych i motorycznych w komfortowych warunkach pozalaboratoryjnych. Jest to osiągalne dzięki specjalnie zaprojektowanym elektrodom. Do ich budowy użyto “miękkiej” matrycy ułożonej na cienkiej warstwie poliuretanowej oraz warstwy srebra i węgla. Dzięki takiej strukturze są w stanie wychwycić powolne fale (0,5-4,5 Hz), których rejestracja jest zwykle bardzo trudna, ale mająca fundamentalne znaczenie w analizie snu. Dodatkowo, aby zapewnić dobrą przyczepność i stabilny zapis przez wiele godzin, zastosowano dwustronny klej. Elastyczność oraz mała powierzchnia tego urządzenia zapewniają wygodę, co przekłada się na obiektywną analizę snu [36,37].



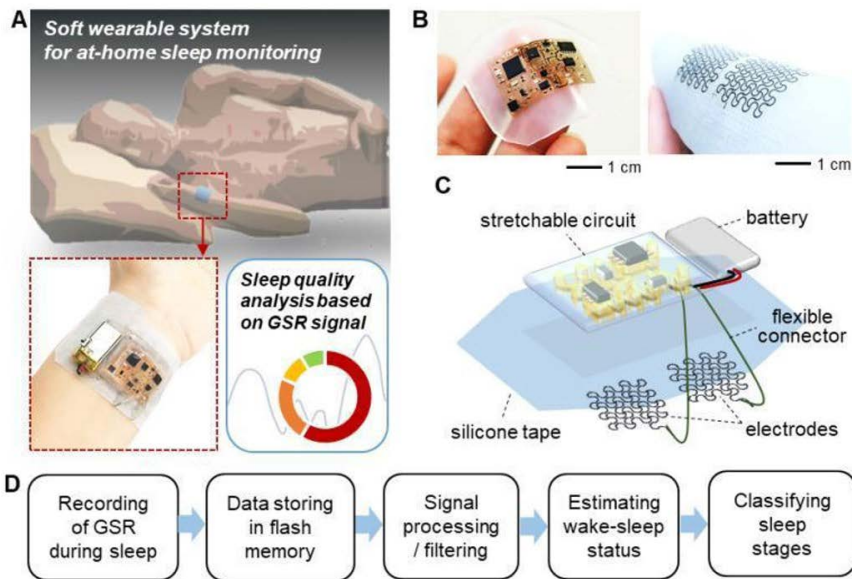
Rycina 4. Przykład mobilnego urządzenia EEG- MindWave Neurosky Inc. [35]



Rycina 5. Warstwowa budowa elektrody “temporary tattoo” oraz jej wygląd po założeniu za skórę głowy [37]

4.5. Systemy bioelektryczne

Ostatnie badania donoszą, że reakcja skórno-galwaniczna (GSR), czyli przewodnictwo skórne kontrolowane przez układ współczulny, może być wykorzystana jako jeden z wskaźników codziennej oceny jakości snu. Ze względu na związek pomiędzy mechanizmem występowania GSR a regulacją snu przez autonomiczny układ nerwowy, GSR został wytypowany jako prosty współczynnik analityczny do monitorowania snu. GSR pozwala m.in. określać fazy snu poprzez monitorowanie podwyższonej częstotliwości sygnału podczas snu głębokiego. Dotychczas dostępne urządzenia, umożliwiające analizę tego zjawiska wymagają niewygodnych, sztywnych czujników owiniętych na palcach oraz dodatkowych elementów do gromadzenia danych. Może to zakłócać normalne warunki snu i przekłamywać uzyskane pomiary. W celu polepszenia perspektyw tej metody, zaprojektowano miękki, bezprzewodowy system bioelektroniczny do domowego monitorowania snu. Składa się z ultracienkiego (<5mm), lekkiego (<6,9 g), zintegrowanego urządzenia zakładanego na nadgarstek podczas snu i zapewnia użytkownikowi pełną wygodę i minimalizuje



Rycina 6. Przegląd bioelektrycznego systemu do rejestrowania aktywności elektrodermalnej i monitorowania snu w domu. (A) Schematyczna ilustracja plastra do noszenia na nadgarstku w celu oceny jakości snu w domu. (B) Zdjęcia przedstawiające miękki układ elektroniczny obudowany elastomerem (po lewej) i parę elektrod grafenowych na taśmie silikonowej (po prawej). (C) Ilustracja zintegrowanej bioelektroniki, w tym pary elektrod, elektronicznego obwodu, baterii i złącza na taśmie silikonowej. (D) Schemat blokowy obrazujący proces rejestracji i przetwarzania danych w celu analizy faz snu w domu ^[7]

zakłócenia jego rytmu snu. Elastyczna, silikonowa taśma umożliwi idealne przyleganie do skóry, redukując powstawanie artefaktów ruchowych podczas wielogodzinnego zapisu informacji. Wykrywanie stanów snu/ czuwania oraz klasyfikacja czterech faz snu jest możliwa dzięki połączeniu przetwarzania sygnału oraz odpowiedniego algorytmu. Tak zaplanowana technika wykazuje ogromny potencjał jako metoda domowego monitorowania snu i kontroli jego jakości [7].

5. Podsumowanie

Obecny styl życia większej części społeczeństwa sprzyja zaniedbywaniu higieny snu [33]. Jednocześnie, ludzie coraz bardziej starają się troszczyć o własne zdrowie. W odpowiedzi na ten problem na rynku pojawiają się nowe technologie monitorowania snu, oferujące ocenę jakości snu, diagnostykę a nawet terapię zaburzeń snu. Dużą zaletą korzystania z urządzeń do śledzenia snu, jest zwiększenie świadomości i tym samym podjęcie działań poprawiających stan zdrowia użytkownika [10]. Liczne badania potwierdzają, że urządzenia konsumenckie dają porównywalne wyniki analizy snu w stosunku do klasycznych metod tj. PSG i aktygrafii [38]. Biorąc pod uwagę złożoność tradycyjnej PSG można stwierdzić, że konsumenckie urządzenia do noszenia sprostały wyzwaniom w zakresie monitorowania snu w warunkach domowych [17]. Nie powinny być one jednak uważane za alternatywę dla PSG, która nadal pozostaje niezastąpioną metodą w diagnostyce zaburzeń snu [39]. Zatem nie są metodą diagnostyczną, a jedynie przesiewową. Nie umniejsza to jednak ich wartości. CST otwierają natomiast perspektywy rozwoju telemedycyny i zdalnego zarządzania zdrowiem [33]. Pozwalają na zaangażowanie chorego w proces terapeutyczny i poprawić komunikację między pacjentem a terapeutą. Z drugiej strony, posiadają nadal liczne ograniczenia, wymagają udoskonalenia i walidacji oraz dalszych badań nad dokładnością wykonywanych pomiarów [10]. Ażkolwiek, ich rola w zarządzaniu zdrowiem ciągle się zwiększa, a szybkość pojawiania się nowatorskich urządzeń na rynku konsumenckich rośnie z każdym rokiem [8]. Dokładność diagnostyczna tych urządzeń zwiększa się wraz ze stosowaniem nowych technologii oraz bardziej wyrafinowanych i dopracowanych algorytmów. Powszechność CST działa zarówno na korzyść pacjentów jak i lekarzy. Jednak, aby w pełni wykorzystać ich możliwości, medycy muszą być świadomi wielkości ich potencjału, zatem warto uczyć się na temat najnowszych metod samodzielnego monitoringu stanu zdrowia. W miarę doskonalenia przedstawionych technologii, będzie wymagana bardziej specjalistyczna wiedza z zakresu różnych dziedzin, a pracownicy służby zdrowia będą

musieli sprostać temu wyzwaniu. Z czasem, wpływ konsumenckich urządzeń będzie się jedynie powiększał, a ich wartość diagnostyczna wzrastała. Gromadzone przez nie dane, staną się nieodzownym elementem zarządzania zdrowiem. Dodatkowym aspektem rozwoju technologii CST są możliwości jakie stwarzają w dziedzinie zdrowia publicznego. Odpowiednio używane, będą w stanie poprawić wyniki zdrowotne nie tylko jednostek, ale populacji. Mimo że istnieje duża ilość wątpliwości na temat ich nadzoru oraz ochrony danych, popularność oraz uznanie CST nadal wzrasta. Podsumowując, perspektywy wykorzystania nowych technologii do monitorowania snu są rozległe i bardzo obiecujące, jednakże wymagają dalszych badań oraz walidacji.

Referencje

- [1] Wang Z, Zha S, Yu B, Chen P, Pang Z, Zhang H. Sleep Staging Using Noncontact-Measured Vital Signs. *J Healthc Eng.* 2022 Jul 8;2022:2016598. doi: 10.1155/2022/2016598. PMID: 35844670; PMCID: PMC9287107.
- [2] Acosta MT. Sueño, memoria y aprendizaje [Sleep, memory and learning]. *Medicina (B Aires).* 2019;79 Suppl 3:29-32. Spanish. PMID: 31603840.
- [3] Cousins JN, Fernández G. The impact of sleep deprivation on declarative memory. *Prog Brain Res.* 2019;246:27-53. doi: 10.1016/bs.pbr.2019.01.007. Epub 2019 Mar 21. PMID: 31072562.
- [4] K Pavlova M, Latreille V. Sleep Disorders. *Am J Med.* 2019 Mar;132(3):292-299. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.09.021. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30292731.
- [5] Khoury J, Doghramji K. Primary Sleep Disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2015 Dec;38(4):683-704. doi: 10.1016/j.psc.2015.08.002. PMID: 26600103.
- [6] Bollu PC, Kaur H. Sleep Medicine: Insomnia and Sleep. *Mo Med.* 2019 Jan-Feb;116(1):68-75. PMID: 30862990; PMCID: PMC6390785.
- [7] Kim H, Kwon S, Kwon YT, Yeo WH. Soft Wireless Bioelectronics and Differential Electrodermal Activity for Home Sleep Monitoring. *Sensors (Basel).* 2021 Jan 7;21(2):354. doi: 10.3390/s21020354. PMID: 33430220; PMCID: PMC7825679.

- [8] Goldstein C. Current and Future Roles of Consumer Sleep Technologies in Sleep Medicine. *Sleep Med Clin.* 2020 Sep;15(3):391-408. doi: 10.1016/j.jsmc.2020.05.001. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32762972.
- [9] Romine W, Banerjee T, Goodman G. Toward Sensor-Based Sleep Monitoring with Electrodermal Activity Measures. *Sensors (Basel).* 2019 Mar 22;19(6):1417. doi: 10.3390/s19061417. PMID: 30909430; PMCID: PMC6470539.
- [10] Klier K, Wagner M. Agreement of Sleep Measures-A Comparison between a Sleep Diary and Three Consumer Wearable Devices. *Sensors (Basel).* 2022 Aug 18;22(16):6189. doi: 10.3390/s22166189. PMID: 36015949; PMCID: PMC9413956.
- [11] Khosla S, Deak MC, Gault D, Goldstein CA, Hwang D, Kwon Y, O'Hearn D, Schutte-Rodin S, Yurcheshen M, Rosen IM, Kirsch DB, Chervin RD, Carden KA, Ramar K, Aurora RN, Kristo DA, Malhotra RK, Martin JL, Olson EJ, Rosen CL, Rowley JA; American Academy of Sleep Medicine Board of Directors. Consumer Sleep Technology: An American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *J Clin Sleep Med.* 2018 May 15;14(5):877-880. doi: 10.5664/jcsm.7128. PMID: 29734997; PMCID: PMC5940440.
- [12] de Zambotti M, Cellini N, Goldstone A, Colrain IM, Baker FC. Wearable Sleep Technology in Clinical and Research Settings. *Med Sci Sports Exerc.* 2019 Jul;51(7):1538-1557. doi: 10.1249/MSS.0000000000001947. PMID: 30789439; PMCID: PMC6579636.
- [13] Asgari Mehrabadi M, Azimi I, Sarhaddi F, Axelin A, Niela-Vilén H, Myllyntausta S, Stenholm S, Dutt N, Liljeberg P, Rahmani AM. Sleep Tracking of a Commercially Available Smart Ring and Smartwatch Against Medical-Grade Actigraphy in Everyday Settings: Instrument Validation Study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020 Nov 2;8(10):e20465. doi: 10.2196/20465. PMID: 33038869; PMCID: PMC7669442.
- [14] Fuller P.M., Gooley J.J., Saper C.B.: Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *J. Biol. Rhythms* 2006; 21: 482–493.

- [15] Gajda E., Wanot B., Biskupek-Wanot A. Zaburzenia snu. Problemy zdrowia publicznego. T.1: 36-45. 2020. DOI: 10.16926/pzp.1.2020.03.
- [16] Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, Buysse D, Dinges DF, Gangwisch J, Grandner MA, Kushida C, Malhotra RK, Martin JL, Patel SR, Quan SF, Tasali E. Recommended amount of sleep for a healthy adult: a joint consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *J Clin Sleep Med* 2015;11(6):591–592.
- [17] Rentz LE, Ulman HK, Galster SM. Deconstructing Commercial Wearable Technology: Contributions toward Accurate and Free-Living Monitoring of Sleep. *Sensors (Basel)*. 2021 Jul 27;21(15):5071. doi: 10.3390/s21155071. PMID: 34372308; PMCID: PMC8348972.
- [18] Joo, Eun Yeon. (2015). How to Understand Sleep and Sleep Problems in Patients with Prader-Willi Syndrome?. *Journal of mucopolysaccharidosis and rare disease*. 1. 35-39. 10.19125/jmrd.2015.1.2.35.
- [19] Vulcan RS, André S, Bruyneel M. Photoplethysmography in Normal and Pathological Sleep. *Sensors (Basel)*. 2021 Apr 22;21(9):2928. doi: 10.3390/s21092928. PMID: 33922042; PMCID: PMC8122413.
- [20] Roberts DM, Schade MM, Mathew GM, Gartenberg D, Buxton OM. Detecting sleep using heart rate and motion data from multisensor consumer-grade wearables, relative to wrist actigraphy and polysomnography. *Sleep*. 2020 Jul 13;43(7):zsaa045. doi: 10.1093/sleep/zsaa045. PMID: 32215550; PMCID: PMC7355403.
- [21] de Zambotti M, Rosas L, Colrain IM, Baker FC. The Sleep of the Ring: Comparison of the ŌURA Sleep Tracker Against Polysomnography. *Behav Sleep Med*. 2019 Mar-Apr;17(2):124-136. doi: 10.1080/15402002.2017.1300587. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28323455; PMCID: PMC6095823.
- [22] Hendriks MMS, van Lotringen JH, Vos-van der Hulst M, Keijzers NLW. Bed Sensor Technology for Objective Sleep Monitoring Within the Clinical Rehabilitation Setting: Observational Feasibility Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021 Feb 8;9(2):e24339. doi: 10.2196/24339. PMID: 33555268; PMCID: PMC7971768.

- [23] Schütz N, Saner H, Botros A, Pais B, Santschi V, Bulushek P, Gatica-Perez D, Urwyler P, Müri RM, Nef T. Contactless Sleep Monitoring for Early Detection of Health Deteriorations in Community-Dwelling Older Adults: Exploratory Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021 Jun 11;9(6):e24666. doi: 10.2196/24666. PMID: 34114966; PMCID: PMC8235297.
- [24] Ding F, Cotton-Clay A, Fava L, Easwar V, Kinsolving A, Kahn P, Rama A, Kushida C. Polysomnographic validation of an under-mattress monitoring device in estimating sleep architecture and obstructive sleep apnea in adults. *Sleep Med*. 2022 Aug;96:20-27. doi: 10.1016/j.sleep.2022.04.010. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35576830.
- [25] Tuominen J, Peltola K, Saaresranta T, Valli K. Sleep Parameter Assessment Accuracy of a Consumer Home Sleep Monitoring Ballistocardiograph Beddit Sleep Tracker: a Validation Study. *J Clin Sleep Med*. 2019 Mar 15;15(3):483-487. doi: 10.5664/jcsm.7682. PMID: 30853052; PMCID: PMC6411173.
- [26] Huysmans D, Borzée P, Testelmans D, Buysse B, Willemen T, Huffel SV, Varon C. Evaluation of a Commercial Ballistocardiography Sensor for Sleep Apnea Screening and Sleep Monitoring. *Sensors (Basel)*. 2019 May 8;19(9):2133. doi: 10.3390/s19092133. PMID: 31072036; PMCID: PMC6539222.
- [27] Hsu, C.Y.; Ahuja, A.; Yue, S.; Hristov, R.; Kabelac, Z.; Katabi, D. Zero-effort in-home sleep and insomnia monitoring using radio
- [28] di Biase L, Pecoraro PM, Pecoraro G, Caminiti ML, Di Lazzaro V. Markerless Radio Frequency Indoor Monitoring for Telemedicine: Gait Analysis, Indoor Positioning, Fall Detection, Tremor Analysis, Vital Signs and Sleep Monitoring. *Sensors (Basel)*. 2022 Nov 4;22(21):8486. doi: 10.3390/s22218486. PMID: 36366187; PMCID: PMC9656920.
- [29] Kamon M, Okada S, Furuta M, Yoshida K. Development of a non-contact sleep monitoring system for children. *Front Digit Health*. 2022 Aug 8;4:877234. doi: 10.3389/fdgth.2022.877234. PMID: 36003190; PMCID: PMC9393414.

- [30] Ferrer-Lluis I, Castillo-Escario Y, Montserrat JM, Jané R. Enhanced Monitoring of Sleep Position in Sleep Apnea Patients: Smartphone Triaxial Accelerometry Compared with Video-Validated Position from Polysomnography. *Sensors* (Basel). 2021 May 26;21(11):3689. doi: 10.3390/s21113689. PMID: 34073215; PMCID: PMC8198328.
- [31] Fino E, Mazzetti M. Monitoring healthy and disturbed sleep through smartphone applications: a review of experimental evidence. *Sleep Breath*. 2019 Mar;23(1):13-24. doi: 10.1007/s11325-018-1661-3. Epub 2018 Apr 23. PMID: 29687190.
- [32] Ananth S. Sleep apps: current limitations and challenges. *Sleep Sci*. 2021 Jan-Mar;14(1):83-86. doi: 10.5935/1984-0063.20200036. PMID: 34104344; PMCID: PMC8157780.
- [33] Radhakrishnan BL, Kirubakaran E, Jebadurai IJ, Selvakumar AI, Peter JD. Efficacy of Single-Channel EEG: a Propitious Approach for In-home Sleep Monitoring. *Front Public Health*. 2022 Apr 12;10:839838. doi: 10.3389/fpubh.2022.839838. PMID: 35493356; PMCID: PMC9039057.
- [34] Toedebusch CD, McLeland JS, Schaibley CM, Banks IR, Boyd J, Morris JC, Holtzman DM, Lucey BP. Multi-Modal Home Sleep Monitoring in Older Adults. *J Vis Exp*. 2019 Jan 26;(143):10.3791/58823. doi: 10.3791/58823. PMID: 30741255; PMCID: PMC6377867.
- [35] Engchuan, Pipat & Wongsuphasawat, Karnt & Sittiprapaporn, Phakkharawat. (2017). Changes of EEG Power Spectra in Bench Press Weight Training Exercise. 10.1109/ECTICon.2017.8096161.
- [36] Shustak S, Inzelberg L, Steinberg S, Rand D, David Pur M, Hillel I, Katzav S, Fahoum F, De Vos M, Mirelman A, Hanein Y. Home monitoring of sleep with a temporary-tattoo EEG, EOG and EMG electrode array: a feasibility study. *J Neural Eng*. 2019 Apr;16(2):026024. doi: 10.1088/1741-2552/aafa05. Epub 2018 Dec 19. PMID: 30566912.
- [37] Ferrari, L.M., Ismailov, U., Badier, JM. *et al.* Conducting polymer tattoo electrodes in clinical electro- and magneto-encephalography. *npj Flex Electron* 4, 4 (2020). doi: 10.1038/s41528-020-0067-z.

- [38] Chinoy ED, Cuellar JA, Huwa KE, Jameson JT, Watson CH, Bessman SC, Hirsch DA, Cooper AD, Drummond SPA, Markwald RR. Performance of seven consumer sleep-tracking devices compared with polysomnography. *Sleep*. 2021 May 14;44(5):zsaa291. doi: 10.1093/sleep/zsaa291. PMID: 33378539; PMCID: PMC8120339.
- [39] Nguyen-Michel VH, Herlin B, Gales A, Vaz S, Levy P, Dupont S, Adam C, Navarro V, Frazzini V. Sleep scoring based on video-electroencephalography monitoring in an Epileptology Unit: Comparison with polysomnography. *J Sleep Res*. 2021 Oct;30(5):e13332. doi: 10.1111/jsr.13332. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33825252.

GŁĘBOKA STYMULACJA MÓZGU - INNOWACYJNA METODA LECZENIA CHOROBY PARKINSONA ORAZ ALTERNATYWA DLA FARMAKOTERAPII LEWODOPĄ

Michał Tutaj, Marcin Jezierzański, Karolina Grodkowska,
Vanessa Gąsiorowska, Paulina Jaruga, Oskar Fogiel

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia choroby Parkinsona za pomocą głębokiej stymulacji mózgu (ang. deep brain stimulation, DBS) i leczenia farmakologicznego jest ważnym kryterium zarówno dla pacjentów jak i lekarzy, którzy muszą wybierać pomiędzy tymi dwiema opcjami terapii. Niniejsza praca analizuje dane dotyczące efektów terapeutycznych oraz częstości występowania działań niepożądanych związanych z obydwoma metodami. Celem tego rozdziału było udzielenie odpowiedzi na pytanie, która z tych dwóch metod leczenia jest bardziej skuteczna i bezpieczna dla pacjentów cierpiących na chorobę Parkinsona.

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, głęboka stymulacja mózgu, lewodopa

Abstract: Comparing the effectiveness and safety of Parkinson's disease treatment with deep brain stimulation (DBS) and drug treatment is an important criterion for both patients and physicians who must choose between these two treatment options. This article analyzes data on therapeutic effects and the incidence of side effects associated with both methods. The purpose of this chapter was to answer the question of which of these two treatments is more effective and more safe for patients with Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson's disease, deep brain stimulation, L-DOPA

1. Wstęp

Choroba Parkinsona jest jedną z najbardziej dotkliwych, przewlekłych chorób neurologicznych. Prowadzi ona do znacznego obniżenia jakości życia [1, 2]. Charakteryzuje się utratą neuronów dopaminergicznych w części zbitiej istoty czarnej i nagromadzeniem nieprawidłowo pofałdowanej α -synukleiny, która znajduje się w inkluzjach wewnątrzcytoplazmatycznych zwanych ciałami Lewy'ego. Głównymi objawami motorycznymi choroby Parkinsona są drżenie, sztywność, bradykinezja lub akinezja oraz niestabilność postawy, natomiast obraz kliniczny choroby obejmuje także inne objawy motoryczne i niemotoryczne [3]. Na rynku dostępnych jest kilka leków, które efektywnie niwelują objawy choroby, niestety leczenie długoterminowe jest trudne w realizacji ze względu na wyindukowane lewodopą zaburzenia ruchowe, które objawiają się okresami ciężkiej akinezy lub hiperkinezy występującymi naprzemiennie. Agoniści dopaminy, amantadyna, inhibitory katecholo-O-metylotransferazy (COMT) [3] oraz inne leki początkowo redukują dyskinezje i pozwalają na poprawę w zakresie ruchu. Niestety takie leczenie skuteczne jest zaledwie przez kilka lat [4].

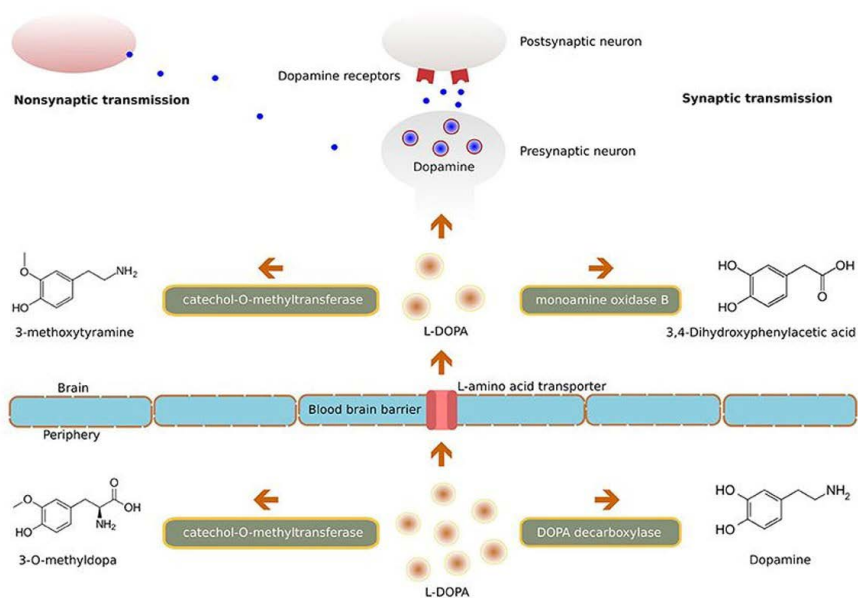
Wprowadzenie leczenia za pomocą stałych impulsów elektrycznych o wysokiej częstotliwości wysyłanych bezpośrednio do jądra niskowzgórzowego (ang. subthalamic nucleus, STN) przez chirurgicznie wprowadzone elektrody (DBS), wykazało poprawę w zakresie zaburzeń ruchowych u pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby Parkinsona [5, 6]. Kolejne badania wykazały znaczącą poprawę mobilności pacjentów, a dyskinezje zostały prawie całkowicie zredukowane na okres nawet pięciu lat [7]. Jednakże taka terapia ma zastosowanie jedynie u pacjentów, u których korzyści wynikające z poprawy stanu zdrowia przewyższają ryzyko związane z operacją. Taki zabieg musi również zredukować objawy choroby bardziej efektywnie niż leczenie farmakologiczne.

2. Lewodopa w leczeniu choroby Parkinsona

2.1. Mechanizm działania lewodopy w farmakoterapii choroby Parkinsona

Pięć dekad po wprowadzeniu na rynek, lewodopa jest nadal najbardziej efektywnym i najszerszej używanym lekiem w farmakoterapii choroby Parkinsona [8].

Sama dopamina ma niską biodostępność i nie przekracza bariery krew-mózg, stąd jej prekursor lewodopa jest stosowana klinicznie. Jest łatwo transportowana do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i przekształcana w mózgu do dopaminy przez enzym dekarboksylazę DOPA (Rycina 1). Tylko niewielka ilość ogólnoustrojowo podawanej lewodopy dostaje się do mózgu, jednakże wystarcza to do przywrócenia neuroprzekąźnictwa dopaminergicznego. Choć konwersja do dopaminy jest podstawowym mechanizmem działania farmakologicznego lewodopy, wykazuje ona również bezpośrednie działanie neuromodulacyjne, które także przyczynia się do skuteczności terapeutycznej.



Rycina 1. Molekularne działanie lewodopy [9].

2.2. Sposób podawania lewodopy

Lewodopa podawana jest z karbidopą lub benserazydem, czyli lekami, które nie przekraczają bariery krew - mózg, ale hamują dekarboksylazę DOPA w tkankach obwodowych [10]. Takie połączenie minimalizuje jej obwodową degradację, wydłużając w ten sposób jej okres półtrwania (i zwiększając dostępność dla mózgu), a tym samym przedłużając czas jej terapeutycznego działania [11]. Dodatkowo, zmniejszenie obwodowej konwersji lewodopy minimalizuje skutki uboczne takie jak nudności, wymioty czy niedociśnienie wywoływane przez krążącą we krwi dopaminę [12]. Inną metodą poprawy

biodostępności lewodopy jest zahamowanie jej obwodowego metabolizmu poprzez szlak katecholo-O-metylotransferazy (COMT). Hamowanie COMT przez tolkapon, entakapon lub opikapon prowadzi do zmniejszenia stężenia 3-O-metylodopy w osoczu, wzmożonego wychwytu lewodopy i zwiększonego stężenia dopaminy w mózgu ^[13, 14].

2.3. Skuteczność lewodopy w leczeniu choroby Parkinsona

Lewodopa zwiększa łączność między skorupą tylną a rozproszoną siecią ruchową (podczas zadania polegającego na stukaniu palcami) u osób z dominującym drżeniem, ale nie w podtypie niestabilności postawy lub trudności w chodzie ^[15]. Lewodopa zwiększa również sprzężenie między korą przedczołową a dodatkowym obszarem motorycznym (SMA) podczas prostych zadań motorycznych (takich jak stukanie palcami), ale nie podczas zadań wymagających większej kontroli motorycznej, co wskazuje na wpływ leków dopaminergicznych jedynie na selektywną kontrolę motoryczną i tylko częściowy wpływ na bradykinezę ^[16, 17].

Badanie mechanizmu działania lewodopy różnymi metodami neurofizjologicznymi wykazało, że nie przywraca ona nieprawidłowości ruchowych, takich jak postępujące zaburzenie sekwencyjności ruchu czy bradykineza twarzy, ale hamuje nieprawidłowe oscylacje neuronów w jądrach podstawnych, poprawia zmniejszone zdolności dyskryminacyjne układu sensorycznego i częściowo normalizuje pobudliwość kory ruchowej ^{[18] [19]}.

Z wyżej wymienionych względów rozpoczęło się poszukiwanie innej metody terapeutycznej uzupełniającej braki w farmakoterapii lewodopą.

3. Krótka historia głębokiej stymulacji mózgu

Korzenie głębokiej stymulacji mózgu sięgają końca XIX wieku, kiedy przeprowadzano pierwsze próby stymulacji mózgu. Postępy w stymulacji kory mózgowej u zwierząt położyły podwaliny pod zlokalizowanie poszczególnych ośrodków korowych u ludzi. Z kolei pierwsza rama stereotaktyczna została opracowana na początku XX wieku, umożliwiając eksperymenty w stymulacji głębszych obszarów mózgu ^[20].

Od lat 30. XX wieku klinicyści używali elektrod do badania funkcji różnych obszarów mózgu i identyfikowania obszarów wymagających terapii ablacyjnej, która polega na celowym, precyzyjnym niszczeniu określonych obszarów w mózgu, które uznaje się za nieprawidłowo funkcjonujące. Pierwsza

taka procedura, zwana procedurą montrealską, została opracowana przez neurochirurga Wildera Penfielda w celu leczenia padaczki. Pacjentów utrzymywano w stanie czuwania, podczas gdy chirurg stymulował różne obszary ich kory mózgowej za pomocą elektrycznej sondy. Odnotowując reakcję pacjenta na stymulację różnych obszarów, chirurg miał nadzieję na zlokalizowanie i zniszczenie konkretnego obszaru zaangażowanego w napady padaczkowe pacjenta [21].

Chirurgiczne leczenie choroby Parkinsona opisano w 1940 roku. Koncentrowało się ono na zabiegach ablacyjnych części wzgórza oraz gałki bladej wewnętrznej. Takie zabiegi chirurgiczne (zwłaszcza pallidotomia) zyskały na znaczeniu w epoce przed wprowadzeniem na rynek lewodopy, ale pojawiły się ponownie jako popularne metody leczenia w latach 90. Zostały jednak szybko zastąpione pod koniec XX wieku przez głęboką stymulację mózgu (DBS). Niedługo później, jądra niskowzgórze (STN) okazały się nowym, skutecznym celem terapii i szybko stały się najczęstszym miejscem umieszczania elektrod do DBS [22, 23, 24].

Według Medtronic Inc., od czasu zatwierdzenia przez FDA metody DBS w leczeniu choroby Parkinsona (w 2002 roku), ponad 70 000 pacjentów przeszło taką operację [25].

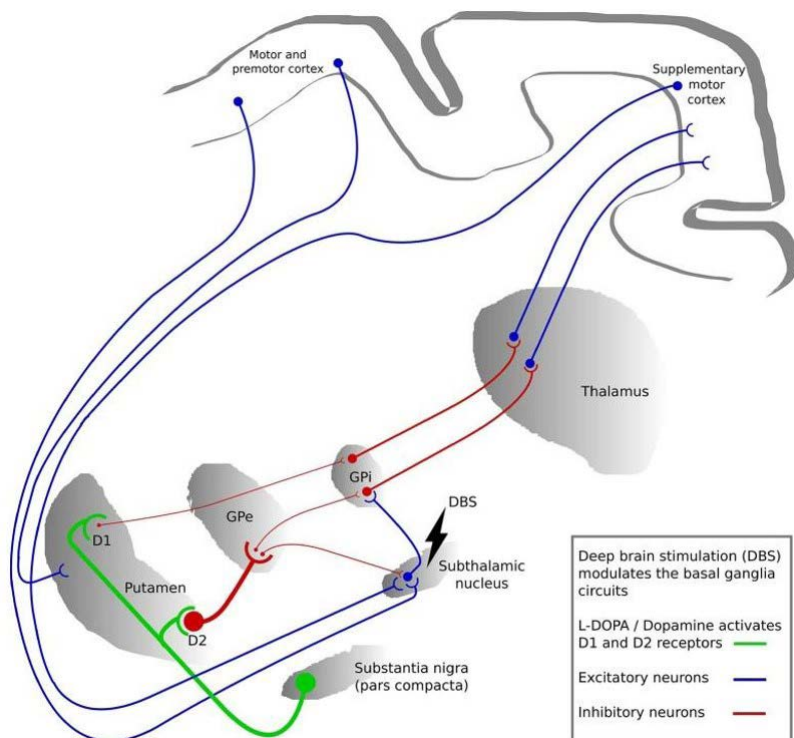
4. Głęboka stymulacja mózgu w leczeniu choroby Parkinsona

4.1. Mechanizm działania DBS w leczeniu choroby Parkinsona

Mimo, że dokładny mechanizm fizjologiczny leżący u podstaw DBS pozostaje niejasny, korzyści terapeutyczne DBS wydają się zależeć od częstotliwości i mogą modulować aktywności korowe. Wiele badań na zwierzętach potwierdziło hipotezę bezpośredniej aktywacji korowej podczas stosowania stymulacji jądra niskowzgórze (STN-DBS) [26, 27]. Badania te dostarczyły dowodów na występowanie antydromicznych pików (ang. antidromic spikes, AS) w pierwszorzędowej korze ruchowej (MI) podczas paradygmatu DBS (ang. DBS paradigm), co zbiega się z optymalnym efektem STN-DBS. Wykazano, że sparowana asocjacyjna plastyczność korowa (ang. paired associative cortical plasticity, PACP) może być indukowana przez powtarzanie stymulacji STN oraz MI w określonych odstępach czasu. Oznacza to, że STN-DBS może wpływać na neuroplastyczność mózgu [28]. Ponadto stymulacja STN zwiększała pobudliwość kory ruchowej przy odpowiednio krótkich i średnich opóźnieniach, co sugeruje, że aktywacja kory może być jednym

z mechanizmów pośredniczących w efektach klinicznych STN-DBS w chorobie Parkinsona [29]. Zaproponowano również, że wzmocnienie hamującej plastyczności synaptycznej (ang. inhibitory synaptic plasticity, ISP), niespecyficzne wyczerpanie synaptyczne (ang. non-specific synaptic depletion) i zależne od częstotliwości wzmocnienie mogą być komplementarnymi mechanizmami działania DBS [30, 31].

Istnieje kilka hipotez dotyczących działania DBS na dane ośrodki nerwowe (Rycina 2). Można je podzielić na trzy główne kategorie. Najbardziej rozpowszechniona jest hipoteza supresji, w której DBS ma hamować aktywność w lokalnych komórkach nerwowych i modulować szlaki łączące struktury podkorowe i korowe, dając w ten sposób efekt podobny do uszkodzenia/abłacji [32, 33]. Zahamowanie neuronalnego potencjału czynnościowego odnotowano w okolicach miejsc stymulowanych (STN-DBS) zarówno u pacjentów, jak i u małp z indukowanym parkinsonizmem [34, 35, 36, 37]. Ponadto dowiedziano, że całkowite zablokowanie transmisji neuro - aksonalnej niektórych neuronów STN oraz resztkowa aktywność neuronalna pozostałych komórek nerwowych STN potwierdza hipotezę o hamującym wpływie STN-DBS na aktywność neuronów w jądrze niskowzgórzowym [38].



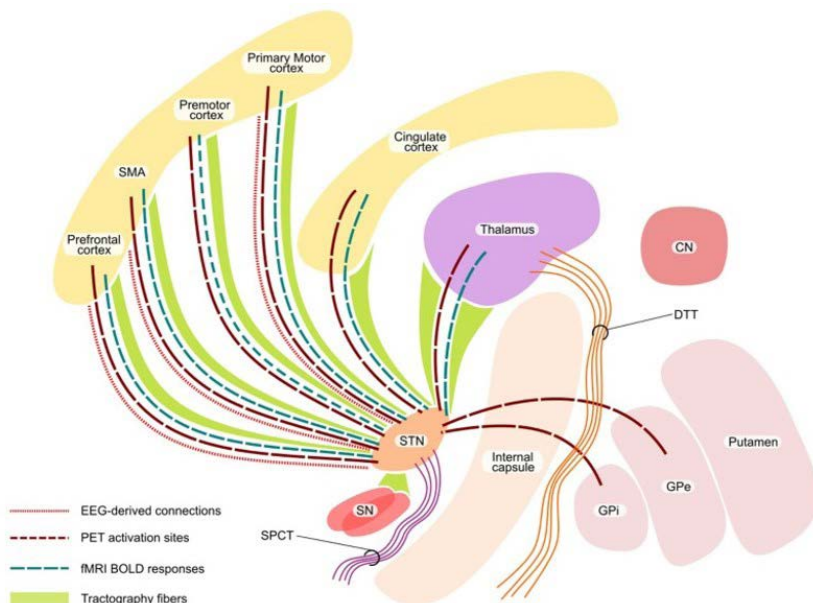
Rycina 2. Obwody nerwowe zwojów podstawy modulowane przez DBS oraz lewodopę [9].

Druga hipoteza mówi o aktywacji lokalnych ośrodków nerwowych. Okazuje się, że STN-DBS zwiększa aktywność neuronów w połączonych strukturach, takich jak neurony gałki bladej wewnętrznej (ang. internal globus pallidus, GPi) i istoty czarnej (ang. substantia nigra, SN) u małp z parkinsonizmem [39]. Z kolei u szczurów STN-DBS o niskiej intensywności indukował supresję GABA-ergiczną w SN poprzez aktywację neuronów gałki bladej zewnętrznej (ang. external globus pallidus, GPe), podczas gdy STN-DBS o wysokiej intensywności indukował pobudzenie glutaminergiczne w SN [40, 41]. Ponadto wykazano na szczurach, że STN-DBS indukuje wzrost aktywności neuronów kory ruchowej [27, 42, 43]. Inne badanie wykorzystujące optogenetykę wykazało, że selektywna stymulacja doprowadzających aksonów korowo-STN (ang. cortico-STN afferent axons) bez aktywacji aksonów odprowadzających łagodziła objawy u myszy z parkinsonizmem [26].

Trzecia hipoteza to tzw. hipoteza przerwania, w której nieprawidłowy przepływ informacji przez STN jest zakłócany przez STN-DBS. Wzajemne połączenie GPi-STN wytwarza nieprawidłowe, zsynchronizowane wzorce aktywności neuronów, a przerwanie przepływu informacji przez STN te wzorce zmniejsza [40, 44]. Ponadto, z powodu utraty modulacji dopaminergicznej, w chorobie Parkinsona obserwuje się zmniejszoną aktywność w szlaku bezpośrednim prążkowie-GPi (ang. striato-GPi direct pathway) oraz nadpobudliwość wzdłuż szlaków hiperbezpośredniego (ang. hyperdirect) i pośredniego prążkowie-GPe (ang. striato-GPe indirect). STN-DBS może zakłócać tę aktywność neuronalną w STN na szlakach bezpośrednich i pośrednich, a następnie zmniejszać aktywność patologiczną [45]. W związku z tym STN-DBS może skutecznie zmieniać interakcję rytmiczną poprzez modulowanie lub tłumienie patologicznej pobudliwości bez wyraźnego hamowania lub aktywacji ośrodków nerwowych [46].

4.2. Zależności pomiędzy STN, GPi a określonymi obszarami mózgu

Powszechnie uznane jest zaangażowanie STN i GPi w wiele obwodów łączących zwoje podstawy i obszary korowe, regulujących funkcje motoryczne, limbiczne i kojarzeniowe [47, 48, 49, 50, 51]. Taki wpływ STN i GPi na obwody nerwowe zapoczątkował próby zrozumienia mechanizmów modulacji DBS [Rycina 3].



Rycina 3. Wpływ DBS na sieci nerwowe [9].

4.3. Wpływ umiejscowienia elektrod na skuteczność leczenia choroby Parkinsona

U pacjentów z chorobą Parkinsona, za pomocą traktografii probabilistycznej, zidentyfikowano dwa szlaki: podwzgórzowo-mostowo-mózdkowy (ang. subthalamo-ponto-cerebellar tract, SPCT) i zębato-wzgórzowy (ang. dentate-thalamic tract, DTT) i wykazano, że aktywne pozycje kontaktowe w pobliżu DTT są związane z poprawą drżenia podczas stymulacji [52]. Niedawno wykazano za pomocą traktografii probabilistycznej (ang. probabilistic tractography), że z STN obszary, które często są związane z klinicznie efektywnymi kontaktami, to wzgórze, SN, pień mózgu i zakręt czołowy górny. Siła połączenia z górnym zakrętem czołowym i wzgórzem korelowała ze skutecznością kliniczną [53]. Ponadto postulowano modulację szlaku hiperbepośredniego między STN a regionami korowymi [54]. Niedawne badanie z wykorzystaniem traktografii opartej na dyfuzyjnym rezonansie magnetycznym (ang. magnetic resonance imaging, MRI) wykazało, że połączenia z ipsilateralnej kory ruchowej kończyły się głównie w grzbietowo-bocznym STN, dodatkowo podkreślając kluczową rolę ścieżek hiperbepośrednich w pośredniczeniu w efektach DBS [55]. Analiza obrazowania tensora dyfuzji (DTI) badająca mapę połączeń GPi ujawniła, że przednia część jest połączona

głównie z korą przedczołową, środkowa część z pniem mózgu i GPe, a grzbietowa GPi głównie ze wzgórzem i GPe ^[56]. Ponadto stwierdzono, że tylnobrzuszno-boczna część GPi, która, jak wykazano, daje najbardziej skuteczne wyniki w leczeniu choroby Parkinsona, jest połączona ze wzgórzem przez przewód pallido-wzgórzowy (ang. pallidothalamic tract, PT) ^[57]. Jest to również poparte wcześniejszymi odkryciami dotyczącymi funkcjonalnej percepcji PT jako głównego, czuciowo-ruchowego przewodu odprowadzającego GPi ^[58]. W jednej z prac zwrócono uwagę na rolę właściwości docelowej sieci nerwowej, jej profilu połączeń i związku z efektem klinicznym ^[51]. Właściwości topologiczne sieci, obejmującej korę czołową, przedczołową i zakręt obręczy, były bezpośrednio związane z pooperacyjnym wynikiem klinicznym. W szczególności ekscentryczność (sieciowa miara stopnia zakotwiczenia regionów mózgowych w stosunku do odległych obszarów) odwrotnie skorelowana z napięciem stymulacji DBS na elektrodzie aktywnej w celu uzyskania optymalnej odpowiedzi klinicznej ^[51]. W ten sposób można by pokazać, że wzór łączności oraz organizacja topologiczna sieci docelowej DBS są ważnymi i niezależnymi predyktorami skuteczności terapeutycznej DBS.

4.4. Postępowanie pooperacyjne, programowanie stymulacji

Po wszczępieniu stymulatorów do mózgu rozpoczyna się początkowa stymulacja. Neurolog wykonuje badanie podstawowe, sprawdzając efekty kliniczne i okno terapeutyczne (określenie progu dla efektów klinicznych i progu dla skutków ubocznych) dla każdego z kontaktów utrzymując stałą szerokość i częstotliwość impulsu. Kontakt z najlepszym stosunkiem korzyści klinicznych do skutków ubocznych jest wtedy aktywowany po obu stronach. Leczenie farmakologiczne jest następnie dostosowywane do stymulacji, przy czym najczęściej jako pierwszą stosuje się monoterapię lewodopą ^[59]. Redukcja lewodopy wymaga ostrożnego podejścia, aby osiągnąć próg najlepszego wyniku motorycznego bez uciążliwych dyskinez. Jeśli dawka lewodopy jest niewystarczająco zmniejszona, u pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak dyskinezy lub ruchy hiperkinetyczne przypominające płasawicę, impulsywność i mania. Z drugiej strony zbyt szybkie zmniejszenie lewodopy może prowadzić do apatii, depresji lub anhedonii ^[50]. Wykazano również, że zmniejszona dawka lewodopy jest czynnikiem ryzyka rozwoju zespołu niespokojnych nóg ^[60]. Skuteczność zarówno terapii DBS, jak i dopaminergicznej zależy od różnych czynników, takich jak cel DBS i dawka leków. Jednak różne objawy poznawcze, takie jak słowna płynność fonologiczna

i semantyczna, przetwarzanie wzrokowo-ruchowe czy zaburzenia nastroju (apatia, depresja, lęk) i inne objawy niemotoryczne nie reagują dobrze na żadną z terapii (zarówno DBS, jak i lewodopę) u większości pacjentów ^[61]. Dopasowując terapię skojarzoną, neurolog powinien zwrócić uwagę na wyżej wymienione synergiczne i zróżnicowane efekty obu terapii oraz indywidualne potrzeby pacjentów. Dalsze decyzje dotyczące farmakoterapii należy podejmować zgodnie z zaleceniami opartymi na dowodach naukowych ^[62].

Pacjenci po wszczepieniu DBS wymagają specjalistycznej neurorehabilitacji ^[63]. Przed jej wprowadzeniem należy określić indywidualne potrzeby i cele rehabilitacji dla każdego pacjenta z osobna. Terapia ukierunkowana na cel może obejmować fizjoterapię, terapię głosową Lee Silvermana (LSVT-BIG), terapię logopedyczną, terapię zajęciową, terapię rozmową, terapię poznawczą lub terapię behawioralną, w zależności od potrzeb pacjenta w celu uzyskania najlepszego długoterminowego wyniku klinicznego ^[63].

5. Podsumowanie

Lewodopa i DBS są obecnie standardowymi metodami leczenia choroby Parkinsona. Obie formy terapii w podobnym stopniu poprawiają objawy motoryczne, ale wykazują zróżnicowany wpływ na dyskinezy, objawy niemotoryczne i codziennie wykonywane czynności. Po początkowym okresie stosowania lewodopy (tak zwanym „miesiącu miodowym”), pojawia się kilka ograniczeń, w tym nieprawidłowości postawy, epizody tzw. zamrożenia pacjenta (ang. freezing), upośledzenie mowy, dysfunkcja układu autonomicznego, zaburzenia nastroju oraz funkcji poznawczych. Ponadto przy dłuższym stosowaniu leków obserwuje się skutki uboczne, zwłaszcza psychozy, fluktuacje motoryczne czy dyskinezy ^[8, 64, 65]. Również DBS nie poprawia drastycznie objawów niemotorycznych, które znacząco wpływają na jakość życia pacjentów ^[66, 67]. Niedawna metaanaliza oparta na 5-letniej obserwacji wykazała, że chociaż skuteczność STN-DBS i lewodopy była podobna, ich łączny wpływ na nasilenie motoryczne był addytywny ^[68]. Na poparcie panującego obecnie paradygmatu zmniejszania napięcia dopaminergicznego podczas postępowania pooperacyjnego wykazano również, że mniejsza redukcja leków dopaminergicznych może również skutkować mniejszą częstością występowania apatii i depresji ^[70]. Z tego też względu połączenie obu terapii, niezależnie od ich różnicujących mechanizmów i wyników, może być najlepszym podejściem do leczenia choroby Parkinsona. Jednak kilka ostatnich badań u starannie wyselekcjonowanych pacjentów z chorobą Parkinsona wykazało

obietujące wstępne wyniki wprowadzenia wcześniejszego leczenia za pomocą DBS i opóźnieniu terapii lewodopą ze względu na poważnie upośledzające działania niepożądane tego leku [70,71]. Dlatego też moment zastosowania DBS jest nadal przedmiotem dyskusji, a co za tym idzie tematem przyszłych badań nad przedłużeniem długoterminowych korzyści i modyfikacją naturalnego przebiegu choroby.

Wraz z rozwojem zaawansowanych technik obrazowania i dostępnością aparatów 7T do rezonansu magnetycznego (ang. 7T MRI scanners) możliwe stanie się przeprowadzanie głębokiej stymulacji mózgu w dokładniejszy sposób. Co więcej, nowe metody, takie jak obrazowanie tensora dyfuzji (ang. diffusion tensor imaging, DTI) prawdopodobnie zapewnią głębszy wgląd w mechanizmy DBS [72, 73]. Co więcej, wraz z rozwojem techniki pętli zamkniętej (ang. closed loop) i stymulacji adaptacyjnej, dynamiczne warunki stymulacji mogą znacznie zmniejszyć skutki uboczne DBS [74, 75]. Do podobnych postępów w terapii dopaminergicznej należy ulepszenie pompy do wlewu lewodopy do jelita czczego [76], zatwierdzenie długo działającej lewodopy (czas działania 5-6 godzin) [77], nowy odwracalny inhibitor MAO B - safinamid - stosowany celu wzmocnienia działania lewodopy [78] oraz preparat amantadyny o przedłużonym uwalnianiu (działającym 24 godziny) w celu znacznego zmniejszenia dyskinezy wywołanej przez lewodopę [79]. Odkrycia te nie tylko poprawią jakość życia pacjentów, ale także pomogą w zrozumieniu patofizjologicznych mechanizmów choroby Parkinsona.

Leki dopaminergiczne działają na receptory nie tylko w układzie nigrostriatalnym, ale także w układzie mezokortykalnym i mezolimbicznym. Taka charakterystyczna dystrybucja różnych receptorów zapewnia ogólny wpływ terapii na sieci mózgowe i wyjaśnia jej skutki uboczne. Przewagą DBS nad terapią dopaminergiczną jest to, że działa ona na selektywne sieci anatomiczne. Taka selektywność DBS gwarantuje mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia skutków ubocznych wywołanych stymulacją, zwłaszcza w przypadku ostatnio wdrożonej stymulacji kierunkowej za pomocą elektrod segmentowych. Jednak nawet jeśli neuroanatomiczna selektywność DBS jest ogromną korzyścią, terapia lekowa, a tym bardziej połączenie obu, nadal ma ogromne znaczenie dla najlepszego wyniku klinicznego w przypadku zaburzenia wielonarządowego, takiego jak choroba Parkinsona. Szczegółowe badanie połączeń STN i GPi oraz ich somatotopii jeszcze bardziej poprawiłoby wyniki leczenia dopaminergicznego i neurostymulacyjnego. Skrupulatne postępowanie przed-, około- i pooperacyjne ma kluczowe znaczenie dla najlepszego wyniku klinicznego [9].

Referencje

- [1] Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:308-312.
- [2] Martinez-Martin P. An introduction to the concept of "quality of life in Parkinson's disease." *J Neurol* 1998;245:Suppl 1:S2-S6.
- [3] Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005;20:523-539.
- [4] Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000;342:1484-1491.
- [5] The Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;345:956-963.
- [6] Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1105-1111.
- [7] Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-1934.
- [8] Bastide MF, Meissner WG, Picconi B, i in. Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*. 2015;132:96-168. doi:10.1016/j.pneurobio.2015.07.002.
- [9] Muthuraman M, Koirala N, Ciolac D, i in. Deep Brain Stimulation and L-DOPA Therapy: Concepts of Action and Clinical Applications in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2018;9. doi:10.3389/fneur.2018.00711.
- [10] Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(S3):S497-S508. doi:10.1002/mds.22028.

- [11] Huebert ND, Palfreyman MG, Haegele KD. A comparison of the effects of reversible and irreversible inhibitors of aromatic L-amino acid decarboxylase on the half-life and other pharmacokinetic parameters of oral L-3,4-dihydroxyphenylalanine. *Drug Metab Dispos.* 1983;11(3):195-200.
- [12] Salat D, Tolosa E. Levodopa in the Treatment of Parkinson's Disease: Current Status and New Developments. *Journal of Parkinson's Disease.* 2013;3(3):255-269. doi:10.3233/jpd-130186.
- [13] Kaakkola S, Teravainen H, Ahtila S, Rita H, Gordin A. Effect of entacapone, a COMT inhibitor, on clinical disability and levodopa metabolism in parkinsonian patients. *Neurology.* 1994;44(1):77-77. doi:10.1212/wnl.44.1.77.
- [14] Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, i in. Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations. *JAMA Neurol.* 2017;74(2):197. doi:10.1001/jamaneurol.2016.4703.
- [15] Mohl B, Berman BD, Shelton E, Tanabe J. Levodopa response differs in Parkinson's motor subtypes: A task-based effective connectivity study. *J Comp Neurol.* 2017;525(9):2192-2201. doi:10.1002/cne.24197.
- [16] Herz DM, Siebner HR, Hulme OJ, Florin E, Christensen MS, Timmermann L. Levodopa reinstates connectivity from prefrontal to premotor cortex during externally paced movement in Parkinson's disease. *NeuroImage.* 2014;90:15-23. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.11.023.
- [17] Michely J, Volz LJ, Barbe MT, i in. Dopaminergic modulation of motor network dynamics in Parkinson's disease. *Brain.* 2015;138(3):664-678. doi:10.1093/brain/awu381.
- [18] Bologna M, Suppa A, Conte A, Latorre A, Rothwell JC, Berardelli A. Are studies of motor cortex plasticity relevant in human patients with Parkinson's disease? *Clinical Neurophysiology.* 2016;127(1):50-59. doi:10.1016/j.clinph.2015.02.009.
- [19] Suppa A, Bologna M, Conte A, Berardelli A, Fabbrini G. The effect of L-dopa in Parkinson's disease as revealed by neurophysiological studies of motor and sensory functions. *Expert Review of*

- Neurotherapeutics. 2016;17(2):181-192. doi:10.1080/14737175.2016.1219251.
- [20] Pycroft L, Stein J, Aziz T. Deep brain stimulation: An overview of history, methods, and future developments. *Brain and Neuroscience Advances*. 2018;2:239821281881601. doi:10.1177/2398212818816017.
- [21] PENFIELD W. EPILEPSY AND SURGICAL THERAPY. *Arch NeurPsych*. 1936;36(3):449. doi:10.1001/archneurpsyc.1936.02260090002001.
- [22] Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of Experimental Parkinsonism by Lesions of the Subthalamic Nucleus. *Science*. 1990;249(4975):1436-1438. doi:10.1126/science.2402638.
- [23] DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*. 1990;13(7):281-285. doi:10.1016/0166-2236(90)90110-v.
- [24] Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov Disord*. 1991;6(4):288-292. doi:10.1002/mds.870060404.
- [25] Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, i in. Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2011;68(2). doi:10.1001/archneurol.2010.260.
- [26] Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM, Deisseroth K. Optical Deconstruction of Parkinsonian Neural Circuitry. *Science*. 2009;324(5925):354-359. doi:10.1126/science.1167093.
- [27] Li Q, Ke Y, Chan DCW, i in. Therapeutic Deep Brain Stimulation in Parkinsonian Rats Directly Influences Motor Cortex. *Neuron*. 2012;76(5):1030-1041. doi:10.1016/j.neuron.2012.09.032.
- [28] Udupa K, Bahl N, Ni Z, i in. Cortical Plasticity Induction by Pairing Subthalamic Nucleus Deep-Brain Stimulation and Primary Motor Cortical Transcranial Magnetic Stimulation in Parkinson's Disease. *J Neurosci*. 2016;36(2):396-404. doi:10.1523/jneurosci.2499-15.2016.

- [29] Kuriakose R, Saha U, Castillo G, i in. The Nature and Time Course of Cortical Activation Following Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease. *Cerebral Cortex*. 2009;20(8):1926-1936. doi:10.1093/cercor/bhp269.
- [30] Rosenbaum R, Zimnik A, Zheng F, i in. Axonal and synaptic failure suppress the transfer of firing rate oscillations, synchrony and information during high frequency deep brain stimulation. *Neurobiology of Disease*. 2014;62:86-99. doi:10.1016/j.nbd.2013.09.006.
- [31] Milosevic L, Kalia SK, Hodaie M, i in. Neuronal inhibition and synaptic plasticity of basal ganglia neurons in Parkinson's disease. *Brain*. 2017;141(1):177-190. doi:10.1093/brain/awx296.
- [32] Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of Experimental Parkinsonism by Lesions of the Subthalamic Nucleus. *Science*. 1990;249(4975):1436-1438. doi:10.1126/science.2402638.
- [33] Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, i in. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *The Lancet*. 1995;345(8942):91-95. doi:10.1016/s0140-6736(95)90062-4.
- [34] Filali M, Hutchison WD, Palter VN, Lozano AM, Dostrovsky JO. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Experimental Brain Research*. 2004;156(3):274-281. doi:10.1007/s00221-003-1784-y.
- [35] Welter ML, Houeto JL, Bonnet AM, i in. Effects of High-Frequency Stimulation on Subthalamic Neuronal Activity in Parkinsonian Patients. *Arch Neurol*. 2004;61(1):89. doi:10.1001/archneur.61.1.89.
- [36] Meissner W, Leblois A, Hansel D, i in. Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain*. 2005;128(10):2372-2382. doi:10.1093/brain/awh616.
- [37] Moran A, Stein E, Tischler H, Belevsky K, Bar-Gad I. Dynamic Stereotypic Responses of Basal Ganglia Neurons to Subthalamic Nucleus High-Frequency Stimulation in the Parkinsonian Primate. *Front Syst Neurosci*. 2011;5. doi:10.3389/fnsys.2011.00021.
- [38] Tai CH, Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross C, Benazzouz A. Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridles neuronal activity

- in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. *FASEB j.* 2003;17(13):1820-1830. doi:10.1096/fj.03-0163com.
- [39] Galati S, Mazzone P, Fedele E, i in. Biochemical and electrophysiological changes of substantia nigra pars reticulata driven by subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience.* 2006;23(11):2923-2928. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.04816.x.
- [40] Maurice N, Thierry AM, Glowinski J, Deniau JM. Spontaneous and Evoked Activity of Substantia Nigra Pars Reticulata Neurons during High-Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus. *J Neurosci.* 2003;23(30):9929-9936. doi:10.1523/jneurosci.23-30-09929.2003.
- [41] Lee KH, Chang SY, Roberts DW, Kim U. Neurotransmitter release from high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *Journal of Neurosurgery.* 2004;101(3):511-517. doi:10.3171/jns.2004.101.3.0511.
- [42] Li S, Arbuthnott GW, Jutras MJ, Goldberg JA, Jaeger D. Resonant Antidromic Cortical Circuit Activation as a Consequence of High-Frequency Subthalamic Deep-Brain Stimulation. *Journal of Neurophysiology.* 2007;98(6):3525-3537. doi:10.1152/jn.00808.2007.
- [43] Degos B, Deniau JM, Chavez M, Maurice N. Subthalamic Nucleus High-Frequency Stimulation Restores Altered Electrophysiological Properties of Cortical Neurons in Parkinsonian Rat. *Chacron MJ, red. PLoS ONE.* 2013;8(12):e83608. doi:10.1371/journal.pone.0083608.
- [44] Nambu A, Tokuno H, Hamada I, i in. Excitatory Cortical Inputs to Pallidal Neurons Via the Subthalamic Nucleus in the Monkey. *Journal of Neurophysiology.* 2000;84(1):289-300. doi:10.1152/jn.2000.84.1.289.
- [45] Chiken S, Nambu A. Disrupting neuronal transmission: mechanism of DBS? *Front Syst Neurosci.* 2014;8. doi:10.3389/fnsys.2014.00033.
- [46] Nambu, A., and S. Chiken. *Deep Brain Stimulation for Neurological Disorders, Theoretical Background and Clinical Application.* 2014.

- [47] Dostrovsky JO, Hutchison WD, Lozano AM. The Globus Pallidus, Deep Brain Stimulation, and Parkinson's Disease. *Neuroscientist*. 2002;8(3):284-290. doi:10.1177/1073858402008003014.
- [48] Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, i in. Functional organization of the basal ganglia: Therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(S3):S548-S559. doi:10.1002/mds.22062.
- [49] Deogaonkar, M., Vitek, J. L., Lozano, A. M., Gildenberg, P. L., & Tasker, R. R. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2009.
- [50] Volkmann J, Daniels C, Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(9):487-498. doi:10.1038/nrneurol.2010.111.
- [51] Koirala N, Fleischer V, Glaser M, i in. Frontal Lobe Connectivity and Network Community Characteristics are Associated with the Outcome of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Patients with Parkinson's Disease. *Brain Topogr*. 2017;31(2):311-321. doi:10.1007/s10548-017-0597-4.
- [52] Sweet JA, Walter BL, Gunalan K, Chaturvedi A, McIntyre CC, Miller JP. Fiber tractography of the axonal pathways linking the basal ganglia and cerebellum in Parkinson disease: implications for targeting in deep brain stimulation. *JNS*. 2014;120(4):988-996. doi:10.3171/2013.12.jns131537.
- [53] Vanegas-Aroyave N, Lauro PM, Huang L, i in. Tractography patterns of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Brain*. 2016;139(4):1200-1210. doi:10.1093/brain/aww020.
- [54] Hamani C, Florence G, Heinsen H, i in. Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Basic Concepts and Novel Perspectives. *eNeuro*. 2017;4(5):ENEURO.0140-17.2017. doi:10.1523/eneuro.0140-17.2017.
- [55] Petersen MV, Lund TE, Sunde N, i in. Probabilistic versus deterministic tractography for delineation of the cortico-subthalamic hyperdirect pathway in patients with Parkinson disease selected for deep brain stimulation. *Journal of Neurosurgery*. 2017;126(5):1657-1668. doi:10.3171/2016.4.jns1624.

- [56] da Silva NM, Ahmadi SA, Tafula SN, i in. A diffusion-based connectivity map of the GPi for optimised stereotactic targeting in DBS. *NeuroImage*. 2017;144:83-91. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.06.018.
- [57] Heilbrun MP, Koehler S, McDonald P, Faour F. Optimal Target Localization for Ventroposterolateral Pallidotomy: The Role of Imaging, Impedance Measurement, Macrostimulation and Microelectrode Recording. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1997;69(1-4):19-27. doi:10.1159/000099850.
- [58] Romanelli P, Esposito V, Schaal DW, Heit G. Somatotopy in the basal ganglia: experimental and clinical evidence for segregated sensorimotor channels. *Brain Research Reviews*. 2005;48(1):112-128. doi:10.1016/j.brainresrev.2004.09.008.
- [59] Alexoudi A, Shalash A, Knudsen K, i in. The medical treatment of patients with Parkinson's disease receiving subthalamic neurostimulation. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2015;21(6):555-560. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.03.003.
- [60] Kedia S, Moro E, Tagliati M, Lang AE, Kumar R. Emergence of restless legs syndrome during subthalamic stimulation for Parkinson disease. *Neurology*. 2004;63(12):2410-2412. doi:10.1212/01.wnl.0000147288.26029.b8.
- [61] Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *The Lancet Neurology*. 2012;11(5):429-442. doi:10.1016/s1474-4422(12)70049-2.
- [62] Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, i in. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(S3):S2-S41. doi:10.1002/mds.23829.
- [63] Allert N, Cheeran B, Deuschl G, i in. Postoperative rehabilitation after deep brain stimulation surgery for movement disorders. *Clinical Neurophysiology*. 2018;129(3):592-601. doi:10.1016/j.clinph.2017.12.035.

- [64] Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, i in. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain*. 2014;137(10):2731-2742. doi:10.1093/brain/awu195.
- [65] Oertel W, Schulz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J Neurochem*. 2016;139:325-337. doi:10.1111/jnc.13750.
- [66] Klingelhofer L, Samuel M, Chaudhuri KR, Ashkan K. An Update of the Impact of Deep Brain Stimulation on Non Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*. 2014;4(2):289-300. doi:10.3233/jpd-130273.
- [67] Kurtis MM, Rajah T, Delgado LF, Dafsari HS. The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the current evidence. *npj Parkinson's Disease*. 2017;3(1). doi:10.1038/npjparkd.2016.24.
- [68] Vizcarra JA, Situ-Kcomt M, Artusi CA, i in. Subthalamic deep brain stimulation and levodopa in Parkinson's disease: a meta-analysis of combined effects. *J Neurol*. 2018;266(2):289-297. doi:10.1007/s00415-018-8936-2.
- [69] Thobois S, Lhommée E, Klinger H, i in. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piri-bedil. *Brain*. 2013;136(5):1568-1577. doi:10.1093/brain/awt067.
- [70] Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, i in. Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *N Engl J Med*. 2013;368(7):610-622. doi:10.1056/nejmoa1205158.
- [71] Servello D, Saleh C, Bona A, Zekaj E, Zanaboni C, Porta M. Deep brain stimulation for Parkinson's disease prior to L-dopa treatment: A case report. *Surg Neurol Int*. 2016;7(36):827. doi:10.4103/2152-7806.194064.
- [72] Duchin Y, Abosch A, Yacoub E, Sapiro G, Harel N. Feasibility of Using Ultra-High Field (7 T) MRI for Clinical Surgical Targeting. Bankiewicz K, red. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e37328. doi:10.1371/journal.pone.0037328.

- [73] Delaloye S, Holtzheimer PE. Deep brain stimulation in the treatment of depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2014;16(1):83-91. doi:10.31887/dcns.2014.16.1/sdelaloye.
- [74] Fasano A, Lozano AM. Deep brain stimulation for movement disorders. *Current Opinion in Neurology*. 2015;28(4):423-436. doi:10.1097/wco.0000000000000226.
- [75] Wagle Shukla A, Okun MS. State of the Art for Deep Brain Stimulation Therapy in Movement Disorders: A Clinical and Technological Perspective. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2016;9:219-233. doi:10.1109/rbme.2016.2588399.
- [76] Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, i in. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *The Lancet Neurology*. 2014;13(2):141-149. doi:10.1016/s1474-4422(13)70293-x.
- [77] Hauser RA, Hsu A, Kell S, i in. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *The Lancet Neurology*. 2013;12(4):346-356. doi:10.1016/s1474-4422(13)70025-5.
- [78] Stocchi F, Torti M. Adjuvant therapies for Parkinson's disease: critical evaluation of safinamide. *DDDT*. Published online luty 2016:609. doi:10.2147/dddt.s77749.
- [79] Pahwa R, Tanner CM, Hauser RA, i in. Amantadine extended release for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASED Study). *Mov Disord*. 2015;30(6):788-795. doi:10.1002/mds.26159.

STEREOTAKTYCZNA TERMOTERAPIA LASEROWA POD KONTROLĄ REZONANSU MAGNETYCZNEGO – INNOWACYJNA METODA LECZENIA PADACZKI LEKOOPORNEJ

Marcin Jezierzański^{1, 2}, Michał Tutaj¹, Paulina Jaruga¹,
Karolina Grodkowska¹, Vanessa Gąsiorowska¹, Konrad Gigoń^{1, 2}

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Oddziale Klinicznym Kardiochirurgii, Transplantologii, Chirurgii Naczyniowej i Endowaskularnej SCCS

Abstrakt: Celem rozdziału jest zapoznanie czytelnika z zabiegiem stereotaktycznej termoterapii laserowej pod kontrolą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy, MRgLITT) – minimalnie inwazyjną metodą neurochirurgicznego leczenia schorzeń mózgu oraz szczegółowe omówienie jej zastosowania w leczeniu padaczki lekoopornej. We wstępie przybliżono definicję choroby, jej epidemiologię oraz znaczenie społeczne. Następnie zaprezentowany został przegląd dostępnych metod terapeutycznych, wraz z opisem techniki MRgLITT, a także omówiono dotychczasowe efekty jej zastosowania w terapii padaczki płata skroniowego – najczęstszej postaci padaczki lekoopornej. Przedstawione zostały również rezultaty wykorzystania MRgLITT w leczeniu padaczki dziecięcej. Dane zestawiono z wynikami uzyskiwanymi przy użyciu klasycznych metod neurochirurgicznych. MRgLITT jawi się bezpieczną i efektywną metodą terapii padaczki lekoopornej. Interesującym, pod kątem przyszłego kierunku rozwoju omawianej technologii, zdaje się być zastosowanie w zabiegu asysty robotów oraz sztucznej inteligencji.

Słowa kluczowe: MRgLITT, padaczka, neurochirurgia, leczenie

Abstract: The purpose of this chapter is to familiarize the reader with the magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy (MRgLITT) procedure - a minimally invasive method of neurosurgical treatment of brain diseases and to discuss in detail its application in the treatment of drug-resistant epilepsy. The introduction describes the definition of the disease, its epidemiology and social significance. Then, an overview of available therapeutic methods was presented, along with a description of the MRgLITT technique, and the effects of its use in the treatment of temporal lobe epilepsy - the most common form of drug-resistant epilepsy - were discussed. The results of the use of MRgLITT in the treatment of childhood epilepsy were also presented. The data were compared with the results obtained using classical neurosurgical methods. MRgLITT appears to be a safe and effective method of drug-resistant epilepsy therapy. Interesting, in terms of the future direction of development of the discussed technology, seems to be the use of robotic assistance and artificial intelligence in the procedure.

Keywords: MRgLITT, epilepsy, neurosurgery, treatment

1. Wprowadzenie

Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób neurologicznych na świecie. Szacuje się, że liczba pacjentów zmagających się z tą chorobą w Europie wynosi od 2,6 do 6 milionów, z roczną zachorowalnością w granicach 24-82 przypadków na 100000 osób. W USA natomiast co roku diagnozuje się od 44 do 162 przypadków na 100000 ^[1]. Częstość występowania padaczki jest większa w krajach nisko i średnio zamożnych w porównaniu do krajów wysoko-zamożnych ^[2]. Napady padaczkowe występują częściej w populacji mężczyzn niż kobiet ^[1, 2]. Zaobserwować można również różnice w zachorowalności na padaczkę w różnych grupach wiekowych ^[1, 2]. Choroba ta najczęściej dotyczy dzieci i osób w wieku podeszłym ^[1, 2], ze szczytami zachorowań w populacji niemowląt (<1 r.ż.) oraz w grupie seniorów powyżej 85 r.ż. ^[2].

Ustanowienie jednoznacznej definicji padaczki oraz napadu padaczkowego jest zadaniem wymagającym. Napad padaczkowy definiowany jest jako przejściowe wystąpienie objawów wywołanych nieprawidłową ekscesywną, synchroniczną aktywnością neuronalną mózgu. Stan ten charakteryzują: początek i koniec napadu, manifestacje kliniczne oraz nieprawidłowa zwiększona aktywność synchroniczna mózgu. Manifestacje kliniczne padaczki obejmują szerokie spektrum objawów i mogą dotyczyć: funkcji czuciowych, motorycznych, autonomicznych, stanu świadomości, stanu emocjonalnego, pamięci, umiejętności kognitywnych, czy zachowania. Spowodowane jest to faktem, że ognisko chorobowe może być zlokalizowane na obszarze całego mózgu, wliczając w to zarówno korę, jak i ośrodki podkorowe. Nieprawidłowa, zwiększona aktywność synchroniczna mózgu jest kryterium niezbędnym do rozpoznania napadu padaczkowego, choć nie jest ona swoista dla tego stanu, gdyż stwierdza się ją również w wielu innych schorzeniach neurologicznych m.in.: neuralgii nerwu trójdzielnego ^[3]. Kryteria kliniczne rozpoznania padaczki zaproponowane w 2005 roku przez Międzynarodową Ligę Przeciw Padaczce (International League Against Epilepsy, ILAE) okazały się niewystarczające w pewnych sytuacjach klinicznych ^[4]. W 2014 roku grupa robocza ILAE zaproponowała nową definicję padaczki, która uwzględnia postęp wiedzy dotyczący patogenezy napadów padaczkowych, jak również ryzyko ich nawrotów ^[4, 5]. Aktualnie padaczkę rozpoznać można, gdy spełnione zostanie co najmniej jedno z poniższych kryteriów ^[5]:

1. stwierdzenie przynajmniej 2 nieprovokowanych (lub odruchowych) epizodów napadowych występujących w odstępie czasowym ponad 24 godzin;

2. wystąpienie 1 napadu nieprovokowanego (lub odruchowego) oraz istniejące ryzyko nawrotu szacowane na przynajmniej 60% — co odpowiada ogólnemu wskaźnikowi ryzyka wystąpienia kolejnych napadów po 2 niesprovokowanych napadach podczas 10 lat obserwacji;
3. rozpoznanie zespołu padaczkowego (na podstawie obrazu klinicznego, encefalografii i innych badań pomocniczych).

Za wyleczony można uznać zespół padaczkowy zależny od wieku u osób, które osiągnęły wiek poza określonym dla danego zespołu i są wolne od napadów przez ponad 10 lat, z co najmniej 5-letnim okresem nieprzyjmowania leków przeciwpadaczkowych [5].

Dokładna klasyfikacja napadów padaczkowych jest zagadnieniem niezwykle złożonym [6], wykraczającym poza tematykę niniejszej pracy. Znaleźć ją można w wytycznych ILAE opublikowanych w 2017 roku [7].

2. Znaczenie społeczne

Padaczka jest chorobą o niebagatelnym znaczeniu społecznym, wpływającą destrukcyjnie na wiele sfer życia chorych. Schorzenie to rzutuje negatywnie m.in. na: relacje społeczne, seksualne, edukację czy zatrudnienie [8]. Odbija ona swoje piętno nie tylko na samym chorym, lecz także na jego rodzinie. Jakość życia wśród dzieci i nastolatków chorujących na padaczkę, jak i ich rodziców, jest wyraźnie niższa w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej [9]. Diagnoza padaczki u dziecka wymaga poświęcenia mu większej ilości czasu oraz troski rodzica, co może wpłynąć negatywnie na rozwój relacji chorego dziecka z jego rodzeństwem, osłabić poczucie wspólnoty rodzinnej jak również stygmatyzować całą rodzinę w kręgu najbliższej społeczności [8]. Badanie kohortowe przeprowadzone w Wielkiej Brytanii wskazuje na istotny wzrost poziomu lęku oraz spadek jakości snu wśród chorych na epilepsję w porównaniu do populacji ogólnej [10]. W grupie pacjentów tureckich, chorych na epilepsję, odsetek małżeństw oraz wskaźniki płodności były zaniżone w stosunku do średnich wyników dla tego kraju, procent bezrobotnych był podwyższony, a średnie zarobki miesięczne wśród badanych okazały się niższe niż w populacji ogólnej [11]. Wśród chorych na padaczkę w grupie wiekowej pomiędzy 4, a 15 rokiem życia 40% pacjentów doświadcza towarzyszących defektów neurologicznych, a najczęstsze z nich to niepełnosprawność intelektualna, trudności językowe lub inne zaburzenia kognitywne [12]. Inne przyczyny obniżonych wyników szkolnych dzieci i młodzieży dotkniętych padaczką

to między innymi: zaburzenia koncentracji i uwagi, senność (częste działanie niepożądane leków przeciwdrgawkowych) oraz problemy z pamięcią^[8, 12]. Ponadto padaczka wciąż pozostaje ogromnym ciężarem finansowym zarówno dla pacjentów, jak i państwowych systemów ochrony zdrowia^[13, 14]. Szacuje się, że w Polsce z chorobą tą zmaga się około 1% populacji, czyli 400 000 pacjentów. Grupa ta wymaga przewlekłej, kosztownej opieki medycznej. W latach 2014-2016 bezpośrednie koszty leczenia padaczki w Polsce wyniosły odpowiednio: 355 mln PLN, 368 mln PLN oraz 373 mln PLN, natomiast koszty pośrednie: 1 miliard PLN, 949 mln PLN oraz 848 mln PLN^[15].

Z uwagi na dane przytoczone powyżej istnieje potrzeba ciągłego rozwoju nowych, skutecznych metod terapeutycznych, a padaczka pozostaje jednym z najważniejszych problemów współczesnej neurologii i neurochirurgii.

3. Przegląd możliwości terapeutycznych

Z uwagi na mnogość możliwych manifestacji klinicznych padaczki, wiele odmian napadów oraz różnice w etiologii choroby u różnych pacjentów, istnieje wiele możliwości terapeutycznych, a podejście do każdego chorego powinno być indywidualne^[5, 16]. Obecnie najczęściej stosowanymi formami leczenia są: farmakoterapia i/lub interwencja neurochirurgiczna^[5, 16]. Wśród metod dopełniających należy wymienić: dietę ketogeniczną, stymulację nerwu błędnego czy głęboką stymulację mózgu^[16]. Przy wyborze ścieżki terapeutycznej lekarz powinien wziąć pod uwagę czynniki osobnicze pacjenta (wiek, płeć, styl życia, aktywność zawodową), etiologię choroby oraz rodzaj napadów. Pacjent powinien zostać również poinformowany o możliwych działaniach niepożądanych danego leku czy ryzyku związanym z zabiegiem, a ostateczna decyzja co do dalszego kierunku leczenia powinna być podjęta za zgodą i aprobatą pacjenta^[5].

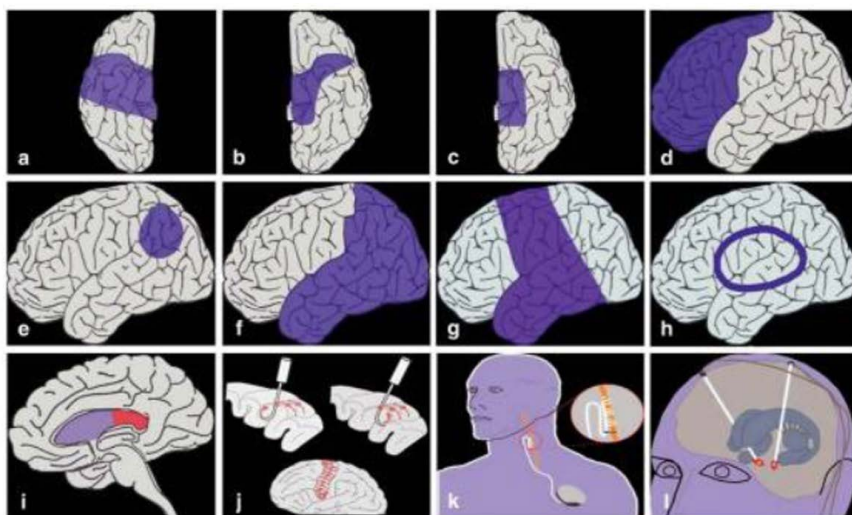
4. Pojęcie padaczki lekoopornej

Szacuje się, że w populacji pacjentów, nieprzyjmujących wcześniej leków przeciwpadaczkowych, ze świeżo zdiagnozowaną padaczką w wywiadzie, kontrolę napadów po zastosowaniu leku pierwszego rzutu osiąga się w 50% przypadków, zastosowanie drugiego leku pozwala z kolei na osiągnięcie kontroli u 65% chorych. Niestety tylko u 4% pacjentów udaje się osiągnąć uwolnienie od napadów po zastosowaniu trzeciego leku^[17]. Wynika z tego, że napady u około 1/3 chorych na epilepsję, nie będą możliwe do opanowania

farmakologicznie i grupa ta będzie wymagać alternatywnej formy terapii [18]. Ostatnie dekady to czas prężnego rozwoju neurologii klinicznej i wprowadzone na rynek zostało wiele nowych leków przeciwdrgawkowych o korzystniejszym profilu działań niepożądanych i lepiej tolerowanych przez pacjentów. Nie udało się natomiast do tej pory w znacznym stopniu zwiększyć ich skuteczności [19]. Według definicji ILAE, padaczka lekooporna rozpoznawana jest w sytuacji, gdy 2 kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów [20]. W takiej sytuacji najczęściej rekomendowanym dalszym postępowaniem jest interwencja neurochirurgiczna.

5. Techniki neurochirurgii klasycznej

Z anatomicznego punktu widzenia, większość ognisk padaczkowych lokalizuje się w przyśrodkowej części płata skroniowego, włączając w to hipokamp, zakręt przyhipokampowy, ciało migdałowate i korę śródwęchową [21]. Dane literaturowe potwierdzające wyższą skuteczność interwencji neurochirurgicznej w leczeniu padaczki w porównaniu do terapii lekowej są liczne. Jedno z badań randomizowanych, wskazuje na pełne uwolnienie od napadów u 58% pacjentów z padaczką płata skroniowego rok po zabiegu neurochirurgicznym, w porównaniu do 8% wśród chorych leczonych w tym okresie farmakologicznie [22]. Inne badania estymują prawdopodobieństwo ustąpienia napadów w okresie 10 lat po zabiegu na 50-75% [21]. Rozwój technik neurochirurgicznych pozwolił na znaczne poszerzenie spektrum możliwości terapeutycznych epilepsji, ustalając nowe standardy w leczeniu tego schorzenia, w sytuacjach, gdy metody zachowawcze okazują się niewystarczające. Techniki te można podzielić na resektywne, polegające na usunięciu padaczkorodnego ogniska mózgu oraz funkcjonalne, których istotą jest przerwanie lub zaburzenie połączeń neuronalnych ogniska z pozostałymi częściami mózgu [23]. Podsumowanie najważniejszych metod neurochirurgicznego leczenia padaczki znajduje się na rycinie poniżej (rycina 1.) [23].



Rycina 1. (a) – resekcja płata skroniowego typu 2/3, (b) – resekcja płata skroniowego typu „dziurki od klucza” (ang. keyhole approach), (c) – selektywna amygdalohipokampektomia (SAH), (d) – lobektomia, (e) – topektomia, (f) – multilobektomia, (g) – hemisferektomia, (h) – hemisferotomia, (i) – kalozotomia, (j) – mnożne transekcje subpialne, (k) – stymulacja nerwu błędnego, (l) – głęboka stymulacja mózgu (DBS) ^[23]

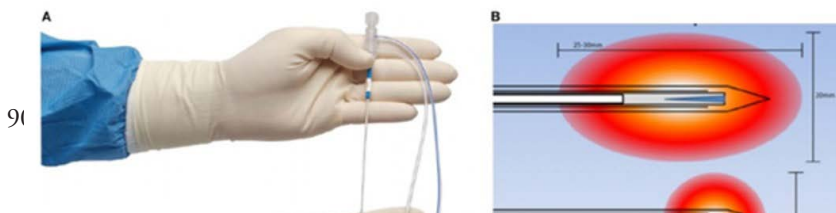
6. Stereotaktyczna termoterapia laserowa pod kontrolą rezonansu magnetycznego – opis metody

Stereotaktyczna termoterapia laserowa pod kontrolą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy, MRgLITT) jest stosunkowo nową metodą neurochirurgiczną pozwalającą na minimalnie inwazyjne leczenie padaczki oraz wielu innych schorzeń neurologicznych takich jak: pierwotne guzy mózgu, przerzuty nowotworowe do mózgu, martwica radiacyjna, czy ból przewlekły ^[24]. Istotą tej techniki jest selektywna, termiczna abłacja zmiany przy pomocy promieniowania laserowego. Źródło promieniowania wprowadza się do mózgu przez niewielki otwór w czaszce. Selektowna aplikacja lasera odbywa się przy pomocy włókien optycznych ^[24]. W leczeniu padaczki metodą MRgLITT najczęściej używa się niskonapięciowego lasera o długości fali 980 nm (Visualase®) ^[25]. Zakres penetracji tkanek mieści się w przedziale od 2 do 10 mm ^[26]. Energia laserowa dostarczana jest do ogniska padaczkowego przy pomocy aplikatora. W trakcie tego procesu temperatura tkanki wzrasta, co pozwala na zniszczenie obszaru mózgu objętego patologią ^[27]. Stopień destrukcji tkanki zależy od osiągniętej temperatury oraz od czasu ekspozycji ^[24]. Istnieje wiele czynników

wpływających na wahania temperatury w obrębie obszaru mózgu poddawane go zabiegowi MRgLITT. Kontrola oraz monitorowanie tego parametru są kluczowe dla zapewnienia całkowitej ablacji zmiany oraz powodzenia procedury. W ośrodkowym układzie nerwowym przestrzenie z płynem mózgowo-rdzeniowym oraz naczynia krwionośne w okolicy ogniska mogą absorbować energię cieplną, prowadząc do spadku temperatury operowanego obszaru. Choć efekt ten może prowadzić do niepełnej ablacji i niepowodzenia zabiegu, działa również jak izolator, chroniący okoliczne, zdrowe tkanki przed nieza mierzoną uszkodzeniem termicznym [24].

System MRgLITT składa się z trzech podjednostek: systemu laserowego, stacji pracy oraz rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging, MRI). W Stanach Zjednoczonych zatwierdzone przez Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) i dopuszczone do użytku klinicznego są aktualnie 2 systemy: Visualase (Visualase, Inc.) oraz NeuroBlate (Monteris Medical, Inc.), przy czym w leczeniu padaczki najczęściej stosowanym jest system Visualase [25]. Ogólny schemat budowy i mechanizm działania obydwu powyższych produktów jest podobny, a główne różnice dotyczą długości fali lasera, metody produkcji ciepła, systemu chłodzenia, i wzoru dystrybucji promieniowania [24]. W skład podjednostki laserowej wchodzi: źródło światła laserowego, włókna optyczne, aplikator, osłonka i końcówka dyfuzyjna (ilustracja 1.) [28]. Laser, generowany w źródle, transmitowany jest do obszaru poddawane go ablacji za pośrednictwem włókien optycznych [28].

Rezonans magnetyczny stosuje się w celu identyfikacji i lokalizacji ogniska oraz planowania trajektorii dla sondy laserowej [30]. Ponadto MRI wykorzystywany jest celem wizualizacji i oceny ilościowej dystrybucji ciepła w operowanym obszarze oraz w tkankach sąsiadujących. Ta relatywnie nowa metoda obrazowania nosi nazwę termometrii rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance thermometry, MRT) [24]. Umożliwia ona nieinwazyjną kontrolę temperatury okolicy zmiany i ocenę śmierci komórek w czasie rzeczywistym i z uwagi na to jest ona niezbędna dla zapewnienia maksymalnego bezpieczeństwa i skuteczności procedury [31]. Obraz uzyskiwany w rezonansie magnetycznym przed oraz w trakcie procedury MRgLITT przesyłany jest ze skanera MRI do połączonej z nim stacji pracy (ilustracja 2.), która na jego podstawie, tworzy i wyświetla mapy termiczne mózgu umożliwiające zespołowi operacyjnemu stały monitoring zabiegu oraz ocenę stopnia martwicy tkanek [24].



Ilustracja 1. chłodzony system aplikatora laserowego Visualase (Visualase cooled laser aplikator system, VCLAS); (A) – chłodzony aplikator laserowy z dwoma portami – jeden służący do wprowadzania, a drugi do wyprowadzania chłodziwa, (B) – VCLAS z 10 mm (na górze) i 3 mm (na dole) końcówką dyfuzyzną oraz stymulowana strefa ablacji, (C) – przedstawia budowę wewnętrzną VCLAS. Jest to dwukanałowa kaniula. Przez kanał centralny wprowadzane jest włókno optyczne z końcówką dyfuzyzną. Zewnętrzny kanał służy do cyrkulacji chłodziwa [29]



Ilustracja 2. - stacja pracy Visualase, (A) – komputer z dwoma monitorami, (B) – górny monitor w powiększeniu, (C) – górny monitor w powiększeniu z uwidocznioną płaszczyzną osiową [29]

7. Stereotaktyczna termoterapia laserowa pod kontrolą rezonansu magnetycznego w padaczce płata skroniowego

Najczęstszą postacią padaczki lekoopornej jest padaczka płata skroniowego (ang. temporal lobe epilepsy, TLE) [25]. „Złotym standardem” w leczeniu neurochirurgicznym TLE są: lobektomia przednia płata skroniowego (ang. anterior temporal lobectomy, ATL) lub selektywna amygdalohipokampektomia (ang. selective amygdalohippocampectomy, SAH) [25]. SAH minimalizuje powierzchnię resekcji w porównaniu do ATL. Lepsze wyniki w zakresie funkcji kognitywnych obserwowane u pacjentów po zabiegu SAH w porównaniu do ATL, pozwalają wysnuć wniosek, że mniejsza inwazyjność

metody operacyjnej pozwala w większym stopniu oszczędzić czynność obszarów mózgu sąsiadujących z poddawanym zabiegowi miejscem i zminimalizować ryzyko powikłań pooperacyjnych oraz ubytków neuropsychiatrycznych. Z tego względu technika MRgLITT jawi się obiecującą alternatywą dla opisanych powyżej klasycznych metod neurochirurgicznych leczenia TLE. Wśród najpoważniejszych komplikacji pooperacyjnych zabiegów stosowanych w padaczce płata skroniowego wymienia się zaburzenia pamięci, ze szczególnym naciskiem na pamięć werbalną [21]. Badanie przeprowadzone w 2015 roku, porównujące MRgLITT z otwartą operacją ukazuje lepiej zachowane funkcje kognitywne w zakresie rozpoznawania i nazywania przedmiotów w przypadku zabiegu ablacji [32]. Podobne wyniki uzyskał Dredla w 2016 roku [33] oraz Jermakowicz [34] i Shukla [25] w 2017 roku. Za prawdopodobną przyczynę takiego stanu rzeczy uznaje się większą precyzję MRgLITT, w porównaniu z resekcją klasyczną, co umożliwiła skuteczniejszą minimalizację uszkodzeń okolicznych, niezmiennych tkanek [35]. Z drugiej jednak strony istnieją doniesienia, sugerujące osłabienie funkcji kognitywnych po zastosowaniu zabiegu MRgLITT. Przemawia za tym badanie na populacji 43 pacjentów chorych na padaczkę przyśrodkowej części płata skroniowego (ang. mesial temporal lobe epilepsy, MTLE), u których zaobserwowano pogorszenie wyników w kategoriach pamięci werbalnej i narracyjnej [36]. W związku ze stosunkowo krótką historią zabiegu MRgLITT w leczeniu padaczki, a co za tym idzie niewielką próbą badawczą oraz różnicami proceduralnymi w różnych ośrodkach, dotyczącymi samego zabiegu, doboru pacjentów i ich oceny pooperacyjnej, dane co do wyższości ablacji laserowej nad klasycznymi metodami neurochirurgicznymi w zakresie pooperacyjnych ubytków neurologicznych pozostają niejednoznaczne [35]. Znane i potwierdzone są natomiast korzyści płynące z minimalnej inwazyjności omawianej procedury i skrócenia czasu hospitalizacji. Dotyczą one przede wszystkim zmniejszonego ryzyka komplikacji ogólnych takich jak: infekcje czy powikłania zakrzepowo-zatorowe [21]. Kolejną, niezwykle istotną i wartą poruszenia kwestią pozostaje efektywność MRgLITT w osiąganiu trwałej kontroli napadów. Praca przeglądowa opublikowana w 2022 roku, zestawiająca dane kliniczne dotyczące skuteczności MRgLITT w leczeniu lekoopornej postaci padaczki płata skroniowego, a także innych form epilepsji, m.in.: okołokomorowej heterotopii węzłowej (ang. paraventricular heterotopia, PVH), sugeruje nieznacznie tylko mniejszą skuteczność omawianej metody w porównaniu z metodami klasycznej neurochirurgii. Z badania wynika, że ustąpienie napadów w populacji dorosłych uzyskiwano u 53 do 80% pacjentów z lekooporną padaczką płata skroniowego. Stosując

klasyczne metody (ATL lub SAH) neurochirurgicznego leczenia tego schorzenia, trwałe uwolnienie od napadów udaje się uzyskać u 60-80% chorych [25].

8. Stereotaktyczna termoterapia laserowa pod kontrolą rezonansu magnetycznego w padaczce dziecięcej

W populacji pediatrycznej jedynie poniżej 1% kandydatów do otwartej resekcji chirurgicznej lekoopornego ogniska jest ostatecznie poddawanych zabiegowi. Wśród najistotniejszych przyczyn takiego stanu rzeczy wymienia się dużą inwazyjność procedury, a co za tym idzie ryzyko powikłań pooperacyjnych. Z tego względu MRgLITT jawi się szczególnie korzystną alternatywą dla tej grupy chorych. Shukla i wsp. [25], wskazują na ustąpienie napadów u 41-100% pacjentów pediatrycznych, poddawanych MRgLITT, prezentujących szerokie spektrum chorób padaczkowych. Trwałe uwolnienie od napadów w tej populacji, po zabiegu resekcji chirurgicznej, uzyskuje się w 50-70% przypadków. Artykuł wskazuje ponadto na potencjalne przyszłe zastosowanie MRgLITT w zabiegu kalozotomii. Autorzy wnioskują, że MRgLITT jest bezpieczną i skuteczną metodą terapeutyczną w leczeniu lekoopornej padaczki w populacji pediatrycznej, zaznaczając przy tym, że przytaczane w pracy badania są ograniczone niewielką próbą badawczą i relatywną nowością procedury [25]. Obiecującą perspektywę zastosowania techniki MRgLITT w populacji pediatrycznej sugeruje również Remick i wsp. [37]. Przytaczane badanie zwraca uwagę na bezpieczeństwo i efektywność zabiegu w terapii padaczki wywołanej zmianą podwzgórzową typu hamartoma, nazywając nową opcję terapeutyczną „przełomową”. Inne dotychczasowe zastosowania MRgLITT wymieniane w pracy to m.in.: MTLE, ogniskowa dysplazja korowa, padaczka bez zmian w rezonansie magnetycznym (ang. MRI-negative epilepsy), padaczka związana z naczyniakiem jamistym OUN, padaczka wyspowa i zabieg kalozotomii. Dziedzina neuro-onkologii również zdaje się obiecującą w kontekście zastosowania MRgLITT. Ponadto artykuł potwierdza lepsze wyniki kognitywne po operacji z użyciem systemu MRgLITT w porównaniu ze standardowymi technikami neurochirurgicznymi, wśród pacjentów z padaczką płata skroniowego. Autorzy nadmienią, iż istnieje potrzeba dalszych badań z użyciem metody MRgLITT w populacji pediatrycznej, ponieważ dane dotyczące jej zastosowania w tej grupie chorych nie pozwalają jeszcze określić definitywnie, czy jest ona lepszą alternatywą dla klasycznego podejścia neurochirurgicznego [37].

9. Stereotaktyczna termoterapia laserowa pod kontrolą rezonansu magnetycznego z asystą robota

Interesującą modyfikacją MRgLITT jest stereotaktyczna termoterapia laserowa z asystą robota. Potencjalnie może ona pozwolić w przyszłości na zwiększenie efektywności, bezpieczeństwa i precyzji metody MRgLITT. Brak jak na razie dużych prac przeglądowych na temat tej nowatorskiej techniki, a dostępna literatura bazuje na pojedynczych raportach. Przypadek, przytoczony w tej pracy, pochodzi z artykułu z 2014 roku i dotyczy 19-letniej kobiety, z 10-letnią lekooporną padaczką ogniskową w wywiadzie. Spośród zaproponowanych możliwości terapeutycznych, pacjentka zdecydowała się na stereotaktyczną termoterapię laserową. Zabieg z użyciem robota ROSA (Medtech Surgical, Inc.) odbył się w Cleveland Clinic i trwał łącznie 90 minut, z czego właściwa ablacja laserowa niecałe 3 minuty. Oczekiwania na obraz MRI zajęło 45 minut, a pozostałe 30 minut – przygotowania pola operacyjnego. Pooperacyjna ocena skanów rezonansu magnetycznego wykazała całkowitą



Ilustracja 3 (A), (B) – śródoperacyjne fotografie ukazujące trajektorię robota, (C) – pasaż aplikatora laserowego w głąb mózgu przez wydrążony otwór w czaszce, (D) – odłączenie oraz usunięcie robota po umiejscowieniu sondy laserowej, celem wykonania śródoperacyjnego skanu MRI, (E) – obraz pooperacyjny po zaopatrzeniu rany ^[38]

ablację ogniska. Pacjentka, nie prezentując żadnych deficytów neurologicznych lub objawów innych powikłań pozabiegowych, została następnego dnia wypisana do domu [38]. Dokumentację zdjęciową z przebiegu operacji przedstawiono poniżej (ilustracja 3.).

10. Podsumowanie

Dotychczasowe doniesienia dotyczące zastosowania MRgLITT w leczeniu padaczki lekoopornej, zarysowują tę technikę jako obiecującą alternatywę dla neurochirurgii klasycznej zarówno w populacji dorosłej, jak i pediatrycznej. Efektywność metody w zakresie kontroli napadów padaczkowych zdaje się dorównywać obecnym standardom neurochirurgicznego leczenia padaczki lekoopornej, lub nieznacznie tylko im ustępować. Największą zaletą metody MRgLITT jest jej minimalna inwazyjność, szczególnie korzystna dla komfortu i bezpieczeństwa pacjentów, którzy narażeni są na mniejszą liczbę ogólnych komplikacji pooperacyjnych oraz mogą w krótszym czasie opuścić szpital po zabiegu. Pooperacyjne deficyty w zakresie funkcji kognitywnych, szczególnie pamięci, są jednym z najistotniejszych problemów neurochirurgii klasycznej. Chorzy poddawani zabiegowi MRgLITT prezentują lepsze wyniki w zakresie pamięci werbalnej w porównaniu z pacjentami po otwartej resekcji. Ponadto, minimalna inwazyjność metody pozwala na przeprowadzenie zabiegu u pacjentów niekwalifikujących się do operacji technikami klasycznymi m.in.: u pacjentów pediatrycznych. Dostępne do tej pory dane, dotyczące zastosowania MRgLITT w terapii padaczki lekoopornej są ograniczone, dlatego istnieje pilna potrzeba dalszych badań nad skutecznością i bezpieczeństwem tej nowatorskiej technologii. Interesujące również zdaje się wprowadzenie asysty robotów oraz sztucznej inteligencji jako modyfikacji zabiegu MRgLITT, zwłaszcza w kontekście niezwykle szybkiego rozwoju przemysłu wysokiej technologii i coraz odważniejszych prób implementacji jego osiągnięć do współczesnej medycyny.

Referencje

- [1] Behr, C., Goltzene, M. A., Kosmalki, G., Hirsch, E., & Ryvlin, P. (2016). Epidemiology of epilepsy. *Revue neurologique*, 172(1), 27-36.
- [2] Beghi, E. (2020). The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*, 54(2), 185-191.

- [3] Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005 Apr;46(4):470–2. - definicje ILAE.
- [4] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475–82. praktyczna, kliniczna definicja ILAE 2015.
- [5] Rejdak, K., Rola, R., Mazurkiewicz-Bełdzińska, M., Halczuk, I., Błaszczuk, B., Rysz, A., & Ryglewicz, D. (2016). Diagnostyka i leczenie padaczki u osób dorosłych—rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 12(1), 15-27.
- [6] Falco-Walter, J. J., Scheffer, I. E., & Fisher, R. S. (2018). The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy research*, 139, 73-79. klasyfikacja padaczki i porównanie starej i nowej.
- [7] Fisher, R. S. (2017). The new classification of seizures by the International League Against Epilepsy 2017. *Current neurology and neuroscience reports*, 17(6), 1-6. nowa klasyfikacja ILAE 2017.
- [8] Hills, M. D. (2007). The psychological and social impact of epilepsy. *Neurol Asia*, 12(Suppl 1), 10-2.
- [9] Bompori, E., Niakas, D., Nakou, I., Siamopoulou-Mavridou, A., & Tzoufi, M. S. (2014). Comparative study of the health-related quality of life of children with epilepsy and their parents. *Epilepsy & Behavior*, 41, 11-17.
- [10] Jacoby, A., Snape, D., Lane, S., & Baker, G. A. (2015). Self-reported anxiety and sleep problems in people with epilepsy and their association with quality of life. *Epilepsy & Behavior*, 43, 149-158.
- [11] Ak, P. D., Atakli, D., Yuksel, B., Guveli, B. T., & Sari, H. (2015). Stigmatization and social impacts of epilepsy in Turkey. *Epilepsy & Behavior*, 50, 50-54.
- [12] Mula, M., & Sander, J. W. (2016). Psychosocial aspects of epilepsy: a wider approach. *BJPsych open*, 2(4), 270-274.

- [13] Allers, K., Essue, B. M., Hackett, M. L., Muhunthan, J., Anderson, C. S., Pickles, K., ... & Jan, S. (2015). The economic impact of epilepsy: a systematic review. *BMC neurology*, 15, 1-16.
- [14] Strzelczyk, A., Reese, J. P., Dodel, R., & Hamer, H. M. (2008). Cost of epilepsy: a systematic review. *Pharmacoeconomics*, 26, 463-476.
- [15] Mela, A., Staniszevska, A., Wrona, W., Poniatowski, Ł. A., Jarczyński, J., & Niewada, M. (2019). The direct and indirect costs of epilepsy in Poland estimates for 2014–2016 years. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 19(3), 353-362.
- [16] Gerald Liu, MD, Nicole Slater, Pharm D, and Allen Perkins, MD, MPH. Epilepsy: Treatment Options: *Am Fam Physician*. 2017;96(2):87-96.
- [17] Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314–319.
- [18] Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain* 2006; 129 (pt 3): 617– 624.
- [19] Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new-onset epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2018;18(4):260–268.
- [20] Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T., Brodie M.J. i wsp. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069–1077.
- [21] Zemmar, A., Nelson, B. J., & Neimat, J. S. (2020). Laser thermal therapy for epilepsy surgery: current standing and future perspectives. *International Journal of Hyperthermia*, 37(2), 77-83.
- [22] Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345(5):311–318.
- [23] Schulze-Bonhage, A., & Zentner, J. (2014). The preoperative evaluation and surgical treatment of epilepsy. *Deutsches Ärzteblatt International*, 111(18), 313.

- [24] Salem, U., Kumar, V. A., Madewell, J. E., Schomer, D. F., de Almeida Bastos, D. C., Zinn, P. O., ... & Colen, R. R. (2019). Neurosurgical applications of MRI guided laser interstitial thermal therapy (LITT). *Cancer Imaging*, 19(1), 1-13.
- [25] Shukla, N. D., Ho, A. L., Pendharkar, A. V., Sussman, E. S., & Halpern, C. H. (2017). Laser interstitial thermal therapy for the treatment of epilepsy: evidence to date. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2469-2475.
- [26] Mensel, B., Weigel, C., & Hosten, N. (2006). Laser-induced thermotherapy. *Minimally invasive tumor therapies*, 69-75.
- [27] Visualase®: MRI-Guided Laser Ablation: Medtronic <https://www.medtronic.com/ca-en/healthcare-professionals/products/neurological/laser-ablation/visualase.html>.
- [28] Stafford RJ, Fuentes D, Elliott AA, Weinberg JS, Ahrar K. Laser-induced thermal therapy for tumor ablation. *Crit Rev Biomed Eng*. 2010;38(1):79–100.
- [29] LaRiviere, M. J., & Gross, R. E. (2016). Stereotactic laser ablation for medically intractable epilepsy: the next generation of minimally invasive epilepsy surgery. *Frontiers in surgery*, 3, 64.
- [30] Jethwa PR, Barrese JC, Gowda A, Shetty A, Danish SF. Magnetic resonance thermometry-guided laser-induced thermal therapy for intracranial neoplasms: initial experience. *Neurosurgery*. 2012;71(1 Suppl Operative):133–44 144–135.
- [31] Rieke V, Butts Pauly K. MR thermometry. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(2):376–90.
- [32] Drane, D. L., Loring, D. W., Voets, N. L., Price, M., Ojemann, J. G., Willie, J. T., ... & Gross, R. E. (2015). Better object recognition and naming outcome with MRI-guided stereotactic laser amygdalohippocampotomy for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 56(1), 101-113.
- [33] Dredla, B. K., Lucas, J. A., Wharen, R. E., & Tatum, W. O. (2016). Neurocognitive outcome following stereotactic laser ablation in two patients with MRI-/PET+ mTLE. *Epilepsy & Behavior*, 56, 44-47.

- [34] Jermakowicz, W. J., Kanner, A. M., Sur, S., Bermudez, C., D'Haese, P. F., Kolcun, J. P. G., ... & Jagid, J. R. (2017). Laser thermal ablation for mesiotemporal epilepsy: analysis of ablation volumes and trajectories. *Epilepsia*, 58(5), 801-810.
- [35] Drane, D. L. (2018). MRI-guided stereotactic laser ablation for epilepsy surgery: promising preliminary results for cognitive outcome. *Epilepsy research*, 142, 170-175.
- [36] Donos, C., Breier, J., Friedman, E., Rollo, P., Johnson, J., Moss, L., ... & Tandon, N. (2018). Laser ablation for mesial temporal lobe epilepsy: surgical and cognitive outcomes with and without mesial temporal sclerosis. *Epilepsia*, 59(7), 1421-1432.
- [37] Remick, M., McDowell, M. M., Gupta, K., Felker, J., & Abel, T. J. (2020). Emerging indications for stereotactic laser interstitial thermal therapy in pediatric neurosurgery. *International Journal of Hyperthermia*, 37(2), 84-93.
- [38] Gonzalez-Martinez, J., Vadera, S., Mullin, J., Enatsu, R., Alexopoulos, A. V., Patwardhan, R., ... & Najm, I. (2014). Robot-assisted stereotactic laser ablation in medically intractable epilepsy: operative technique. *Operative Neurosurgery*, 10(2), 167-173.

SATRALIZUMAB - NOWOCZESNA TERAPIA BIOLOGICZNA W LECZENIU NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER (NMOSD)

**Patryk Kubiak, Aleksander Kubiak, Konrad Kulka,
Donata Kowalczyk, Izabela Bywalec, Wiktoria Król**

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

Abstrakt: Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) jest rzadką, przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą, charakteryzującą się zmianami astrocytopatycznymi w ośrodkowym układzie nerwowym. Dotychczas głównym celem leczenia NMOSD jest zmniejszenie częstości i ciężkości nawrotów oraz minimalizacja przyszłej niepełnosprawności. Leczenie immunosupresyjne jest stosowane długoterminowo w celu zapobiegania nawrotom, ale wiąże się z poważnymi powikłaniami. Nowoczesna terapia satralizumabem przynosi nadzieje na wyeliminowanie tych reakcji niepożądanych, jak i zmniejsza częstość nawrotów choroby, co za tym idzie ryzyko pełnej niepełnosprawności, gdyż jako jedyna ma ukierunkowane działanie hamujące szlak patogenetyczny choroby. Niniejszy rozdział ma na celu opisanie mechanizmu działania satralizumabu oraz korzyści ze zmiany dotychczasowego leczenia w przyszłości.

Słowa kluczowe: satralizumab, NMOSD, przeciwciało, monoklonalne

Abstract: Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is a rare, chronic, autoimmune disease characterised by astrocytopathic changes in the central nervous system. To date, the main goal of NMOSD treatment is to reduce the frequency and severity of relapses and minimise future disability. Immunosuppressive treatment is used long-term to prevent relapse but is associated with serious complications. Modern satralizumab therapy brings the hope of eliminating these adverse reactions as well as reducing the frequency of relapses and thus the risk of full disability, as it is the only one with a targeted inhibitory effect on the pathogenetic pathway of the disease. This chapter aims to describe the mechanism of action of satralizumab and the benefits of changing current treatment in the future.

Keywords: satralizumab, NMOSD, monoclonal, antibody

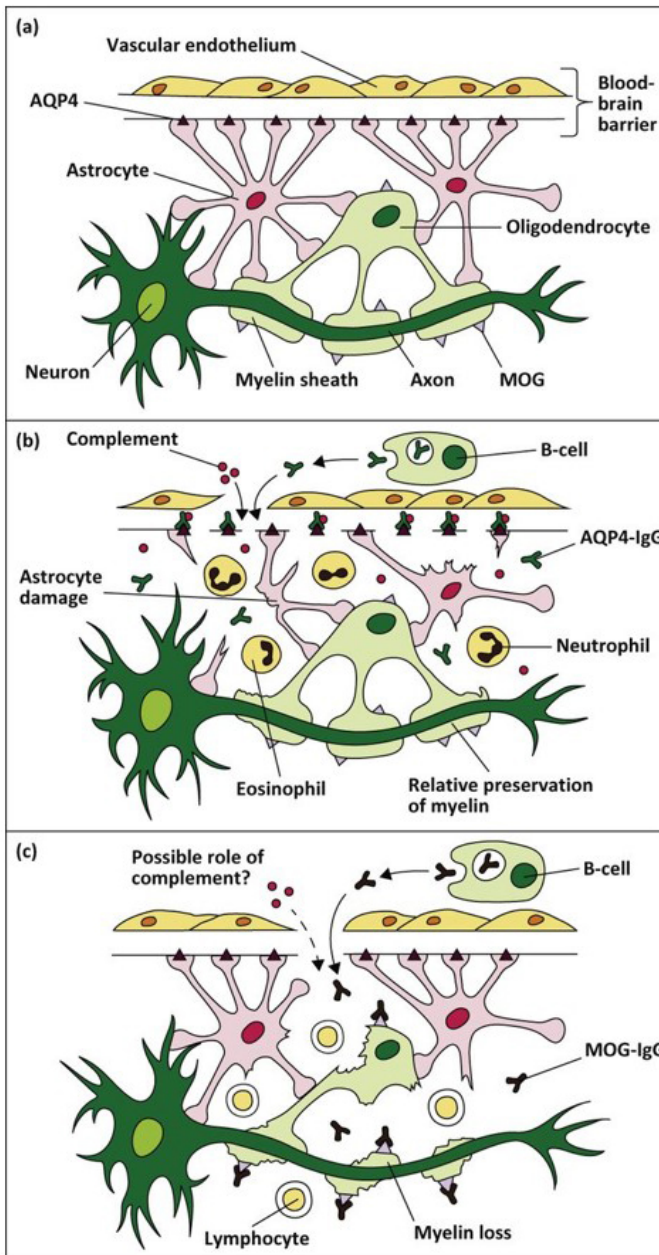
1. Wstęp

Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) jest autoimmunologiczną chorobą neurologiczną. Początkowo znana była jako choroba Devica. Charakteryzuje się występującymi zmianami zapalnymi obejmującymi głównie nerw wzrokowy i rdzeń kręgowy^[1-3] oraz ewentualnie pień mózgu i mózdzek.^[2, 4, 5] Objawy obejmują zaburzenia widzenia^[2, 6], paraliż, utratę czucia i zaburzenia czynności pęcherza moczowego^[1, 2], a także nudności, wymioty i czkawkę z powodu zmian obejmujących pole najdalsze w pniu mózgu^[1, 2, 7]. Ból i zmęczenie są powszechnym objawem w ciągu całej choroby. Niepełnosprawność może pojawić się po jednym ataku i może narastać z każdym jego nawrotem. Częstość występowania NMOSD wynosi 0,3-4,4 na 100 000 osób. Znacznie częściej występuje u Azjatów niż u osób rasy kaukaskiej^[8]. Rzeczywista częstość występowania prawdopodobnie jest wyższa, gdyż nawet 30-40% przypadków NMOSD było w przeszłości błędnie diagnozowanych jako SM, szczególnie przed opracowaniem testów na obecność przeciwciał AQP4 - swoistych dla NMOSD. Większość pacjentów jest w wieku 35-45 lat, ale choroba może występować również u dzieci i osób starszych. NMOSD występuje zwykle sporadycznie, choć odnotowano kilka przypadków rodzinnych^[4, 9].

2. Patogeneza NMOSD

Najczęściej spotykanym kanałem wodnym w mózgu, rdzeniu kręgowym i nerwach wzrokowych jest AQP4. W mózgu AQP4 znajduje się w miejscach mających kontakt z płynem mózgowo-rdzeniowym, szczególnie w wyrostkach astrocytów bariery krew-mózg^[12, 13]. Kanały AQP4 znajdują się również w przewodach zbiorczych nerki, komórkach okładzinowych żołądka, drogach oddechowych, gruczołach wydzielniczych i mięśniach szkieletowych, ale dzięki lokalnym inhibitorom dopełniacza tkanki te są chronione przed patogenym działaniem AQP4-Abs (AQP4-IgG). Niestety w mózgu nie ma ochronnych inhibitorów dopełniacza, które mogłyby chronić astrocyty^[14].

AQP4-Abs to głównie izotyp IgG1. Przeciwciała AQP4 indukują produkcję IL-6 w astrocytach z kanałami AQP4 oraz upośledzają funkcję bariery krew-mózg przez działanie IL-6^[15]. Gdy AQP4-Abs zwiąże się z zewnątrzkomórkową domeną receptora AQP4 następuje komórkowe uszkodzenie astrocytów przez dopełniacz, a także następuje internalizacja transportera dla glutaminianu^[16]. Astrocyt staje się bezużyteczny, co prowadzi do wycofania



Rycina 1. (a) Ta ilustracja przedstawia miejsca ekspresji akwaporyny-4 (AQP4) i glikoproteiny mieliny oligodendrocytów (MOG) w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). AQP4 ulega ekspresji na wyrostkach astrocytów w barierze krew-mózg. MOG ulega ekspresji na oligodendrocytach na najbardziej zewnętrznych blaszkach osłonek mielinowych. (b) AQP4-Abs (IgG) są produkowane systemowo przez dojrzałe limfocyty B, a po przekroczeniu bariery krew-mózg, aktywują uszkodzenie astrocytów z udziałem dopełniacza. Początkowo mielina jest względnie zachowana. Środowisko zapalne składa się z neutrofilii i eozynofili. (c) MOG-Abs (IgG) są również produkowane poza OUN i powodują demielinizację poprzez słabo poznane mechanizmy^[10, 11].

„wsparcia” otaczających go oligodendrocytów i neuronów, następuje infiltracja granulocytów, której towarzyszy uszkodzenie oligodendrocytów i demielinizacja^[17]. W przeciwieństwie do SM, demielinizacja w NMOSD jest wydarzeniem wtórnym i występuje jako konsekwencja pierwotnego uszkodzenia astrocytów^[11].

3. Leczenie NMOSD

Obecne leczenie polega na leczeniu skutków rzutów choroby głównie przez glikokortykosteroidy, jak i hamuje się działanie układu odpornościowego za pomocą azatiopryny, rytuksymabu, mykofenolanu mofetylu, metotreksatu, mitoksantronu, cyklofosfamidu. Stosuje się również plazmaferezę i dożylną immunoglobulinę. U niektórych pacjentów leki te są skuteczne, ale nawet około połowa chorych nie odpowiada na takie leczenie. Wszystkie te leki nie działają swoiście na przeciwciała AQP4, czyli nie działają przyczynowo, a jedynie modulują układ odpornościowy chorego, przez co jest narażony na szereg działań niepożądanych, przedstawionych w poniższej tabeli. Nowe leki biologiczne takie jak satralizumab hamują wytwarzanie patogennych przeciwciał, czyli działają rzeczywiście przyczynowo i dzięki temu skutecznie zapobiegają kolejnym rzutom choroby. W przypadku NMOSD każdy rzut pozostawia poważny ubytek w stanie zdrowia pacjenta i poważną niesprawność, nawet kalectwo. Zadaniem nowoczesnego leczenia jest zatem zapobieganie wystąpienia następnych rzutów choroby, a nie leczenie objawowe NMOSD.

Tabela 1. Leki immunosupresyjne w obecnym leczeniu NMOSD i ich działania niepożądane.^{18, 19, 20, 21}

Lek	Mechanizm działania	Wskazania	Działania niepożądane
Prednizolon	Wiąże się z receptorami dla glikokortykoidów na komórkach i wywołuje ogólną immunosupresję	I linia leczenia	Działania niepożądane dla GKS, w tym hiperglikemia, nadciśnienie, powstawanie owrzodzeń, otyłość, zaburzenia metabolizmu elektrolitów
Plazmafereza	Zmniejsza ilość krążących AQP4-IgG, składników dopełniacza i cytokin	I linia leczenia	Alergie, zaburzenia czynności układu krzepnięcia
IVIg	Zmniejszenie liczby czynników humoralnych	I linia leczenia	Koagulopatia

Azatiopryna	Antagonista puryn w DNA i RNA, zakłóca proliferację limfocytów	I linia leczenia	Hepatotoksyczność, leukopenia, nawracające zakażenia, nudności, biegunka, wysypka, zwiększone ryzyko chłoniaka
Rytuksymab	Przeciwciało anti-CD20 i CD19, zmniejszenie liczby limfocytów B	I linia leczenia	Infekcje, leukopenia, hepatotoksyczność
Mykofenolan mofetylu	Inhibitor dehydrogenazy monofosforanu inozyny, zakłóca produkcję limfocytów	I linia leczenia	Fotowrażliwość, leukopenia, infekcje, bóle głowy, bóle brzucha, zaparcia
Metotreksat	Antagonista kwasu foliowego	II linia leczenia	Zapalenia płuc, leukopenia, hepatotoksyczność
Mitoksantron	Inhibitor topoizomazy II, upośledza syntezę DNA i RNA, hamuje funkcje limfocytów T i B	II linia leczenia	Nudności, hepatotoksyczność, leukopenia, wstrzymanie miesiączki, utrata włosów, infekcje, kardiotoxyczność, ostra białaczka
Cyklofosfamid	Inhibitor mitozy	II linia leczenia	Hiponatremia, kardiotoxyczność, pancytopenia, zakażenia

4. Satralizumab

Satralizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG2 wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego przy użyciu technologii rekombinowanego DNA^[22], który został opracowany przez Chugai Pharmaceutical i Roche do leczenia NMOSD. Uważa się, że mechanizm działania satralizumabu jest ukierunkowany na wiele aspektów przyczyniających się do rozwoju choroby u pacjentów z NMOSD, poprzez wiązanie się z receptorami IL-6 umieszczonymi na błonie jak i wolnymi receptorami, blokując w ten sposób szlaki sygnalizacyjne IL-6^[22,23,24]. Poprzez hamowanie szlaków sygnałowych IL-6 satralizumab zmniejsza stan zapalny i autoimmunologiczną aktywację limfocytów T i B, zapobiegając przy tym różnicowaniu się limfocytów B w plazmocyty wydzielające AQP4-IgG^[24, 25]. Satralizumab wykorzystuje nowatorską technologię przeciwciał recyklingowych, która pozwala na odłączenie się satralizumabu od receptora IL-6 w sposób zależny od pH, wydłużając jego czas krążenia w organizmie - po pobraniu przez komórkę kompleks przeciwciało-antygen jest transportowany do endosomu, tam w kwaśnym środowisku satralizumab oddysocjowuje od receptora IL-6 i jest transportowany z powrotem do błony plazmatycznej szlakiem recyklingu endosomalnego poprzez wiązanie się z receptorem FcRn, co prowadzi do uwolnienia

wolnego satralizumabu z powrotem do osocza, gotowego do związania kolejnego receptora IL-6^[25, 26].

Satralizumab jest dostępny w postaci jednorazowej, wstępnie napełnionej strzykawki zawierającej 120 mg/ml satralizumabu do wstrzyknięć podskórnych. Zalecana dawka wynosi 120 mg w tygodniu 0, 2 i 4, a następnie w dawkach podtrzymujących 120 mg co 4 tygodnie. Podczas leczenia należy monitorować poziom enzymów wątrobowych co 4 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące, a następnie co 3 miesiące przez rok; liczbę neutrofilów monitorować 4-8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, później zgodnie ze wskazaniami klinicznymi^[22, 27, 28, 29].

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi satralizumabu są: bóle głowy (19,2%), bóle stawów (13,5%), zmniejszenie liczby białych krwinek (13,5%), hiperlipidemia (13,5%) i reakcje związane ze wstrzyknięciem produktu (12,5%).

Satralizumab jest dostępny w Polsce pod nazwą handlową Enspryng, w lutym 2022 roku znalazł się na liście 21 technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, które mogą zostać sfinansowane w ramach Funduszu Medycznego. Następnie w listopadzie 2022 roku znalazł się na liście refundacyjnej Funduszu Medycznego jako terapia o wysokim poziomie innowacyjności.

5. Badania kliniczne

Najważniejszymi badaniami nad oceną skuteczności i bezpieczeństwa stosowania satralizumabu u pacjentów z NMOSD są badania SAKuraSky i SAKuraStar. Dalsze badania pod nazwą SAKuraMoon są prowadzone, a przewidywalny termin ich zakończenia to kwiecień 2024 r.

5.1. Badanie SAKuraSky

Badanie SAKuraSky było wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem 3 fazy dotyczącym satralizumabu w połączeniu z terapiami immunosupresyjnymi (którymi była azatiopryna, mykofenolan mofetylu lub doustne kortykosteroidy, młodzież mogła otrzymywać doustne kortykosteroidy jako dodatek do azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu) u pacjentów z NMOSD. Roczny wskaźnik nawrotów (ARR) został obliczony jako liczba nawrotów choroby podzielona przez całkowitą liczbę pacjentolat z ryzykiem. Dorosli i młodzież w wieku

12-74 lat byli randomizowani w stosunku 1:1 do otrzymywania 120 mg podskórnej wyjściowej dawki leczenia immunosupresyjnego lub placebo w tygodniach 0, 2, 4, a następnie co 4 tygodnie.

Okres podwójnie ślepej próby zakończył się po odnotowaniu 26 zdefiniowanych przez protokół nawrotów. Pacjenci kwalifikowali się do wejścia do okresu otwartego rozszerzenia badania SAKuraSky (OLE), jeśli ukończyli okres podwójnie ślepej próby lub jeśli doświadczyli nawrotu. W sumie 36 pacjentów otrzymujących wyjściowo doustne kortykosteroidy weszło w okres OLE w programie SAKuraSky, z czego 16 zmniejszyło dawkę przyjmowanych GKS. W okresie OLE pacjenci zmniejszali dawkę doustnych GKS. Większość pacjentów robiła to stopniowo, przez kilka lat. Jeden pacjent, który był wolny od nawrotów podczas OLE, miał tymczasowe zwiększenie dawki steroidu podczas zmniejszania, które nie przekroczyło dawki podstawowej. Trzech pacjentów całkowicie odstawiło steroidy, przy czym jeden z nich przeszedł bezpośrednio z dawki 10 mg/dobę do stanu wolnego od steroidów. U dwóch z 16 pacjentów wystąpiły leczone nawroty kliniczne w trakcie OLE, obaj pacjenci byli seropozytywni na AQP4-IgG. Jeden pacjent doświadczył dwóch leczonych nawrotów klinicznych, pierwszy przed rozpoczęciem przez pacjenta zmniejszania dawki steroidów, a drugi nawrót w trakcie zmniejszania dawki. U jednego pacjenta wystąpił leczone nawrót kliniczny krótko po zmniejszeniu dawki steroidu z 25 mg/dobę do 10 mg/dobę. Średni czas ekspozycji na satralizumab u pacjentów leczonych steroidami podczas OLE wynosił 163,6 tygodni, co odpowiada 50,2 pacjentolatom leczenia satralizumabem. Satralizumab był dobrze tolerowany w tej grupie pacjentów, z profilem bezpieczeństwa porównywalnym z profilem w całej populacji badania w okresie podwójnie ślepej próby.

Ogólnie rzecz biorąc, zmniejszenie dawki steroidów nie wpłynęło negatywnie na ryzyko nawrotu choroby w tej grupie pacjentów, o czym świadczy wskaźnik ARR, który był liczbowo niższy niż w grupie otrzymującej satralizumab i placebo. Trzech pacjentów było w stanie całkowicie zaprzestać stosowania steroidów i wszyscy trzej byli wolni od nawrotów w okresie OLE. W ciągu 50,2 pacjentolat leczenia satralizumabem zaobserwowano trzy nawroty u dwóch pacjentów, z których żaden nie był ciężki, a u pacjentów z nawrotami nie doszło do trwałego zwiększenia niepełnosprawności mierzonej za pomocą EDSS (Expanded Disability Status Scale). Satralizumab był dobrze tolerowany u pacjentów leczonych steroidami, a profil bezpieczeństwa był porównywalny z profilem bezpieczeństwa w ogólnej populacji badania SAKuraSky^[30]. Obecnie nie ma wytycznych dotyczących właściwego procesu

zmniejszania dawki steroidów u pacjentów z NMOSD. Takai i wsp. zaobserwowali, że wśród osób, które zmniejszyły dawkę steroidów po nawrocie NMOSD - osoby, które zmniejszały ją gwałtownie były dwukrotnie bardziej narażone na wystąpienie kolejnych nawrotów, niż osoby zmniejszające ją bardziej stopniowo^[31].

5.2. Badanie SAKuraStar

Badanie SAKuraStar było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem równoległym 3 fazy monoterapii satralizumabem, po czym nastąpił otwarty okres przedłużenia. Badanie odbywało się w 44 ośrodkach badawczych, w tym w szpitalach uniwersyteckich i klinikach 13 państw: Bułgarii, Kanadzie, Chorwacji, Gruzji, Włoszech, Malezji, Polsce, Rumunii, Korei Południowej, Tajwanie, Turcji, USA i Ukrainie. Kwalifikującymi się uczestnikami byli dorośli w wieku 18-74 lat, którzy chorują na NMOSD z AQP4-IgG seropozytywnym lub seronegatywnym^[4]. Liczba pacjentów seronegatywnych AQP4-IgG była ograniczona do około 30% całkowitej populacji badania. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do otrzymywania satralizumabu 120 mg lub placebo podskórnie w tygodniach 0, 2, 4, a następnie co 4 tygodnie w okresie podwójnie ślepej próby. Podczas badania zabronione było stosowanie leków immunosupresyjnych tj. azatiopryny, mykofenolanu mofetylu, kortykosteroidów, jak i dożylnych immunoglobulin. GKS i dożylne immunoglobuliny były dozwolone w terapii ratunkowej podczas badania. Stosowanie leków przeciwbólowych było dozwolone.

W badaniu 63 pacjentów zostało przydzielonych do leczenia satralizumabem, a 32 do leczenia placebo. Okres podwójnie ślepej próby leczenia zakończył się zgodnie z planem 1-5 lat po losowym przydzieleniu ostatniego zapisanego pacjenta. W sumie w okresie podwójnie ślepej próby zaobserwowano 35 zdefiniowanych w protokole nawrotów. 19 (30%) z 63 pacjentów otrzymujących satralizumab miało protokolarnie zdefiniowany nawrót w porównaniu z 16 (50%) z 32 pacjentów przyjmujących placebo. Pacjenci leczeni placebo wykazywali krótszy czas do nawrotu choroby i wyższy wskaźnik wycofania się z leczenia, niż pacjenci leczeni satralizumabem. 76% z 63 pacjentów przyjmujących satralizumab nie miało nawrotu w 48 tygodniu, w porównaniu z 62% z 32 pacjentów przyjmujących placebo w 48 tygodniu. W podgrupie seropozytywnej AQP4-IgG, 9 (22%) z 41 pacjentów otrzymujących satralizumab w porównaniu z 13 (57%) z 23 otrzymujących placebo

doświadczyło zdefiniowanego w protokole nawrotu choroby. Również w tej samej podgrupie 83% pacjentów otrzymujących satralizumab nie miało nawrotu do 48 tygodnia, a 77% nie miało go do 96 tygodnia, podczas gdy u osób otrzymujących placebo 55% nie miało nawrotu do 48 tygodnia, a 41% nie miało go do 96 tygodnia. Jeżeli chodzi o podgrupę seronegatywną u 10 (46%) z 22 pacjentów otrzymujących satralizumab wystąpił nawrót, w porównaniu z 3 (33%) z 9 pacjentów otrzymujących placebo. Również w tej podgrupie 63% pacjentów otrzymujących satralizumab i 78% otrzymujących placebo nie miało nawrotu zarówno w 48 tygodniu, jak i w 96 tygodniu. Ogólny wskaźnik zakażeń, w tym poważnych był podobny między grupą leczoną z satralizumabem i grupą placebo, przy czym u pacjentów leczonych satralizumabem nie odnotowano zakażeń oportunistycznych. W badaniu SAKuraStar wykazano, że pacjenci z NMOSD otrzymujący monoterapię satralizumabem mieli znacząco zmniejszony odsetek nawrotów w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo^[32].

6. Podsumowanie

NMOSD jest rzadką chorobą neurodegeneracyjną o podłożu autoimmunologicznym, której najważniejszym celem leczenia jest zapobieganie ciężkim rzutom tej choroby, a tym samym poważnej niesprawności, a nawet śmierci. Chorzy, którzy są skutecznie leczeni nowoczesnym lekiem, mają szansę na zachowanie sprawności i dobrej jakości życia - pracować zawodowo i spełniać się rodzinnie. Głównym celem terapii podtrzymującej NMOSD jest zmniejszenie częstości i ciężkości nawrotów oraz minimalizacja przyszłej niepełnosprawności. Dotychczasowe leczenie metodami immunosupresyjnymi, najczęściej glikokortykosteroidami działało głównie objawowo, minimalizując degeneracyjne działanie nawrotów chorobowych. Żadne z dotychczasowego leczenia nie działało przyczynowo na NMOSD, jedynie satralizumab jest w stanie wiązać się z receptorami IL-6, blokując szlak patogenetyczny choroby. W badaniach SAKuraSky oraz SAKuraStar udowodniono, że satralizumab jest w stanie zmniejszyć ryzyko nawrotu u pacjentów z NMOSD w porównaniu do placebo, szczególnie u pacjentów, którzy byli seropozytywni w stosunku do AQP4-IgG. Niestety w wyżej wymienionych badaniach nie zaobserwowano, aby satralizumab miał wpływ na zmniejszenie bólu, jak i zmęczenia, które jest przewlekłe u chorych z NMOSD. Satralizumab jest jednak wartościową opcją terapeutyczną dla pacjentów z NMOSD, którego ryzyko działań niepożądanych jest mniejsze niż dotychczasowego leczenia.

Referencje

- [1] Oh J, Levy M. Neuromyelitis optica: an antibody-mediated disorder of the central nervous system. *Neurol Res Int.* 2012;2012:460825. doi:10.1155/2012/460825.
- [2] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85(2):177-189. doi:10.1212/WNL.0000000000001729.
- [3] Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(4):663-679. doi:10.1016/j.mayocp.2016.12.014.
- [4] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007;6(9):805-815. doi:10.1016/S1474-4422(07)70216-8.
- [5] Lemos MD, Carvalho GB, Carvalho RS, Bichuetti DB, de Oliveira EM, Abdala N. Neuromyelitis optica spectrum disorders: beyond longitudinally extensive transverse myelitis. *Clin Radiol.* 2015;70(6):630-637. doi:10.1016/j.crad.2015.02.016.
- [6] Kitley J, Leite MI, Nakashima I, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain.* 2012;135(Pt 6):1834-1849. doi:10.1093/brain/aws109.
- [7] Seok JM, Cho EB, Lee HL, et al. Clinical characteristics of disabling attacks at onset in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci.* 2016;368:209-213. doi:10.1016/j.jns.2016.06.030.
- [8] Levin MH, Bennett JL, Verkman AS. Optic neuritis in neuromyelitis optica. *Prog Retin Eye Res.* 2013;36:159-171. doi:10.1016/j.preteyeres.2013.03.001.
- [9] Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol.* 2014;176(2):149-164. doi:10.1111/cei.12271.

- [10] Whittam D, Wilson M, Hamid S, Keir G, Bhojak M, Jacob A. What's new in neuromyelitis optica? A short review for the clinical neurologist. *J Neurol.* 2017;264(11):2330-2344. doi:10.1007/s00415-017-8445-8.
- [11] Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain J, Noonan C, Jacob A. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med (Lond).* 2019;19(2):169-176. doi:10.7861/clinmedicine.19-2-169.
- [12] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004;364(9451):2106-2112. doi:10.1016/S0140-6736(04)17551-X.
- [13] Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med.* 2005;202(4):473-477. doi:10.1084/jem.2005030.
- [14] Saadoun S, Papadopoulos MC. Role of membrane complement regulators in neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2015;21(13):1644-1654. doi:10.1177/1352458515571446.
- [15] Takeshita Y, Obermeier B, Coteleur AC, et al. Effects of neuromyelitis optica-IgG at the blood-brain barrier in vitro. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016;4(1):e311. Published 2016 Dec 19. doi:10.1212/NXI.0000000000000311.
- [16] Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2007;69(24):2221-2231. doi:10.1212/01.WNL.0000289761.64862.ce <http://aestheticcosmetology.com/wp-content/uploads/2019/01/ke2018.5-4.pdf>.
- [17] Hinson SR, Roemer SF, Lucchinetti CF, et al. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2. *J Exp Med.* 2008;205(11):2473-2481. doi:10.1084/jem.20081241.
- [18] Wu Y, Zhong L, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;27:412-418. doi:10.1016/j.msard.2018.12.002.

- [19] Kleiter I, Gold R. Present and Future Therapies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurotherapeutics*. 2016;13(1):70-83. doi:10.1007/s13311-015-0400-8.
- [20] Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, et al. Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations. *Mult Scler Relat Disord*. 2012;1(4):180-187. doi:10.1016/j.msard.2012.06.002.
- [21] Sherman E, Han MH. Acute and Chronic Management of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17(11):48. doi:10.1007/s11940-015-0378-x.
- [22] Hoffmann-La Roche Limited. PrEnspryng® satralizumab injection solution, 120 mg/mL, subcutaneous: Canadian prescribing information. 2020. <https://www.rochecanada.com> .
- [23] Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(9):493-506. doi:10.1038/nrneurol.2014.141.
- [24] Chihara N, Aranami T, Sato W, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(9):3701-3706. doi:10.1073/pnas.1017385108.
- [25] Collongues N, Ayme-Dietrich E, Monassier L, de Seze J. Pharmacotherapy for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Current Management and Future Options. *Drugs*. 2019;79(2):125-142. doi:10.1007/s40265-018-1039-7.
- [26] Igawa T, Ishii S, Tachibana T, et al. Antibody recycling by engineered pH-dependent antigen binding improves the duration of antigen neutralization. *Nat Biotechnol*. 2010;28(11):1203-1207. doi:10.1038/nbt.1691.
- [27] Roche Pharma (Schweiz) AG. Enspryng®: information for healthcare professionals. 2020. <https://www.swissmedicin.ch/?Lang=EN>.
- [28] ENSPRYNG™ (satralizumab-mwge): US prescribing information. https://www.gene.com/download/pdf/enspryng_prescribing.pdf .
- [29] Chugai Pharmaceutical. Enspryng (satralizumab) subcutaneous injection 120mg syringe: Japanese prescribing information. 2020. <https://www.pmda.go.jp/>.

- [30] Yamamura T, Araki M, Fujihara K, et al. Exploring steroid tapering in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder treated with satralizumab in SAKuraSky: A case series. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;61:103772. doi:10.1016/j.msard.2022.103772.
- [31] Takai Y, Kuroda H, Misu T, et al. Optimal management of neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin-4 antibody by oral prednisolone maintenance therapy. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;49:102750. doi:10.1016/j.msard.2021.102750.
- [32] Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(5):402-412. doi:10.1016/S1474-4422(20)30078-8.

W POSZUKIWANIU SKUTECZNEGO LEKU NA AMD - PRZEGLĄD NOWOCZESNYCH TERAPII

**Wiktoria Sokołowska, Natalia Zawronek, Barbara Sławińska,
Karolina Kruk, Maja Kruplewicz, Wojciech Jaworski**

Studenckie Koło Naukowe im. Prof. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki, Wydział
Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Starcze zwyrodnienie plamki żółtej (ang. Aged-related Macular Degeneration AMD) jest przewlekłą, postępującą chorobą oka. Jest jedną z głównych przyczyn nieodwracalnej utraty ostrości widzenia centralnego, a także ślepoty. Jej patogeniza prawdopodobnie jest wieloczynnikowa. Stosowane dotychczas metody leczenia są niewystarczająco skuteczne, ze względu na złożoność interakcji czynników metabolicznych, funkcjonalnych, genetycznych i środowiskowych. Główne zmiany będące przyczyną choroby obserwuje się w nabłonku barwnikowym siatkówki (ang. retinal pigment epithelium RPE), fotoreceptorach, błonie Brucha i w naczyniówce gałki ocznej. W tym rozdziale przedstawiono pokrótce aktualny postęp oraz perspektywy przyszłych strategii terapeutycznych zarówno w leczeniu mokrego i suchego AMD. Terapia anti-VEGF, przeciwciała bispecyficzne, leki biopodobne, terapia genowa, PDS - the Port Delivery System oraz nanosekundowa terapia laserowa to tylko część proponowanych przez badaczy rozwiązań w poprawie ostrości wzroku u chorych na AMD. Profilaktyka oraz leczenie AMD nadal są bardzo ograniczone, szczególnie w postaci suchej AMD, dlatego stale poszukuje się nowych rozwiązań terapeutycznych.

Słowa kluczowe: zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (AMD), suche AMD, mokre AMD

Abstract: Age-related Macular Degeneration (AMD) is a chronic, progressive eye disease that threatens vision and is one of the leading causes of irreversible loss of central visual acuity, as well as blindness. Its pathogenesis is likely multifactorial, involving metabolic, functional, genetic, and environmental factors. Current treatment methods are insufficiently effective due to the complexity of the interactions between these factors. The main changes causing the disease are observed in the retinal pigment epithelium (RPE), photoreceptors, Bruch's membrane, and choroid of the eye. This review briefly presents current progress and future perspectives

on therapeutic strategies for both wet and dry AMD. Anti-VEGF therapy, bispecific antibodies, biosimilars, gene therapy, the Port Delivery System (PDS), and nanosecond laser therapy are just some of the proposed solutions by researchers to improve visual acuity in AMD patients. Prevention and treatment of AMD are still very limited, especially in the dry form of the disease, which is why new therapeutic solutions are constantly being sought.

Keywords: Aged-related Macular Degeneration, dry AMD, wet AMD

1. Wstęp

Plamka żółta jest okrągłym obszarem o średnicy 5,5 mm, którego środek znajduje się 0,53mm - 0.8 mm poniżej środka tarczy nerwu wzrokowego. Jest to centralna część siatkówki odpowiedzialna za najbardziej wyspecjalizowane zadania ludzkiego oka, takie jak ostrość widzenia. Starcze zwyrodnienie plamki żółtej to schorzenie, które zajmuje przede wszystkim nabłonek barwnikowy siatkówki (ang. retinal pigment epithelium RPE), błonę Brucha, naczyniówkę włosowatą i leżącą pod nią naczyniówkę. RPE pełni funkcje homeostatyczne siatkówki m.in. wchłanianie składników odżywczych, fagocytosę i równowagę elektrolitową, natomiast naczyniówka dostarcza składniki odżywcze do zewnętrznych warstw siatkówki [1]. Błona Brucha pośredniczy w interakcjach między RPE, a blaszką naczyń włosowatych. To ona jest miejscem rozwoju istotnych zmian neowaskularnych w AMD. RPE natomiast, jest odpowiedzialny za odżywienie warstwy czopków i pręcików, które są fotoreceptorami wykonującymi proces fototransdukcji. Atrofia oraz dysfunkcje nabłonka barwnikowego siatkówki u chorych, zakłócają sygnał z siatkówki, w konsekwencji prowadząc nawet do utraty wzroku.

Na rozwój AMD wpływają także zmiany mikronaczyniowe. Czynnikiem wpływającym niekorzystnie na naczynia krwionośne, powodując ich uszkodzenia są m.in. nadciśnienie i hiperlipidemia [2].

Możemy wyróżnić dwie postaci AMD, sucha (zanikowa, niewysiękowa, GA - ang.geographic atrophy) stanowiąca 80% do 85% wszystkich przypadków i gorzej rokująca, postać mokra (neowaskularna, wysiękowa) dzieląca się na neowaskularyzację naczyniówkową (ang. choroidal neovascularization CNV) i polipoidalną wakułopatię naczyniówki (ang. polypoidal choroidal vasculopathy PCV) [3,4]. Etapy choroby możemy podzielić na cztery stadia, które związane są z występowaniem druz, czyli punktowych, bezpostaciowych złogów bogatych w lipidy (lipofuscyna) oraz nieprawidłowości pigmentacyjnych. Pierwsze stadium - występowanie starczych zmian z niewielkimi druzami, bez nieprawidłowości pigmentacyjnych. Drugie - występowanie kilku

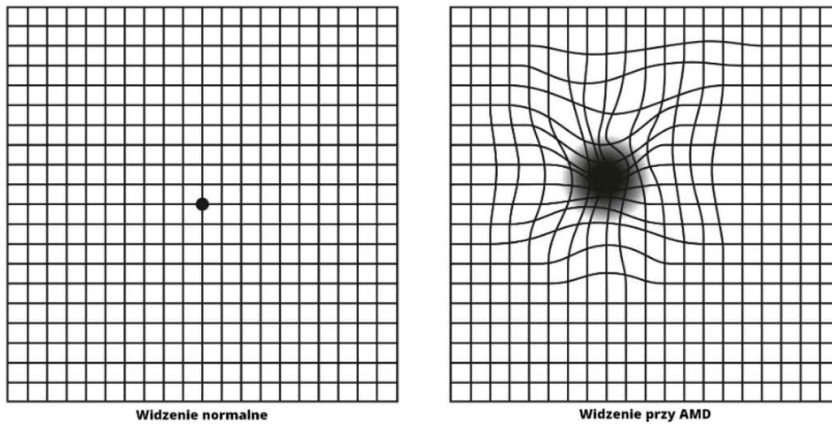
druz pośrednich, których średnica wynosi $\geq 63 \mu\text{m}$ i $\leq 124 \mu\text{m}$, bez zmian w nabłonku barwnikowym siatkówki. Trzecie - przynajmniej jeden druz o średnicy $\geq 125 \mu\text{m}$ i nieprawidłowości RPE. Czwarty etap, nazywany również zaawansowanym AMD, obejmuje zanik geograficzny dołka oraz pojawienie się cech neowaskularnego zaniku plamki żółtej [5].

AMD jest główną przyczyną nieodwracalnej utraty wzroku u osób powyżej 60 roku życia [6,7]. Szacuje się, że ponad 200 milionów ludzi na całym świecie cierpi na AMD. Odnotowuje się corocznie około 500 tysięcy nowych przypadków. Liczba chorych będzie wzrastać, ze względu na starzenie się społeczeństw w wielu krajach [8].

Wskazuje się na różne patomechanizmy, które mogą wpływać na rozwój AMD. Do zachorowania prowadzą między innymi starzenie się komórek RPE, które powoduje zaburzenie równowagi enzymatycznej w macierzy pozakomórkowej w obszarze plamki żółtej [9,10]. Kolejną, ważną rolę w patofizjologicznym procesie AMD odgrywa stres oksydacyjny. Palenie, które jak wiadomo, powoduje uszkodzenie oksydacyjne, jest jednym z czynników ryzyka wystąpienia choroby [11]. W zjawiskach prowadzących do zwyrodnienia plamki żółtej wymienić możemy również kumulację produktów końcowych peroksydacji lipidów, prowadzącą do apoptozy receptorów i komórek RPE [12,13]. Istotna jest także odpowiedź immunologiczna i procesy zapalne organizmu na wyżej wymienione czynniki. Ponadto predyspozycje genetyczne zdają się być jednym z wielu czynników wpływających na rozwój AMD.

2. Diagnostyka

Zwyrodnienie plamki żółtej wykrywa się wykonując badanie dna oka. Najczęściej przeprowadzane są one u osób powyżej 55 roku życia. Do kryteriów rozpoznania AMD należy ocena plamki pod kątem złogów, zmian barwnikowych, zaniku geograficznego, krwotoku, wysięku, powstałych blizn i zwłóknień [14]. Zwraca się uwagę na liczbę, wielkość oraz rozmieszczenie druz. Jednym z najprostszych i łatwo dostępnych testów mogącym wskazywać na początkowe objawy zwyrodnienia plamki żółtej jest test Amslera [ryc.1]. Polega on na obserwowaniu specjalnej siatki. Badanie przeprowadza się na każdym oku osobno. Pacjent powinien zasłonić jedno oko i patrzeć w centralny punkt siatki umieszczonej około 30-40cm od twarzy. Jeśli badane oko jest zdrowe, linie siatki Amslera pozostają proste. W przypadku zaburzeń widzenia linie się wyginają.



Ryc.1 Test Amslera - służy do wykrywania pierwszych objawów AMD. Z lewej - prawidłowo wszystkie linie widziane są jako proste. Z prawej - widoczny objaw "krzywienia" się linii oraz zaciemnienia obrazu w centrum pola widzenia - objaw typowy dla AMD ^[15].

Chory doświadcza zjawiska metamorfopsji (zniekształcone widzenie) również w codziennym życiu. Zgłasza m.in. zmianę kształtu pasów drogowych, okien, czy kafelek w kuchni lub łazience, a także ogólne pogorszenie widzenia.

Zastosowanie w diagnostyce AMD ma również angiografia fluoresceinowa. Służy m.in. rozróżnieniu suchej i mokrej postaci AMD. Jest również jedyną techniką mogącą w sposób bezpośredni ujawnić aktywny wysięk z patologicznych naczyń do miąższu siatkówki ^[16].

Kolejną technologią wspomagającą diagnostykę jest optyczna tomografia koherentna (ang. optical coherence tomography OCT). Technika ta jest nieinwazyjną metodą mogącą dostarczyć informacje dotyczące przekroju siatkówki, RPE i naczyńki. Wymagane są określone standardy minimalnej jakości obrazu, by móc dostrzec najmniejsze, istotne klinicznie zmiany. Pomagają one lekarzom określić aktywność oraz ryzyko progresji zmian chorobowych. Obserwacji pod kątem AMD poddawana jest m.in. obecność druz i zmian w pigmentacji nabłonka siatkówki, grubość warstw naczyńki, siatkówki, a także analiza jakościowa i ilościowa puli płynów - płynu torbielowatego, płynu podsiatkówkowego. Z pomocą OCT, Varsha Manjunath i wsp. wykazali zależność między grubością naczyńki, a postacią AMD. W mokrej postaci AMD grubość naczyńki jest większa niż u zdrowego człowieka, podczas gdy w suchej postaci AMD jest mniejsza niż u zdrowej osoby ^[17,18,19].

3. Leczenie

Strategie terapeutyczne stosowane u pacjentów ze starym zwyrodnieniem plamki żółtej możemy podzielić ze względu na postać choroby, a także jej stadium. Na wszystkich etapach wskazaniem dla pacjenta jest eliminacja czynników ryzyka takich jak m.in. palenie. Suplementy diety proponowane w wielu publikacjach naukowych również wykazują istotny wpływ na spowolnienie postępu AMD. Jedne z wyników dotyczących suplementacji są randomizowane i kontrolowane badania ARDES-1 i ARDES-2 sponsorowane przez National Eye Institute. Odkryciem tych pierwszych był fakt, że suplementacja witaminy C, witaminy E, beta-karotenu i cynku miały pozytywny wpływ na chorych ze średnim stadium AMD. W badaniu ARDES-2 beta-karoten zastąpiono luteiną i kwasami tłuszczowymi omega-3 ze względu na doniesienia o zwiększaniu ryzyka raka płuca przy przyjmowaniu witaminy E i beta-karotenu łącznie. Wyniki badań ARDES-2 również potwierdziły działanie suplementacji przeciwutleniaczy i cynku na zmniejszenie postępu AMD w stadium średnim lub zaawansowanym [20].

Grupy naukowców od lat zajmują się znalezieniem skutecznej i bezpiecznej metody leczenia AMD. W kolejnych podrozdziałach znajduje się jedynie kilka z wielu proponowanych przez badaczy terapii. Priorytetem poszukiwań jest ograniczenie działań niepożądanych, które występują m.in. w najbardziej konwencjonalnych terapiach anti-VEGF (ang. anti-vascular endothelial growth factor) takich jak zapalenie gałki ocznej, odwarstwienia siatkówki, krwotoki i zwiększone ciśnienia wewnątrzgałkowe [21].

3.1. Leczenie mokrego AMD

3.1.1. Środki anti-VEGF

Większość leków opisanych w literaturze celuje w VEGF, czyli czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego. Białka z rodziny VEGF jako mediatory angiogenne powodują oderwanie perycytów od ściany naczynia, rozluźniając połączenia między komórkami śródbłonna zwiększając jego przepuszczalność. W konsekwencji prowadząc do wycieku białek osocza i powstania nowych naczyń krwionośnych. W mokrym AMD stanowi to istotny problem w progresji choroby [22]. Środki anti-VEGF stosowane są w leczeniu, aby hamować neowaskularne działanie VEGF. Możemy wymienić przebadane i będące w użyciu leki takie jak m.in. pegaptanib, ranibizumab, brolicizumab,

bewacyzumab, aflibercept. Jest też grupa leków anti-VEGF niezatwierdzonych przez Unię Europejską. Są to np. cenbercept, abicipar, pegpleranib, faricimab. Mogą stanowić one cel badań poszukujących preparatu o największej skuteczności i najmniejszej liczbie działań niepożądanych.

Pegaptanib sodowy był pierwszym lekiem anti-VEGF zatwierdzonym do podania do ciała szklistego w leczeniu neowaskularnego AMD u ludzi [23]. Budowa molekularna tego leku to aptamer RNA (cząsteczka połączona z glikolem polietylenowym), wiążący VEGF165 i większe izoformy, uniemożliwiając aktywację jego receptora. Skuteczność pegaptanibu, w porównaniu z innymi dostępnymi lekami anti-VEGF jest słabsza. Mimo zatwierdzenia do leczenia w 2004 r. na podstawie badań III fazy VISION, lek ten nie jest już zalecany i został całkowicie wycofany [24].

Ranibizumab (Lucentis®) i Aflibercept (Eylea®) to leki anti-VEGF będące obecnie w użytku. Oba zatwierdzone przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration FDA) do leczenia zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem. Ranibizumab został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych w 2006 roku, w Europie zatwierdzony został w 2007 roku przez Europejską Agencję Leków. Aflibercept został wprowadzony w 2011 w Stanach Zjednoczonych i rok później w Europie. Kluczowe badania kliniczne nad ranibizumabem takie jak ANCHOR i MARINA [25], a także VIEW 1 i VIEW 2 dla afliberceptu potwierdziły ich pozytywne działanie. Oba leki wpływają na poprawę oraz stabilizację ostrości wzroku, a także zapobiegają utracie wzroku u chorych. Dwuletnie badania Doroty Luksy i wsp. dowiodły, że leki te są skuteczne, a także nie stwierdzono istotnych różnic w terapii afliberceptem, czy ranibizumabem [26].

Stosunkowo nowym lekiem biologicznym zatwierdzonym przez FDA w 2019 r. jest brolicizumab. Jest on fragmentem humanizowanego jednołańcuchowego przeciwciała, które wykazuje wysokie powinowactwo ze wszystkimi izoformami VEGF [27]. Badania kliniczne III fazy HAWK i HARRIER (NCT02307682 i NCT02434328) spowodowały dopuszczenie brolicizumabu do użytku klinicznego [28]. Niestety w ostatnich doniesieniach mówi się o działaniach niepożądanych po wstrzyknięciu leku, takich jak zapalenie wewnątrzgałkowe, niedrożność naczyń siatkówki i zapalenie naczyń siatkówki.

3.1.2. Przeciwciała bispecyficzne

Przeciwciała bispecyficzne posiadają zdolność do jednoczesnej blokady różnych szlaków sygnałowych, dzięki rozpoznawaniu dwóch nieidentycznych

epitopów. Wiązanie dwóch różnych czynników komórkowych, hamujące różne mediatory zaangażowane w patogenezę wysiękowej AMD, wydaje się być obiecującą strategią terapeutyczną. Obecnie opracowywane są przeciwciała dwufunkcyjne takie jak faricimab, celujący w angiopoetynę-2 i VEGF-A. Poza działaniem na zwyrodnienie plamki żółtej, testowane są także w przypadku cukrzycowego obrzęku plamki żółtej. Badania fazy II STAIRWAY i AVENUE wykazały jego skuteczność kliniczną w leczeniu AMD ^[29].

W wysiękowym AMD przetestowano IBI302 (Efdamrofusp alfa), nowe bispecyficzne białko fuzyjne zaprojektowane do neutralizacji izoform VEGF, jak i wiązania z domeną dopełniacza (C3b/C4b). IBI302 wykazał wyższą skuteczność niż monoterapia anty-VEGF po podaniu do ciała szklistego w mysim modelu neowaskularyzacji naczyńkowej indukowanej laserem (CNV). Stwierdzono iż lek ten hamuje zarówno infiltrację makrofagów, jak i polaryzację makrofagów M2. Wyniki badań klinicznych fazy I sugerują, że podwójnie ukierunkowany efdamrofusp alfa może być skuteczny w leczeniu AMD, dobrze tolerowany przez pacjentów, a także stosowanie tego preparatu spowoduje zmniejszenie ilości koniecznych iniekcji do ciała szklistego ^[30,31].

3.1.3. Leki biopodobne

Preparaty tej grupy wykazują podobieństwo do m.in. ranibizumabu lub afliberceptu. W obecnej sytuacji medycznej pojawienie się leków biopodobnych do referencyjnych anty-VEGF zwiastuje rozwiązanie problemu wysokich kosztów leczenia, a prognozy zapowiadają, że lek ten może przynieść aż do 30% oszczędność wydatków ^[32]. SB11 (samsung Bioepis i Biogen) to pierwszy lek oftalmiczny biopodobny stosowany w okulistyce, który otrzymał aprobatę FDA w Stanach Zjednoczonych (wrzesień 2021) ^[33].

Leki te wykazują podobne efekty terapeutyczne, jak stosowane leki biologiczne.

Lekami biopodobnymi ocenianymi w badaniach klinicznych fazy III są również m.in. w Europie FYB203 (Formycon AG; Monachium, Niemcy/Bioeq GmbH; Holzkirchen, Niemcy) w badaniu MAGELLAN-AMD (NCT04522167) ^[34], w USA ABP-938 (Amgen) w badaniu NCT04270747 ^[35].

3.1.4. Terapia genowa

Pierwsza terapia genowa, mająca na celu leczenie pacjentów z niedoborem deaminazy adenozyiny została w 1990 r. zatwierdzona przez FDA [36]. Perspektywa wyleczenia chorych za pomocą jednej dawki, była motorem do rozwoju tej metody. Możemy obecnie wymienić m.in. pięć obecnych genoterapii siatkówki: Luxturna, ADVM-022, RGX-314, GT-005 i HMR59 [37]. Podstawowa koncepcja stosowania tego rodzaju leczenia w wysiękowej postaci AMD związana jest z wprowadzeniem sekwencji kodującej środek anty-VEGF do DNA komórek siatkówki.

Jedną ze strategii stosowanych przy podaniu leczniczego materiału genetycznego jest użycie wektorów wirusowych związanych z adenowirusami (ang. Adeno-associated virus AAV). Wykazano wiele zalet tego rozwiązania, m.in fakt, że AAV w przeciwieństwie do macierzystego adenowirusa, wywołuje stosunkowo małą odpowiedź immunologiczną, a także nie wywołuje żadnej choroby, ponieważ do replikacji wymaga wirusa pomocniczego [38,39].

ADVM-022 (Adverum Biotechnologies) to terapia, która może złagodzić objawy neowaskularnego AMD przez podanie jednorazowej dawki z wykorzystaniem kapsydu AAV.7m8, powodującej trwałą wewnątrzgałkową ekspresję białka afliberceptu (AFB). Białko wyrażone za pomocą kodonów cDNA, jest podobne do AFB (Białka anty-VEGF). W badaniach na naczelnym (poza ludźmi) wykazano, że iniekcja ADVM-022 doszkliskowo spowodowała przedłużoną reakcję afliberceptu przez 30 miesięcy. Terapia wpływa na hamowanie neowaskularyzacji naczyńkowej w AMD, nawet po wstrzyknięciu 13 miesięcy przed wywołaną laserem CNV lek zapobiegał wystąpieniu klinicznie istotnych zmian CNV, tak samo jak bolus afliberceptu podany w czasie laserowania [40,41]. Badania kliniczne fazy I OPTIC przeprowadzone na ludziach donoszą, że pojedyncze wstrzyknięcie może stanowić alternatywę dla terapii anty-VEGF przez ponad 24 tygodnie. W trakcie oraz po zakończeniu badania nie zgłaszano zapalenia tylnej ściany oka, zapalenia naczyń ani zapalenia wnętrza gałki ocznej. Występujące zapalenia dotyczyły jedynie przedniej części oka. Wszystkie działania niepożądane, które pojawiły się u chorych były łagodne (80%) do umiarkowanych (20%).(NCT03748784)

Kolejnym nowym, jednorazowym leczeniem podsiatkówkowym jest RGX-314 (REGENXBIO Inc.). Zawiera AAV8, wykorzystując ekspresję fragmentu przeciwciała monoklonalnego podobnego do ranibizumabu [42]. Lek może zostać podany dwoma drogami. Pierwsza to podanie podsiatkówkowe badane w projekcie ATMOSPHERE (NCT04704921) testujące działanie

u chorych na mokre AMD oraz drugie, nadnaczyńkowe, badane jest w II fazie AAVIATE (NCT04514653) i ALTITUDE (NCT04567550) pod kątem mokrego AMD i retinopatii cukrzycowej [37].

3.2. Leczenie suchego AMD

3.2.1. Terapia genowa

Osiągnięcia terapii genowej mokrego AMD nie zostały powielone w przypadku suchego AMD. Są jednak prowadzone badania kliniczne, które głównie obejmują próby leczenia związane z hamowaniem szlaku dopełniacza.

Prowadzone są badania fazy II (NCT04358471 [43]) nad podaniem do ciała szklanego AAVCAGsCD59. Lek ten również opiera się na działaniu wektora wirusowego związanego z adenowirusem. Podanie porównywane jest z iniekcją pozorowaną u pacjentów z zaawansowaną postacią choroby .

Grupa badawcza FOCUS w badaniach fazy I/II, wielośrodkowo, zajmuje się oceną skuteczności leczenia oraz bezpieczeństwem GT005. (NCT03846193) [44].

3.2.2. Przeszczep komórek macierzystych

Przyszłością leczenia suchego AMD (GA) wydawać by się mógł przeszczep RPE. Prowadzone były badania nad skutecznością transplantacji u chorych na GA. W badaniach fazy I i II (NCT01344993 [45]) komórki RPE pochodziły z ludzkich embrionów komórek macierzystych (MA09-hRPE). Podawano je do przestrzeni podsiatkówkowej. U 66% badanych pacjentów nastąpiła poprawa wzroku o co najmniej 11 liter na tablicach ETDRS, a pozostali chorzy pozostali stabilni [46].

3.2.3. Środek rozszerzający naczynia

W krótkim pilotażowym badaniu (NCT01922128), którego wyniki nie zostały jeszcze opublikowane, skupiono się na nowym rozszerzającym naczynia krwionośne MC-1101 (hydrałazyna, MacuClear). Jego skuteczność oraz bezpieczeństwo oceniane są w badaniu fazy II/III (NCT02127463 [47]). Objętych projektem jest 60 pacjentów z łagodną do umiarkowanej postaci AMD [48]. Prowadzone było także inne badanie otwarte (11 pacjentów z AMD i 20 zdrowych uczestników w wieku między 50 a 89 lat), w którym stwierdzono,

że MC-1101 jest bezpieczny i dobrze tolerowany^[49]. Lek ten jednak nadal nie jest w standardowym użytku, ze względu na zbyt małą liczbę przeprowadzonych badań klinicznych.

3.2.4. Środki neuroprotektcyjne

Jednym ze środków neuroprotektyjnych mogących opóźnić śmierć fotoreceptorów, próbującym znaleźć swoje zastosowanie w GA jest brymonidyna. Jest selektywnym agonistą receptora $\alpha 2$ -adrenergicznego ($\alpha 2A$). Działanie tego leku wpływa m.in. na zwiększenie sygnalizacji komórek przeżywających i komórek zwojowych siatkówki uwalniających neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego. Badanie NCT00658619^[50] przeprowadzone na 119 pacjentach dowiodło, że podanie 200 μg i 400 μg skutkowało odpowiednio redukcją o 18% i 27% rozmiaru geograficznych zmian troficznych^[51,52].

3.3. Leczenie AMD za pomocą urządzeń

3.3.1. Profilaktyczna terapia laserowa

W hamowaniu postępu AMD istotna jest ochrona komórek RPE przed apoptozą. Druzy powstałe z biegiem lat stanowią przeszkodę w przepływie krwi przez naczynia dostarczające niezbędne substancje odżywcze do komórek barwnikowych^[53].

W 1973 roku opublikowano pierwsze wyniki badań wpływu fotokoagulacji. Twierdzono, że zgodnie z wynikami, napromieniowanie laserem argonowym mogło usuwać druzy^[54].

Zastosowanie lasera termicznego może uszkadzać okoliczne struktury takie jak RPE. Dlatego w kolejnych latach próbowano zamienić wysokoenergetyczne lasery, na wiązki o mniejszej energii. W ostatniej dekadzie zespół Wood JPM i wsp. opracował nanosekundową terapię laserem impulsowym, wykazującą znacznie niższe minimalne progi niszczenia RPE niż lasery wysokoenergetyczne^[55]. Można więc wdrożyć stosowanie terapii nanosekundowym laserem do precyzyjnego usuwania druzów, lecz pod ścisłą kontrolą badań klinicznych.

3.3.2. The Port Delivery System - nowa strategia podania leku

Celem nowoczesnych strategii podania leków jest zmniejszenie liczby wstrzyknięć przy takich samych lub nawet lepszych wynikach leczenia, niż obecne metody. Zmniejsza to obciążenie związane z terapią osób starszych, mniej mobilnych. Jedną z opcji jest zastosowanie m.in. PDS (the port delivery system), stałego implantu oka do wielokrotnego napełniania. PDS został zaprojektowany w celu umożliwienia przedłużonego i kontrolowanego uwalniania aktywnych leków np. ranibizumabu. Zbiornik umieszczony jest w ciele szklistym, co zapewnia wysoką trwałość dzięki specjalnemu umieszczeniu implantu [56,57].

Randomizowane badania fazy II wykazały, że PDS było dobrze tolerowane, a podanie ranibizumabu do ciała szklistego w dawce 100 mg/ml wykazywało wyniki porównywalne z comiesięcznymi doszklistkowymi wstrzyknięciami w dawce 0,5mg [58]. Te pozytywne wyniki doprowadziły do badań kolejnej fazy, jednak nadal istnieją obawy związane z ingerencją chirurgiczną przy implantacji PDS i ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi w ośrodkowym układzie nerwowym w porównaniu z monoterapią ranibizumabem [59]. PDS przeszedł wiele modyfikacji, m.in. zastosowanie ablacji laserowej w obszarze nacięcia twardówki, by zminimalizować ryzyko krwotoku [60].

W badaniu klinicznym fazy III ARCHWAY (NCT03677934 [61]) PDS z ranibizumabem uzyskano pozytywne wyniki, dzięki czemu zostało ono zatwierdzone przez FDA w październiku 2021 r. [62]

3.3.3. Implant zawierający brymonidynę

Do leczenia GA zaprojektowany został specjalny implant zawierający brymonidynę w polimerowej matrycy laktydowej (Brimo DDS). Jego zadaniem jest podawanie leku nawet przez kilka miesięcy [63]. Przeprowadzone zostało już badanie fazy IIb (NCT02087085 [64]), z którego wynika, że implant był dobrze tolerowany i jednocześnie zmniejszał progresję suchej postaci AMD [65]. Kontynuowane jest badanie nad tym implantem. Firma Brimo DDS prowadzi prace fazy II/III nad stosowaniem niższej dawki brymonidyny [63].

4. Podsumowanie

Wartość rynku związanego z leczeniem AMD ze względu na zwiększającą się liczbę zachorowań stale rośnie. Jednym z głównych wyzwań, które stoją

przed tym sektorem, jest zatem konieczność znalezienia bardziej efektywnych i dostępnych cenowo rozwiązań dla coraz większej ilości pacjentów cierpiących na zwyrodnienie plamki związane z wiekiem.

Obecnie, najczęściej stosowaną metodą leczenia tej choroby jest terapia anty-VEGF, która niestety może powodować poważne skutki uboczne, takie jak krwawienia lub infekcje w wyniku wstrzykiwania leków do ciała szklistego. Dlatego też, poszukiwane są nowe metody leczenia, które pozwolą na zmniejszenie liczby koniecznych wstrzyknięć, co w efekcie poprawi jakość życia pacjentów, w szczególności starszych, którzy zmagają się z ograniczeniami mobilności.

Wraz z postępem technologii powstają innowacyjne leki, o podwójnym działaniu, rozwijane są terapie genowe oraz nowoczesne sposoby podawania leków o wydłużonym działaniu, jak np. system PDS. Wszystkie te nowe metody wydają się obiecujące i mogące pozytywnie wpłynąć na przyszłość leczenia zwyrodnienia plamki związane z wiekiem, poprawiając jego efektywność oraz dostępność dla coraz większej liczby pacjentów.

Referencje

- [1] R Sparrow, J., Hicks, D., & P Hamel, C. (2010). The retinal pigment epithelium in health and disease. *Current molecular medicine*, 10(9), 802-823.
- [2] Pennington, K. L., & DeAngelis, M. M. (2016). Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye and vision*, 3(1), 1-20.
- [3] Ferris, F. L., Fine, S. L., & Hyman, L. (1984). Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Archives of ophthalmology*, 102(11), 1640-1642.
- [4] Deng, Y., Qiao, L., Du, M., Qu, C., Wan, L., Li, J., & Huang, L. (2022). Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes & diseases*, 9(1), 62-79.
- [5] Liew, G., Joachim, N., Mitchell, P., Burlutsky, G., & Wang, J. J. (2016). Validating the AREDS simplified severity scale of age-related macular degeneration with 5-and 10-year incident data in a population-based sample. *Ophthalmology*, 123(9), 1874-1878.

- [6] Fine, S. L., Berger, J. W., Maguire, M. G., & Ho, A. C. (2000). Age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 342(7), 483-492.
- [7] Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR: The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2004, 137, 486-495
- [8] Di Carlo, E., & Augustin, A. J. (2021). Prevention of the onset of age-related macular degeneration. *Journal of Clinical Medicine*, 10(15), 3297.
- [9] Del Priore, L. V., Kuo, Y. H., & Tezel, T. H. (2002). Age-related changes in human RPE cell density and apoptosis proportion in situ. *Investigative ophthalmology & visual science*, 43(10), 3312-3318.
- [10] Ciulla, T. A. (2001). Evolving pathophysiological paradigms for age related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology*, 85(5), 510-512.
- [11] van Lookeren Campagne, M., LeCouter, J., Yaspan, B. L., & Ye, W. (2014). Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities. *The Journal of pathology*, 232(2), 151-164.
- [12] Sparrow, J. R., Fishkin, N., Zhou, J., Cai, B., Jang, Y. P., Krane, S., ... & Nakanishi, K. (2003). A2E, a byproduct of the visual cycle. *Vision research*, 43(28), 2983-2990.
- [13] Zhou, J., Jang, Y. P., Kim, S. R., & Sparrow, J. R. (2006). Complement activation by photooxidation products of A2E, a lipofuscin constituent of the retinal pigment epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(44), 16182-16187.
- [14] Gess, A. J., Fung, A. E., & Rodriguez, J. G. (2011, May). Imaging in neovascular age-related macular degeneration. In *Seminars in ophthalmology* (Vol. 26, No. 3, pp. 225-233). Taylor & Francis.
- [15] <https://kcp.pl/artykuly/amd-a-wzrok/>
- [16] Stahl, A. (2020). The diagnosis and treatment of age-related macular degeneration. *Deutsches Ärzteblatt International*, 117(29-30), 513.
- [17] Gesellschaft, D. O. (2017). Quality assurance of optical coherence tomography for diagnostics of the fundus: Positional statement

- of the BVA, DOG and RG. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 114(7), 617-624.
- [18] Schmidt-Erfurth, U., Klimescha, S., Waldstein, S. M., & Bogunović, H. (2017). A view of the current and future role of optical coherence tomography in the management of age-related macular degeneration. *Eye*, 31(1), 26-44.
- [19] Manjunath, V., Goren, J., Fujimoto, J. G., & Duker, J. S. (2011). Analysis of choroidal thickness in age-related macular degeneration using spectral-domain optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology*, 152(4), 663-668.
- [20] Age-Related Eye Disease Study Research Group. (2001). A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Archives of ophthalmology*, 119(10), 1417-1436.
- [21] Schargus, M., & Frings, A. (2020). Issues with intravitreal administration of anti-VEGF drugs. *Clinical Ophthalmology*, 897-904.
- [22] Carmeliet, P., & Jain, R. K. (2011). Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, 473(7347), 298-307.
- [23] Mitchell, S. L., Uppal, K., Williamson, S. M., Liu, K., Burgess, L. G., Tran, V., Umfress, A. C., Jarrell, K. L., Cooke Bailey, J. N., Agarwal, A., Pericak-Vance, M., Haines, J. L., Scott, W. K., Jones, D. P., & Brantley, M. A., Jr (2018). The Carnitine Shuttle Pathway is Altered in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*, 59(12), 4978-4985.
- [24] VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, D'Amico, D. J., Masonson, H. N., Patel, M., Adamis, A. P., Cunningham, E. T., Jr, Guyer, D. R., & Katz, B. (2006). Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*, 113(6), 992-1001.e6.
- [25] Rosenfeld, P. J., Brown, D. M., Heier, J. S., Boyer, D. S., Kaiser, P. K., Chung, C. Y., Kim, R. Y., & MARINA Study Group (2006).

- Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*, 355(14), 1419–1431.
- [26] Heier, J. S., Brown, D. M., Chong, V., Korobelnik, J. F., Kaiser, P. K., Nguyen, Q. D., Kirchhof, B., Ho, A., Ogura, Y., Yancopoulos, G. D., Stahl, N., Vitti, R., Berliner, A. J., Soo, Y., Andreasi, M., Groetzbach, G., Sommerauer, B., Sandbrink, R., Simader, C., Schmidt-Erfurth, U., ... VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups (2012). Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 119(12), 2537–2548.
- [27] Al-Khersan, H., Hussain, R. M., Ciulla, T. A., & Dugel, P. U. (2019). Innovative therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 20(15), 1879–1891.
- [28] Dugel, P. U., Singh, R. P., Koh, A., Ogura, Y., Weissgerber, G., Gedif, K., ... & Holz, F. G. (2021). HAWK and HARRIER: ninety-six-week outcomes from the phase 3 trials of brolicizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 128(1), 89-99.
- [29] Nicolò, M., Ferro Desideri, L., Vagge, A., & Traverso, C. E. (2021). Faricimab: an investigational agent targeting the Tie-2/angiopoietin pathway and VEGF-A for the treatment of retinal diseases. *Expert opinion on investigational drugs*, 30(3), 193–200.
- [30] Yang, S., Li, T., Jia, H., Gao, M., Li, Y., Wan, X., Huang, Z., Li, M., Zhai, Y., Li, X., Yang, X., Wang, T., Liang, J., Gu, Q., Luo, X., Qian, L., Lu, S., Liu, J., Song, Y., Wang, F., ... Yu, D. (2022). Targeting C3b/C4b and VEGF with a bispecific fusion protein optimized for neovascular age-related macular degeneration therapy. *Science translational medicine*, 14(647), eabj2177.
- [31] <https://www.medchemexpress.com/efdamrofusp-alfa.html>
- [32] Sharma, A., Reddy, P., Kuppermann, B. D., Bandello, F., & Lowenstein, A. (2018). Biosimilars in ophthalmology: "Is there a big change on the horizon?". *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 12, 2137–2143.

- [33] Biogen. FDA approves Samsung Bioepis and Biogen's BY-OOVIZTM (SB11), LUCENTIS® biosimilar (ranibizumab-nuna). <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-samsung-bioepis-and-biogens-byooviztm-sb11>
- [34] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04522167>
- [35] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04270747>
- [36] Blaese, R. M., Culver, K. W., Miller, A. D., Carter, C. S., Fleisher, T., Clerici, M., Shearer, G., Chang, L., Chiang, Y., Tolstoshev, P., Greenblatt, J. J., Rosenberg, S. A., Klein, H., Berger, M., Mullen, C. A., Ramsey, W. J., Muul, L., Morgan, R. A., & Anderson, W. F. (1995). T lymphocyte-directed gene therapy for ADA- SCID: initial trial results after 4 years. *Science (New York, N.Y.)*, 270(5235), 475–480.
- [37] Khanani, A. M., Thomas, M. J., Aziz, A. A., Weng, C. Y., Danzig, C. J., Yiu, G., Kiss, S., Waheed, N. K., & Kaiser, P. K. (2022). Review of gene therapies for age-related macular degeneration. *Eye (London, England)*, 36(2), 303–311
- [38] Naso, M. F., Tomkowicz, B., Perry, W. L., 3rd, & Strohl, W. R. (2017). Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, 31(4), 317–334.
- [39] Bessis, N., GarciaCozar, F. J., & Boissier, M. C. (2004). Immune responses to gene therapy vectors: influence on vector function and effector mechanisms. *Gene therapy*, 11 Suppl 1, S10–S17.
- [40] Gelfman, C. M., Grishanin, R., Bender, K. O., Nguyen, A., Greengard, J., Sharma, P., Nieves, J., Kiss, S., & Gasmi, M. (2021). Comprehensive Preclinical Assessment of ADVN-022, an Intravitreal Anti-VEGF Gene Therapy for the Treatment of Neovascular AMD and Diabetic Macular Edema. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 37(3), 181–190.
- [41] Kiss, S., Bender, K. O., Grishanin, R. N., Hanna, K. M., Nieves, J. D., Sharma, P., ... & Gasmi, M. (2021). Long-term safety evaluation of continuous intraocular delivery of aflibercept by the intravitreal gene therapy candidate ADVN-022 in nonhuman primates. *Translational vision science & technology*, 10(1), 34-34.

- [42] Siddiqui, F., Aziz, A., & Khanani, A. M. (2020). Gene therapy for neovascular AMD. *Retin. Physician*, 17, 36-39.
- [43] Intravitreal AAVCAGsCD59 for Advanced Dry Age-related Macular Degeneration (AMD) With Geographic Atrophy (GA) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04358471
- [44] First in human study to evaluate the safety and efficacy of GT005 administered in subjects with dry AMD. *ClinicalTrials.gov*. NCT03846193; 2019.
- [45] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01344993>
- [46] Schwartz, S. D., Regillo, C. D., Lam, B. L., Eliott, D., Rosenfeld, P. J., Gregori, N. Z., Hubschman, J. P., Davis, J. L., Heilwell, G., Spirn, M., Maguire, J., Gay, R., Bateman, J., Ostrick, R. M., Morris, D., Vincent, M., Anglade, E., Del Priore, L. V., & Lanza, R. (2015). Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet (London, England)*, 385(9967), 509–516.
- [47] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02127463>
- [48] Bandello, F., Sacconi, R., Querques, L., Corbelli, E., Cicinelli, M. V., & Querques, G. (2017). Recent advances in the management of dry age-related macular degeneration: a review. *F1000Research*, 6.
- [49] Ralston Jr, P. G., Sloan, D., Waters-Honcu, D., Saigal, S., & Torkildsen, G. (2010). A pilot, open-label study of the safety of MC-1101 in both normal volunteers and patients with early nonexudative age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(13), 913-913.
- [50] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00658619>.
- [51] *ClinicalTrials.gov*. Safety and efficacy of brimonidine intravitreal implant in patients with geographic atrophy due to age-related macular degeneration (AMD) *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT00658619. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00658619>.
- [52] Khan, H., Aziz, A. A., Sulahria, H., Khan, H., Ahmed, A., Choudhry, N., Narayanan, R., Danzig, C., & Khanani, A. M. (2023). Emerging Treatment Options for Geographic Atrophy (GA) Secondary

- to Age-Related Macular Degeneration. *Clinical ophthalmology* (Auckland, N.Z.), 17, 321–327.
- [53] Cho, Y. K., Park, D. H., & Jeon, I. C. (2021). Medication Trends for Age-Related Macular Degeneration. *International journal of molecular sciences*, 22(21), 11837.
- [54] Gass, J. D. M. (1973). Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Archives of Ophthalmology*, 90(3), 206-217.
- [55] Wood, J. P., Plunkett, M., Previn, V., Chidlow, G., & Casson, R. J. (2011). Nanosecond pulse lasers for retinal applications. *Lasers in surgery and medicine*, 43(6), 499–510.
- [56] Schlottmann, P. G., Alezzandrini, A. A., Zas, M., Rodriguez, F. J., Luna, J. D., & Wu, L. (2017). New treatment modalities for neovascular age-related macular degeneration. *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 6(6), 514-519.
- [57] Chen, E. R., & Kaiser, P. K. (2020). Therapeutic potential of the ranibizumab port delivery system in the treatment of AMD: evidence to date. *Clinical Ophthalmology*, 1349-1355.
- [58] Campochiaro, P. A., Marcus, D. M., Awh, C. C., Regillo, C., Adamis, A. P., Bantsev, V., Chiang, Y., Ehrlich, J. S., Erickson, S., Hanley, W. D., Horvath, J., Maass, K. F., Singh, N., Tang, F., & Barteselli, G. (2019). The Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results from the Randomized Phase 2 Ladder Clinical Trial. *Ophthalmology*, 126(8), 1141–1154.
- [59] Michels, S., Rosenfeld, P. J., Puliafito, C. A., Marcus, E. N., & Venkatraman, A. S. (2005). Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*, 112(6), 1035-1047.
- [60] Bantsev, V., Schuetz, C., Booter, H. S., Horvath, J., Hovaten, K., Erickson, S., ... & Barteselli, G. (2020). Evaluation of surgical factors affecting vitreous hemorrhage following port delivery system with ranibizumab implant insertion in a minipig model. *Retina* (Philadelphia, Pa.), 40(8), 1520.

- [61] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03677934>.
- [62] <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2021-10-22b>.
- [63] Kuppermann, B. D., Patel, S. S., Boyer, D. S., Augustin, A. J., Freeman, W. R., Kerr, K. J., ... & López, F. J. (2021). Phase 2 study of the safety and efficacy of brimonidine drug delivery system (Brimo DDS) generation 1 in patients with geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Retina*, 41(1), 144-155.
- [64] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02087085>.
- [65] Freeman, W. R., Bandello, F., Souied, E. H., Guymer, R. H., Garg, S., Chen, F. K., ... & Lopez, F. J. (2019). Phase 2B study of brimonidine DDS: potential novel treatment for geographic atrophy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 60(9), 971-971.

NEUROSTEROIDOWA TERAPIA ZASTĘPCZA W LECZENIU DEPRESJI POPORODOWEJ Z ZASTOSOWANIEM BREXANOLONU

Michał Wilk, Patryk Walocho, Martyna Szlenk,
Julia Cieśla, Maciej Smreczak

Studenckie Koło Naukowe im. Prof. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki, Wydział
Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Depresja poporodowa (ang. *postpartum depression*, *PPD*) jest uznawana za najpoważniejsze zaburzenie psychiatryczne w okresie poporodowym, wpływające zarówno na matkę jak i rozwój jej nowonarodzonego dziecka. Mimo to do tej pory nie posiada ono oddzielnej klasyfikacji wg DSM-5 a kryteria jego rozpoznania pozostają rozbieżne. Uważa się, że PPD może dotyczyć nawet 10 – 20% kobiet w okresie poporodowym, jednak podejrzewa się, że dane te są znacząco niedoszacowane. Pełny mechanizm rozwoju depresji poporodowej jest złożony i nie do końca poznany. Patofizjologia schorzenia obejmuje zmiany hormonalne, zaburzenia przewodnictwa GABA-ergicznego, wpływ komponenty immunologicznej oraz predyspozycje genetyczne. Aktualne rekomendacje zalecają badanie screeningowe i wstępną oceną PPD przy użyciu kwestionariusza EPDS (ang. *Edinburgh Postnatal Depression Scale*). Dotychczasowe możliwości terapeutyczne obejmują modyfikację stylu życia, wsparcie psychosocjalne, psychoterapię, farmakoterapię oraz terapie somatyczne. Psychoterapia jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu, jednocześnie będąc metodą preferowaną przez pacjentki. Leczenie farmakologiczne opiera się na wdrożeniu SSRI, szczególnie sertraliny dla której zastosowanie w tym wskazaniu zostało najlepiej udokumentowane. Przełom w leczeniu PPD może stanowić brexanolon (Zulresso) będący syntetycznym odpowiednikiem neuroaktywnego steroidu – allopregnanolonu, dodatniego modulatora allosterycznego receptorów GABA-A. Liczne obserwacje kobiet z zaburzeniami depresyjnymi wykazały znaczące obniżenie poziomu allopregnanolonu w surowicy, co stanowiło punkt wyjścia dla idei neurosteroidowej terapii zastępczej. Brexanolon podawany jest w formie 60-godzinnego wlewu dożylnego w ściśle określonych dawkach. Wyniki badań klinicznych oraz metaanaliz potwierdzają skuteczność preparatu, który wykazuje szybkie działanie już po 24 godzinach. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych leku należą zawroty głowy i senność, skrajnie sedacja. Za istotną wadę Zulresso należy uznać wysoką cenę terapii, co może w przyszłości ulec zmianie w kontekście badań koncernu nad tańszym odpowiednikiem (SAGE-217). Celem niniejszej pracy jest zobrazowanie czytelnikowi problematyki depresji poporodowej w kontekście nowej metody terapeutycznej z zastosowaniem brexanolonu.

Słowa kluczowe: depresja poporodowa, brexanolon, Zulresso, allopregnanolon, neurosteroid

Abstract: Postpartum depression (PPD) is considered the most serious psychiatric disorder in the postpartum period, affecting both the mother and the development of her newborn child. Despite this, so far it does not have a separate classification according to DSM-5 and the criteria for diagnosis are still divergent. It is believed that PPD may affect up to 10-20% of women in the postpartum period, but it is suspected that these data are underestimated. The full mechanism of PPD development is extremely complex and not fully understood. The pathophysiology of the disease includes hormonal changes, GABA-ergic conduction disorders, the influence of the immune component and genetic predisposition. Current recommendations recommend screening and initial assessment of PPD using the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS). Current therapeutic options include lifestyle modification, psychosocial support, psychotherapy, pharmacotherapy and somatic therapies. Psychotherapy is recommended as a first-line treatment and is the method preferred by patients. Pharmacological treatment is based on the use of SSRIs, particularly sertraline, for which use in this indication is best documented. A breakthrough in the treatment of PPD may be brexanolone (Zulresso), which is a synthetic equivalent of the neuroactive steroid - allopregnanolone, a positive allosteric modulator of GABA-A receptors. Numerous observations of women with depressive disorders point out reduced levels of allopregnanolone in the blood serum, leading to the idea of neurosteroid replacement therapy. Brexanolone is administered as a 60-hour intravenous infusion in the strictly defined doses. The results of clinical trials and meta-analyses confirm the effectiveness of the drug, which works quickly after 24 hours. The most commonly reported side effects of the drug include dizziness and drowsiness, extremely sedation. A significant disadvantage of Zulresso is the high price of the therapy, which may change in the future in the context of the company's research on a cheaper equivalent (SAGE-217). The purpose of this chapter is to familiarize the reader with the issues and new therapeutic possibilities of postpartum depression.

Keywords: postpartum depression, brexanolone, Zulresso, allopregnanolone, neurosteroid

1. Wstęp

Depresja poporodowa stanowi istotne wyzwanie kliniczne dla lekarzy wielu specjalności. Pierwsze objawy depresyjne i zaburzenia zachowania powinny zwrócić uwagę personelu opiekującego się pacjentką tuż po porodzie. Jednak postawienie rozpoznania na tym etapie może być wyjątkowo trudne z uwagi na możliwość występowania naturalnego obniżenia nastroju („*baby blues*”) wynikającego m.in. z fizycznego wyczerpania oraz napięcia emocjonalnego. Niemniej już na tym etapie można podjąć skuteczne próby wstępnej diagnostyki, szczególnie u pacjentek z grupy podwyższonego ryzyka. Właściwe rozpoznanie depresji poporodowej (ang. *postpartum depression*, *PPD*) może być skutecznie leczone przez lekarza psychiatrę.

W niniejszej pracy zostanie przybliżona problematyka powyższego schorzenia, począwszy od definicji, możliwych mechanizmów patofizjologicznych, poprzez aktualnie dostępne metody terapeutyczne kończąc na zarysowaniu nowej perspektywy w leczeniu farmakologicznym jaką jest zastosowanie brexanolonu. Neurosteroidowa terapia zastępcza stanowi interesujący kierunek

w leczeniu zaburzeń psychicznych, w którym dąży się do uzyskania efektu poprzez uzupełnienie niedoborów naturalnych neurosteroidów. Mimo, że mechanizm owej terapii nie jest jeszcze dokładnie zbadany, wyniki metaanaliz wydają się przemawiać za jej skutecznością. Niewątpliwie stanowi ona obiecującą alternatywę lub potencjalne uzupełnienie dla dotychczas stosowanych metod, co może przyczynić się do lepszych rezultatów leczenia. Byłoby to szczególnie korzystne nie tylko z uwagi na dobrostan chorych kobiet, których macierzyństwo zostało przyćmione przez widmo poważnej choroby, ale również ich nowonarodzonych dzieci. Skutkiem PPD może być zahamowanie rozwoju psychomotorycznego oraz osłabienie więzi noworodka z matką, co może negatywnie rzutować na jego przyszłe zdrowie.

Niniejsza rozdział został opracowany na podstawie publikacji naukowych dostępnych w medycznych bazach danych: PubMed, Scopus, Google Scholar, Web of Science, Embase oraz informacji ze stron internetowych dotyczących omawianego preparatu. W pracy zostało wykorzystanych łącznie 105 publikacji z lat 2001-2023.

2. Depresja poporodowa (ang. postpartum depression, PPD)

Depresja poporodowa jest uznawana za najpoważniejsze zaburzenie psychiatryczne w okresie poporodowym. Zaliczana jest do dużych zaburzeń depresyjnych (ang. *major depression disorder, MDD*), nie jest jednak zdefiniowana jako unikalny kod diagnostyczny w Podręczniku Diagnostycznym i Statystycznym (DSM-5)^[1-3]. Powyższa klasyfikacja sprawia, że kryteria diagnostyczne PPD pokrywają się z rozpoznaniem MDD, obejmując rozpoznanie przynajmniej 5 z wymienionych objawów: obniżony nastrój, zmniejszone zainteresowanie wykonywanymi czynnościami, anhedonia, zaburzenia snu, zaburzenia apetytu i utrata 5% masy ciała, zaburzenia koncentracji, zaburzenia psychoruchowe, poczucie bezwartościowości, nadmierne poczucie winy i myśli samobójcze. Wymienione objawy muszą utrzymywać się co najmniej dwa tygodnie, prowadzić do upośledzenia funkcji pacjenta oraz nie mogą wynikać z innych przyczyn^[4-6]. Problematyka rozpoznania dotyczy jednak określenia zakresu czasu, w jakim pojawiają się objawy. Podręcznik Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego klasyfikuje PPD, jeśli objawy pojawiły się do 4 tygodni po urodzeniu dziecka^[5], jednakże różnorodne badania sugerują wydłużenie tego okresu do 6 miesięcy. Natomiast Światowa Organizacja Zdrowia klasyfikuje PPD, jako zespół objawów pojawiający się w trakcie ciąży i do 12 miesięcy po urodzeniu dziecka^[2]. Kolejną problematyczność

rozpoznania PPD, stanowi jego różnicowanie z tzw.: „baby blues”, czyli ze-
społem łagodnych zaburzeń nastroju, który najczęściej trwa krócej niż dwa ty-
godnie, a przejawia się zaburzeniami snu, nadmiernym zmęczeniem, podiry-
towaniem, przytłoczeniem czy zmęczeniem emocjonalnym, które najczęściej
wynikają ze zmęczenia fizycznego i psychicznego, wywołanego porodem ^[1,7].

Rozpowszechnienie występowania PPD jest bardzo zmienne i w znacz-
nym stopniu zależne od różnic kulturowo-społecznych, wysokości dochodów
oraz jakości opieki zdrowotnej ^[2,8]. Przyjmuje się, że wystąpienie depresji
w okresie poporodowym dotyczy 10-20% wszystkich kobiet, przy czym jest
one znacznie wyższe w krajach ubogich i rozwijających się ^[4]. Podejrzewa się
jednak, że wartości na poziomie 10-20% są mocno niedoszacowane, co wyni-
ka z problematyki badań przesiewowych w uboższych krajach, oraz częstego
niezdiagnozowania PPD ^[6]. Czynniki ryzyka przyczyniające się do rozwoju
depresji poporodowej można sklasyfikować w trzy podstawowe grupy – psy-
chiczne, fizyczne i społeczne ^[4], z czego najbardziej znaczącym jest stwierdze-
nie wystąpienia epizodu dużych zaburzeń depresyjnych u matki, co zwiększa
ryzyko wystąpienia PPD nawet 20-krotnie ^[2,9]. Większość czynników ryzyka
o podłożu psychospołecznym jest związana z stresem i przeżyciem sytuacji
z nim związanych takimi jak: lęk prenatalny, stres finansowy, brak wsparcia
społecznego, doświadczenie molestowania w młodym lub starszym wieku ^[6],
konflikt i złe relacje małżeńskie, status ekonomiczny ^[10], zespół stresu po-
urazowego ^[9], nieplanowana ciąża i ciąża nastoletnia ^[7], status imigracyjny
czy negatywne doświadczenia porodowe ^[11]. Z kolei do fizycznych czynników
ryzyka zaliczamy cukrzycę w tym ciążyową ^[12], starszy wiek matki ^[2], otyłość,
niedobór witaminy D, cięcie cesarskie, porody mnogie, anemia poporodowa
czy zaburzenia snu ^[11].

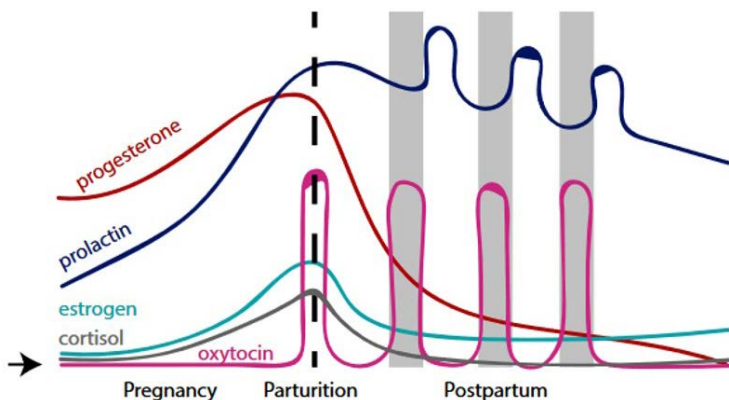
W rozpatrywaniu schorzenia psychiatrycznego jakim jest depresja po-
porodowa należy także uwzględnić wpływ stanu matki na jej potomstwo,
zwłaszcza poprzez osłabienie relacji matka-dziecko ^[13]. Zachowania opiekuń-
cze matki w momencie wystąpienia PPD są znacznie osłabione, co skutkuje
odstąpieniem od karmienia piersią, odwiedzania swoich dzieci czy stosowania
bardziej ryzykownych i niebezpiecznych praktyk m.in.: układanie niemowlę-
cia do spania w niezalecanej pozycji ^[5,7]. W skrajnych przypadkach dochodzi
do przemocy, znęcania się nad dzieckiem lub nawet dzieciobójstwa ^[1]. Osła-
bienie relacji matka-dziecko i negatywne zachowania wobec dziecka rzutują
także na jego późniejsze życie, co może skutkować opóźnionym rozwojem
funkcji językowych, poznawczych i ruchowych ^[14].

3. Patofizjologia PPD

Pełny mechanizm rozwoju depresji poporodowej jest niezwykle złożony i podobnie jak w przypadku innych zaburzeń depresyjnych, nie do końca poznany. Wydarzenie, jakim jest poród i towarzyszący mu później okres poporodowy są czasem niezwyklej zmian neurobiologicznych i ogólnoustrojowych, u których podłoża leżą predyspozycje genetyczne oraz środowiskowe czynniki ryzyka [15-17]. Najważniejszą rolę w patomechanizmie PPD warunkują poporodowe zmiany w układzie hormonalnym, immunologicznym i neurotransyjnym [18,19], przy czym podkreśla się ich uwarunkowanie wcześniej przeżytymi epizodami depresyjnymi oraz czynnikami genetycznymi [16,17]. Najnowsze badania sugerują także udział innych czynników indukujących rozwój choroby, jak zaburzenia rytmu okołodobowego, niedobory witaminy D czy nieprawidłowości połączeń neuronalnych i ich plastyczności [15,18,19].

3.1. Poporodowe zmiany hormonalne

Z pewnością najważniejszą składową złożonego patomechanizmu depresji poporodowej są zachodzące w okresie poporodowym gwałtowne zmiany poziomu hormonów (Rycina 1). Dotyczą one głównie hormonów jajników (estrogenów, progesteronu), hormonów laktogennych (oksytocyna, prolaktyna) czy hormonów stresu (kortyzol, hormon adrenokortykotropowy, kortykoliberyna), które regulują prawidłową neurobiologię i tym samym odczuwanie emocji, funkcje kognitywne czy syntezę czynników neurotroficznych i neuroprzekazników. Ich wpływ obejmuje także regulację funkcji tarczycy, układu immunologicznego czy mechanizmy epigenetyczne [17,20,21].



Rycina 1. Schematyczne przedstawienie poziomu wybranych hormonów na przełomie okresu prenatalnego, porodu i okresu postnatalnego [7]

Największą rolę odgrywa estrogen oraz progesteron, których stężenie tuż przed porodem jest odpowiednio 1000-krotnie i 20-krotnie wyższe, niż u kobiet niebędących w ciąży. Za ich syntezę w okresie okołoporodowym odpowiada łożysko, którego nagła utrata prowadzi do krytycznego spadku ich poziomu [15,21]. Ich rola w rozwoju PPD jest nie do końca jasna, lecz liczne badania potwierdzają korelację spadku poziomu ich stężenia w krwi z nasileniem zaburzeń depresyjnych [18,21]. W zakres ich działania wlicza się stymulacja ekspresji czynnika BDNF (ang. *brain-derived neurotrophic factor*) o działaniu przeciwdepresyjnym, zwiększenie regionalnego przepływu krwi w ośrodkach nagrody czy stymulowanie układów monoaminowych, których dysfunkcja stanowi jeden z wielu mechanizmów rozwoju depresji [20,22]. Estrogen samodzielnie wpływa także na inne układy hormonalne, zwłaszcza oksytocyny i osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. *hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA*). Oksytocyna (OT) jest hormonem zaangażowanym w zachowania macierzyńskie, seksualne czy regulację odczuwania emocji. Estrogen pobudza zarówno syntezę OT, jak i jej receptorów, dlatego jego gwałtowny poporodowy spadek może prowadzić do obniżenia stężenia OT oraz zmniejszenia wrażliwości tkanki nerwowej na jej działanie, skutkując rozwojem zaburzeń lękowych czy depresyjnych [23]. Progesteron oraz jego metabolit, allopregnanolon będący neurosteroidem, również wykazują spadek stężenia w okresie poporodowym, który wykazuje powiązanie z nasilonymi objawami depresji poporodowej [18,24]. Sam progesteron wykazuje działanie neuroprotektyjne w deficytach poznawczych i kognitywnych, lecz dużo większe znaczenie ma allopregnanolon [25]. Główną funkcją opisywanego hormonu jest jego działanie pobudzające ekspresję receptorów GABA_A oraz jego rola pozytywnego modulatora allosterycznego w przewodnictwie GABA-ergicznym, gdzie wydłuża czas otwarcia kanałów chlorkowych i wzmacnia efekt hamujący GABA. Jest to szczególnie ważne, gdyż zaburzenia tego systemu przewodzenia stanowią podstawowy mechanizm rozregulowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza [15,21,24,26].

Oś podwzgórze-przysadka-nadnercza jest kolejną składową hormonalną o kluczowym znaczeniu, gdyż jej rozregulowanie jest ściśle związane z zaburzeniami depresyjnymi, w tym PPD [15]. Główny model patomechanizmu zakłada hiporeaktywność osi, wynikającą ze znacznie podwyższonego poziomu CRH wytwarzanego przez łożysko w trakcie ciąży, którego gwałtowny poporodowy spadek prowadzi do utraty wrażliwości na poziomie przysadki i supresji nadnerczy. Zmiany te mają najpewniej charakter adaptacyjny, lecz w rozregulowanej osi prowadzą do rozwoju zaburzeń o charakterze depresji

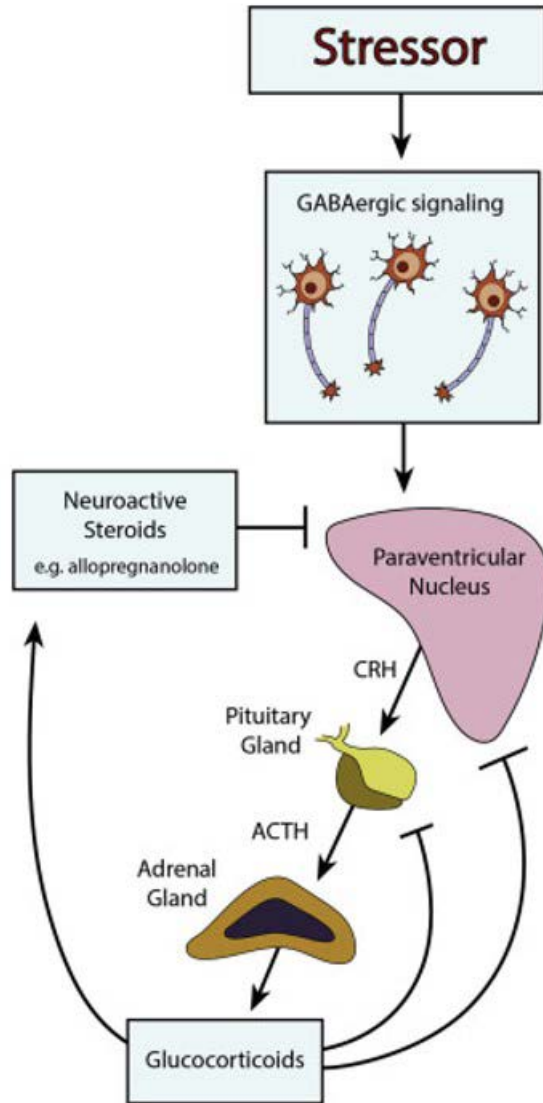
atypowej, z charakterystyczną poporodową hiperkortyzolemią. Hiperkortyzolemia wynika z powstałego w trakcie ciąży przerostu nadnerczy, których supresja może być opóźniona u kobiet obciążonych genetycznie i epigenetycznie [27-29]. Kortyzol wywiera wpływ na hipokamp oraz neurony zależne od kortykoliberyny w jądrze przykomorowym podwzgórza, które regulują aktywność noradrenergiczną, co warunkuje zmiany zachowania o charakterze depresyjnym [30].

Liczne badania naukowe wykazują także powiązanie depresji poporodowej z dysfunkcją tarczycy oraz obniżonym poziomem prolaktyny w krwi, co może wskazywać na potencjalną rolę tych hormonów w regulacji zachowania i funkcji poznawczych [15,21].

3.2. Zaburzenia w ośrodkowym układzie nerwowym

Aktywność systemów neurotransmiterów głównie GABA-ergicznego i dopaminergicznego, oraz w mniejszym stopniu także serotonergicznego i glutaminergicznego, ma kluczowe znaczenie dla zaburzeń układu nagrody, ośrodków odczuwania lęku i funkcji poznawczych, stanowiących podłoże rozwoju dla depresji poporodowej. Najważniejszym czynnikiem z punktu widzenia tej pracy są zaburzenia w przewodnictwie GABA-ergicznym, które wynikają z wcześniej opisanego spadku poziomu allopregnalonu, stanowiącego czynnik ekspresji receptorów GABA_A oraz ich allosterycznej aktywacji [24,26,31]. Zmniejszona aktywność i ekspresja receptorów GABA rzutuje na mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego w osi HPA (Rycina 2), prowadząc do jej rozregulowania i utrzymującego się wysokiego poziomu kortyzolu, co znajduje potwierdzenie w pomiarach poziomu białek GABA_AR u kobiet w okresie poporodowym oraz w badaniach na modelach zwierzęcych [24,31]. Zaburzenia regulacji GABA-ergicznej uniemożliwiają także skuteczną supresję ośrodków odpowiedzialnych za lęk jak hipokamp i ciało migdałowate, co dodatkowo przyczynia się do rozwoju PPD [32].

Liczne badania potwierdzają również obniżoną aktywność układu dopaminergicznego u kobiet cierpiących na PPD, co prowadzi do zmniejszonej aktywacji szlaku mezolimbicznego odpowiedzialnego za łączenie funkcji poznawczych z emocjonalnymi w mózgowym układzie nagrody. Istnieje kilka teorii tłumaczących ten mechanizm, między innymi modulujący wpływ kortyzolu na morfologię układu dopaminergicznego oraz możliwe obniżenie aktywności układu dopaminergicznego, spowodowane spadkiem stężenia pobudzającej go oksytocyny [15,33,34].



Adapted from: Gunn et al. *Front Neurosci.* 2011 Dec 5;5:131

Rycina 2. Schematyczne przedstawienie relacji między układem neuronów GABA-ergicznyc h a osią podwzgórze-przysadka-nadnercza ^[10]

Badania potwierdzają także wpływ nieprawidłowości przewodnictwa serotonergicznego w rozwoju zaburzeń depresyjnych, co może być spowodowane oddziaływaniem kortyzolu, estrogenów i progesteronu na ekspresję receptorów tego neuroprzekaźnika, oraz poporodowym spadkiem poziomu ustrojowego tryptofanu, stanowiącego prekursor dla syntezy serotoniny ^[35,36]. Zaburzenia w przewodnictwie glutaminergicznym prawdopodobnie również

odgrywają rolę w rozwoju PPD, gdyż u cierpiących na nią kobiet obserwuje się spadek poziomu tego neurotransmitera w całej korze mózgu [37].

3.3. Komponenta immunologiczna

Bezpośredni związek z zaburzeniami hormonalnymi i neuroprzekądnymi wykazuje układ immunologiczny. W okresie ciąży organizm kobiety fizjologicznie jest wprowadzany w stan immunosupresji, zapobiegającej odpowiedzi immunologicznej przeciw płodowi. W okresie poporodowym organizm wprowadza się w stan prozapalny mający na celu działanie ochronne wobec urazu, stresu i zmian powstałych w trakcie porodu [18,21,38]. W toku wielu badań stwierdzono jednak zaburzenia tego procesu u kobiet z PPD, między innymi ujemnie skorelowaną liczbę limfocytów zwłaszcza regulatorowych względem kobiet zdrowych, czy znacząco podwyższone poziomy cytokin prozapalnych zwłaszcza IL-6 dodatnio skorelowanej z nasileniem objawów depresyjnych [15,39]. Cytokiny zapalne w połączeniu z hiporeaktywnością osi HPA, wspólnie prowadzą do aktywacji szlaków neurooksydacji, zaburzających fizjologię tkanki nerwowej [40]. Największą uwagę przykuwa szlak kynureniowy, gdzie w wyniku alternatywnej drogi metabolizmu tryptofanu dochodzi do powstawania neurotoksycznego kwasu chinolinowego, prowadzącego do rozwoju stanu zapalnego nerwów. Ponadto szlak ten ogranicza ilość substratu do syntezy serotoniny, co dodatkowo może wpływać na rozwój zaburzeń depresyjnych [15,38].

3.4. Regulacja genetyczna

Regulacje genetyczne są składową mechanizmu PPD, mającą kluczowy wpływ na wszystkie wcześniej wymienione czynniki. Dotychczasowe badania koncentrowały się na polimorfizmach genów transporterów serotoniny (5-HTT), hydroksylazy tryptofanowej 2 (TPH2), katecholo-O-metylotransferazy (COMT), monoaminooksydazy (MAO), neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF), czy receptorów hormonów takich jak estrogeny (ESR1) czy oksytocyna (OXR) [15,41]. W wszystkich przykładach, ich polimorfizmy wykazują dodatnią zależność występowania ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PPD, ponieważ ich zmienność warunkuje m.in.: modulatoryny wpływ hormonów płciowych, regulację osi HPA, zdolności plastyczne mózgu, szlaki syntezy neuroprzekądników czy wrażliwość receptorów na ich działanie [16,36,42,43].

3.5. Inne potencjalne mechanizmy depresji poporodowej

Jednym z ważniejszych czynników predysponujących do wystąpienia PPD, który nie został jeszcze opisany, jest przebyty wcześniej przez pacjentkę incydent zaburzeń depresyjnych, stresujące i traumatyczne doświadczenia życiowe czy ekspozycja na duże dawki stresu, prowadzące do zmian neurofizjologicznych i psychicznych, tworzących podłoże dla rozwoju zaburzeń depresyjnych [15]. Obecne badania koncentrują się także na możliwym udziale czynników, takich jak BDNF czy witaminy D, których spadek stężenia obserwuje się u kobiet z rozpoznaną PPD. Szczególnie interesujące są wyniki badań nad suplementacją witaminy D u pacjentek z depresją poporodową, gdzie w jej wyniku stwierdzono poprawę ich stanu klinicznego [18,44,45]. Niektóre badania sugerują również udział metabolitu serotoniny, jakim jest melatonina, której wahania dobowe stężenia wykazują znacznie mniejszą amplitudę niż u osób zdrowych [18].

Podsumowując, patomechanizm depresji poporodowej jest niezwykle złożonym, wieloczynnikowym procesem, którego wiele elementów wciąż pozostaje nieznanymi. Dla niniejszej pracy największe znaczenie mają mechanizmy hormonalne związane z allopregnalonem, wpływające na regulację sygnalizacji hamującej związanej z GABA. W dalszej perspektywie wpływ na włókna GABA-ergiczne prowadzi do modulacji aktywności osi HPA, procesów zapalnych czy systemów neuroprzekaźników, tym samym sprawiając, że allopregnalon działa bezpośrednio i pośrednio na większość składowych patomechanizmu PPD.

4. Aktualnie stosowane metody leczenia PPD

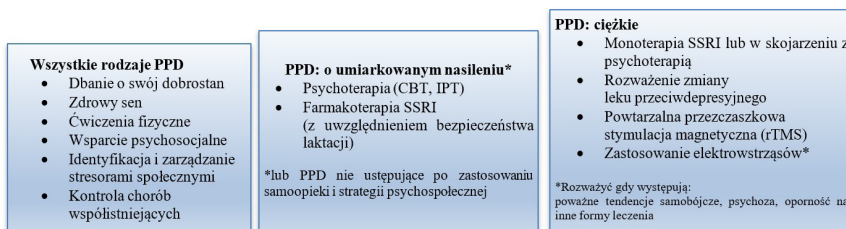
4.1. Leczenie i profilaktyka depresji poporodowej

Leczenie zaburzeń depresyjnych u kobiety w okresie okołoporodowym stanowi istotne wyzwanie kliniczne, wymagające kompleksowego, wielodyscyplinarnego podejścia. Decyzja dotycząca strategii leczenia powinna opierać się na holistycznej ocenie stanu pacjentki z uwzględnieniem złożonej etiopatogenezy schorzenia [6]. Pod uwagę należy brać zarówno czynniki związane z pacjentką takie jak status socjoekonomiczny, zdrowie somatyczne czy zdrowie psychiczne, oraz okoliczności samego porodu w tym stan noworodka. Kluczowe dla wyboru właściwej strategii postępowania jest określenie stanu ciężkości zaburzeń depresyjnych oraz ich wpływu na codzienne funkcjonowanie.

Zgodnie z rekomendacjami Ginekologii Polskiej z 2021 badanie screeningu- we i wstępna ocena zaawansowania PPD może być przeprowadzona z zastosowaniem kwestionariusza EPDS (ang. *Edinburgh Postnatal Depression Scale*). Kluczowe znaczenie mają osobiste preferencje pacjentki oraz jej opinia dotycząca danej formy leczenia. Większość pacjentek jest skłonna poddać się psychoterapii, jednak leczenie farmakologiczne budzi obawy związane z wpływem na noworodka karmionego piersią oraz ryzykiem rozwoju zależności od przyjmowanego leku [46].

Po wybraniu odpowiedniej strategii leczenia PPD równie istotna jest identyfikacja i próba rozwiązania współistniejących problemów medycznych i psychiatrycznych oraz wdrożenie odpowiednich strategii psychospołecznych. Strategie te mają na celu: zwiększenie samoopieki, wsparcia społecznego (zarówno w wymiarze praktycznym jak i emocjonalnym) oraz ograniczenie wpływu silnych czynników stresogennych na pacjentkę, szczególnie tych o przewlekłym działaniu (m.in. konflikty interpersonalne w rodzinie) [5].

Postępowanie w przypadku PPD jest w głównej mierze determinowane ciężkością przebiegu zaburzeń depresyjnych i ich wpływem na codzienne funkcjonowanie pacjentki oraz jej dziecka. Aktualnie dostępne metody leczenia obejmują: psychoterapię, farmakoterapię, zmianę stylu życia, interwencje środowiskowe lub ich kombinację [47].



Rycina 3. Stopniowe zarządzanie depresją poporodową (PPD) wg Stewart i Vigod [5] (modyfikowane); Skróty: CBT, terapia poznawczo-behawioralna; IPT, terapia interpersonalna; SSRI, selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny

4.2. Aktywność fizyczna

W przypadku zaburzeń o łagodnym przebiegu w pierwszej kolejności można zastosować podejście polegające na zmianie aktualnego stylu życia. Wykazano korzystne skutki ćwiczeń fizycznych w prewencji i leczeniu zaburzeń depresyjnych [47]. Regularny trening w czasie ciąży i porodu poprawia zdrowie psychiczne [48,49], a także korzystnie wpływa na sprawność fizyczną

^[50,51]. Według wytycznych WHO ^[52] zaleca się, aby wszystkie kobiety w ciąży i po porodzie ograniczały czas spędzany w pozycji siedzącej. Jeśli kobieta dotychczas nie podejmowała zalecanej aktywności fizycznej powinna rozpocząć od niewielkiej ilości ćwiczeń i stopniowo zwiększać ich częstotliwość, intensywność oraz czas trwania. Zaleca się, aby wszystkie kobiety w ciąży i po porodzie, u których nie występują przeciwwskazania:

- Podejmowały regularną aktywność fizyczną przez cały okres ciąży i porodu,
- Wykonywały co najmniej 150 minut aerobowej aktywności fizycznej o umiarkowanej intensywności w ciągu tygodnia,
- Wykonywały różnorodne ćwiczenia aerobowe i wzmacniające mięśnie, z korzystnym wyłączeniem delikatnych technik rozciągających,
- W przypadku kobiet które przed ciążą regularnie wykonywały intensywną aktywność aerobową istnieje możliwość jej kontynuowania w okresie ciąży i porodu.

Ćwiczenia fizyczne których przebieg podlegał nadzorowi doświadczonego trenera, zapewniającego indywidualną konsultację zwiększały przestrzeganie planów treningowych. W przypadku aktywności prowadzonej bez nadzoru, gdzie uczestniczki samodzielnie inicjowały i wykonywały trening obserwowano niższą motywację i poczucie skuteczności ^[53].

4.3. Interwencje psychospołeczne

Strategie psychospołeczne do których można zaliczyć zarówno wsparcie rówieśnicze jak i niedyrektywne poradnictwo zapewniane przez wykwalifikowany personel mogą być stosowane u pacjentek z łagodną postacią PPD ^[5]. Wsparcie rówieśnicze posiada istotną zaletę jaką jest empiryczna wiedza dotyczącą samej choroby jak i potencjalnych trudności z którymi może zmagać się chora. Metoda ta jest wysoce akceptowalna przez pacjentki i może znacząco przyczyniać się do łagodzenia objawów PPD ^[54]. Wykazano iż poradnictwo niedyrektywne może zmniejszać objawy, ale nie w takim stopniu jak psychoterapia lub leczenie farmakologiczne ^[55]. Obie formy wsparcia wykazują aspekt wsparcia psychologicznego jednak główna korzyść polega na funkcji doradczej - szczególnie gdy chora nie radzi sobie z nowo narzuconą rolą społeczną.

4.4. Psychoterapia

Kobiety po porodzie zwykle preferują psychoterapię jako pierwszą linię leczenia, zwłaszcza gdy karmią piersią ^[56]. Jest to szeroko uznana empirycznie metoda terapeutyczna depresji, ze szczególnie dobrymi wynikami w przypadku PPD. Terapia może być prowadzona w formie indywidualnej i grupowej, zarówno osobiście jak i za pośrednictwem połączenia video lub rozmowy telefonicznej. Leczenie prowadzone jest przez wykwalifikowany personel, najczęściej lekarza psychiatrę bądź odpowiednio przeszkolonego psychologa klinicznego. Badania nie wykazują znaczących różnic w skuteczności poszczególnych metod. Ich efektywność jest porównywalna z leczeniem farmakologicznym – szczególnie gdy techniki psychoterapeutyczne są łączone ^[57]. Wybór terapii oraz jej forma powinny być uzależnione przede wszystkim od preferencji pacjentki. Wybrane, najczęściej stosowane terapie zostały opisane poniżej.

Psychoterapia poznawczo-behawioralna (ang. *cognitive behavioral therapy, CBT*) to grupa terapii odwołujących się do wspólnych założeń teoretycznych, zgodnie z którymi objawy psychopatologiczne można wyjaśnić na podstawie teorii uczenia się i pośredniczącej roli procesów poznawczych ^[58]. Główne założenie CBT uwzględnia udział trzech czynników, z których każdy może być źródłem zaburzeń dobrostanu pacjenta, są to: myśli, zachowania oraz emocje. W ramach terapii kwestionowane są zaburzone myśli i zachowania, co ostatecznie ma doprowadzić do unormowania emocji, które są najmniej podatne na bezpośrednie zmiany ^[59]. W przebiegu terapii podkreśla się trzy aspekty poznawcze, które mogą być źródłem dysfunkcji pacjenta: automatyczne myśli, zniekształcenie poznawcze oraz podstawowe przekonania i schematy – są one przedmiotem analizy i terapii ^[60]. W większości przypadków PPD nacisk kładzie się na relację matki z dzieckiem, identyfikację przyjemnych czynności korzystnych zarówno dla matki jak i dziecka oraz uchwycenie negatywnych myśli i przekonań na temat nowej roli społecznej ^[61]. Metaanaliza obejmująca 6 badań klinicznych potwierdza skuteczność terapii CBT, w formie online (ang. *online cognitive-behavioral therapy, OCBT*), u kobiet z objawami PPD ^[62].

Psychoterapia interpersonalna (ang. *interpersonal psychotherapy, IPT*) to ustrukturyzowana, ograniczona w czasie interwencja psychologiczna opracowana docelowo w celu leczenia zaburzeń depresyjnych ^[63]. Podstawowym założeniem IPT jest rozwiązywanie problemów społecznych przyczyniających się do wystąpienia depresji. Obszary problemowe mogą przybierać postać konfliktów interpersonalnych, problemów ze zmianą ról społecznych lub

nieradzenia sobie ze stratą. W kontekście PPD często występuje dysfunkcja w obrębie relacji pacjentki z partnerem, która może być spotęgowana brakiem wsparcia ze strony rodziny i przyjaciół. Celem IPT będzie w takim przypadku identyfikacja źródeł konfliktu, określenie celów dla związku oraz sporządzenie planu komunikacji. Zwiększenie wsparcia społecznego może być osiągnięte poprzez uczenie bezpośredniego prośenia o pomoc bliskich oraz poszukiwanie zrozumienia wśród innych matek [64]. Badania kliniczne wykazują poprawę kliniczną po zastosowaniu IPT u kobiet z PPD – metoda ta stosowana samodzielnie lub w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi może skrócić czas do wyzdrowienia oraz wydłużyć czas remisji [65].

Zalecenia dotyczące łagodnej i umiarkowanej postaci PPD, oparte na wynikach metaanaliz, wskazują na skuteczność obu form psychoterapii (CBT oraz IPT) zarówno w formie indywidualnej, jak i grupowej. Psycho-terapia jest obecnie zalecana jako leczenie pierwszego rzutu, które należy w większości przypadków zastosować przed wdrożeniem farmakoterapii [46].

4.5. Farmakoterapia

Farmakoterapia jako metoda leczenia PPD wybierana jest najczęściej gdy występują ciężkie objawy depresyjne lub leczenie nefarmakologiczne było niewystarczające. W takim przypadku leki są stosowane w monoterapii lub jako dodatek do psychoterapii. Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI*) stanowią grupę pierwszego rzutu w farmakoterapii PPD. Inne leki mogą być stosowane gdy w przeszłości u matki uzyskano przy ich zastosowaniu remisję lub farmaceutyki pierwszego wyboru są nieskuteczne albo źle tolerowane [5]. Do SSRI z największą liczbą randomizowanych badań klinicznych w leczeniu PPD zalicza się sertralinę oraz fluoksetynę [2].

W porównaniu z psychoterapią farmakoterapia wymaga znacznie mniej intensywnego kontaktu z terapeutą, nie wiąże się z koniecznością szczegółowego ujawniania problemów osobistych oraz nie wymaga wprowadzania zmian w zachowaniu. Niewątpliwą zaletą jest także niższy koszt terapii, szczególnie przy zastosowaniu leków generycznych, jak i większa dostępność oraz możliwość natychmiastowego wdrożenia leczenia w okresie oczekiwania na rozpoczęcie innych form terapii [64].

Przy planowaniu wdrożenia farmakoterapii należy wziąć pod uwagę narażenie niemowlęcia na działanie leku w okresie laktacji. Wszystkie leki z grupy SSRI zaliczane są do grupy C z wyjątkiem paroksetyny należącej do

grupy D. Grupa ta posiada najobszerniejszą bazę danych odnośnie karmienia piersią a zawarte w niej leki wydają się być w dużej mierze pozbawione istotnych działań niepożądanych [2]. Najbardziej szczegółowe dane dotyczące ekspozycji niemowlęcia karmionego mlekiem matki dotyczą sertraliny – u 182 badanych niemowląt nie udokumentowano działań niepożądanych leku [66]. Na podstawie aktualnego piśmiennictwa rutynowe pobieranie próbek surowicy niemowlęcia karmionego przed matką przyjmującą sertralinę nie jest uzasadnione. Zalecana opieka pediatryczna polega na odpowiednim monitorowaniu dziecka przez matkę przyjmującą lek [67]. Częstość występowania objawów niepożądanych u niemowląt narażonych na sertralinę jest względnie niska, z przeważającym łagodnym przebiegiem – do najczęściej zgłaszanych objawów należą bezsenność oraz niepokój. Sporadycznie stwierdza się także ciągły płacz i zaburzenia przyjmowania pokarmu. Wszystkie z wymienionych rozwijały się na przestrzeni dwóch pierwszych tygodni farmakoterapii matki i w pełni ustępowały w ciągu trzech dni od jej zakończenia [68].

W przypadku nieskuteczności leków z grupy SSRI, możliwe jest zastosowanie leków przeciwdepresyjnych o innych mechanizmach działania, w przypadku których dostępna jest mniejsza ilość danych dotyczących narażenia niemowlęcia w czasie laktacji. Wydaje się że inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI*) oraz mirtazapina w minimalnym stopniu przenikają do mleka matki [69-71] przez co mogą stanowić pewną alternatywę dla SSRI.

Metaanaliza obejmująca 6 randomizowanych badań klinicznych (718 pacjentów) wykazała iż poprawa kliniczna związana z wdrożeniem farmakoterapii u chorych na depresję rośnie wraz z nasileniem objawów i może być minimalna lub nieobecna u pacjentów z łagodną i umiarkowaną postacią choroby. Natomiast w przypadku ciężkiej depresji korzyści z leczenia w porównaniu z placebo były znaczne [72]. Stąd włączenie farmakoterapii w leczeniu PPD, zwłaszcza ciężkiego, jest zasadne jako interwencja kolejnego rzutu po psychoterapii, szczególnie gdy ta nie daje pożądanego rezultatu.

4.6. Terapie somatyczne

Większość kobiet preferuje leczenie psychologiczne względem farmakologicznego. Niemożność przyjmowania leków, zwłaszcza w okresie laktacji może stanowić istotną przeszkodę w leczeniu PPD – szczególnie postaci o ciężkim nasileniu objawów [73].

Terapia z zastosowaniem elektrowstrząsów to terapia somatyczna wykazująca dużą skuteczność w leczeniu zaburzeń depresyjnych o ciężkim przebiegu w tym PPD, zwłaszcza przebiegającego z myślami samobójczymi lub objawami psychotycznymi ^[74]. Metoda ta jednak wiąże się z koniecznością znieczulenia ogólnego, może także wykazywać istotne skutki uboczne m.in. zaburzenia pamięci przez co może nie być akceptowana przez część pacjentek.

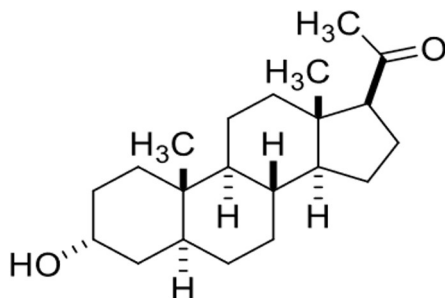
Pewną alternatywę może stanowić powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS*) zatwierdzona przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) w terapii PPD. Badania kliniczne wykazują iż jest to metoda bezpieczna i dobrze tolerowana, z istotną efektywnością w trwałym cofaniu objawów ^[75,76]. Jednocześnie autorzy podkreślają konieczność pogłębienia badań szczególnie w wymiarze randomizowanych badań klinicznych.

5. Zastosowanie Brexanolonu w leczeniu PPD

5.1. Breksanolon jako nowa opcja terapeutyczna w terapii depresji poporodowej

Pierwszym lekiem zaakceptowanym przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków w 2019 r. był preparat Zulresso. Zawiera on breksanolon – dodatni modulator allosteryczny receptora kwasu gamma-aminomasłowego A (GABA-A) ^[77]. Jest on zastrzeżoną formułą endogennego neuroaktywnego steroidu - allopregnanolonu, który występuje naturalnie u obu płci m.in. w mózgu i gonadach. Bierze udział w procesach regulacji hamowania czynności mózgu i odpowiedzi na czynniki stresogenne ^[78]. Jest on inaczej nazywany trahydroprogesteronem i powstaje w wyniku metabolizmu 3 α ,5 α -progesteronu ^[79]. Prowadzone od lat badania wykazują jego potencjalną rolę w neuroprotekcji w stanach niedokrwienia mózgu lub jego uszkodzenia. Dodatkowo, liczne badania na modelach zwierzęcych sugerują, że może być on nową możliwością terapeutyczną w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych, a także zaburzeń w postaci bólu neuropatycznego ^[80]. Paradoksalnie sugeruje się, że allopregnanolon jest czynnikiem wywołującym objawy zespołu napięcia przedmiesiączkowego u kobiet również poprzez oddziaływanie na receptory GABA-A w ściśle określonych stężeniach w surowicy. Objawy te są natężone, gdy jego stężenie jest zbliżone do endogennych poziomów fazy lutealnej ^[79,81]. Mimo znaczącego związku allopregnanolonu z progesteronem, liczne obserwacje kobiet z symptomami obniżenia nastroju wskazały na znaczące obniżenie

poziomu allopregnanolonu w surowicy, podczas gdy stężenie progesteronu nie zmieniało się w statystycznie istotny sposób ^[82]. Badania te pozwoliły na wysnucie hipotezy, że allopregnanolon może odgrywać znaczącą rolę w potencjalnej terapii objawów depresji poporodowej.



Rycina 4. Wzór chemiczny breksanolonu ^[83]

Lek podaje się w formie dożylniej, w postaci 60-godzinnego ciągłego wlewu ^[77]. Terapia ta powinna być ściśle regulowana i kontrolowana przez personel medyczny, a dawka podanego leku zależy od masy ciała pacjentki. Przez pierwsze 4 godziny lek podaje się w dawce 30 µg/kg/godzinę, którą następnie zwiększa się od 60 µg/kg/godzinę w godzinach 4-24 do 90 µg/kg/godzinę w godzinach 24-52. W godzinach 52-56 następuje zmniejszenie dawki do 60 µg/kg/godzinę, a następnie do 30 µg/kg/godzinę w godzinach 56-60. Lek ten charakteryzuje się intensywnym metabolizmem wątrobowym w postaci licznych procesów redukcji ketonów, glukuronidacji i siarczano-wania, co uniemożliwia jego doustne podanie. Brexanolon silnie wiąże się z białkami, a jego okres półtrwania po podaniu wynosi 9 godzin. Jest następnie wydalany (głównie w postaci metabolitów) w 47% z kałem, a 42% z moczem ^[83,84]. Jeśli podczas okresu podawania leku nastąpi utrata przytomności lub niedotlenienie (wykazane przy regularnych kontrolach pulsoksymetrem), konieczne jest przerwanie terapii ^[83].

Dotychczas na platformie clinicaltrials.gov pojawiło się 9 prób klinicznych dotyczących wykorzystania brexanolonu w terapii depresji poporodowej. Większość z nich została ukończona, a dzięki nim preparat został dopuszczony do obrotu. Próby te były przeprowadzane w Stanach Zjednoczonych ^[85]. Pozwoliły na potwierdzenie hipotezy dotyczącej skuteczności stosowania brexanolonu w terapii depresji poporodowej, a także na szersze poznanie mechanizmu i działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku. Niestety,

wiele kwestii dotyczących brexanolonu nie zostało dotąd w pełni wyjaśnionych ani potwierdzonych. Przede wszystkim, nie jest znany dokładny mechanizm oddziaływania leku na receptory GABA-A. Co więcej, nie potwierdzono skuteczności preparatu u osób poniżej 15 r.ż.^[86] Jest to jedna z kwestii, która musi zostać zbadana w kolejnych badaniach ze względu na wysokie ryzyko zaburzeń depresyjnych u kobiet w wieku nastoletnim, które zaszły w ciążę m.in. w wyniku czynu przestępczego.

Pomimo silnego działania, brexanolon jest lekiem stosunkowo dobrze tolerowanym. Do najczęstszych działań niepożądanych leku zalicza się: zawroty głowy, uspokojenie polekowe i senność, suchość w ustach, utratę przytomności i uderzenia gorąca oraz zaczerwienienie twarzy. Dodatkowo, w trakcie stosowania leku w obrazie EKG pojawić nieznaczne wydłużenie odstępu QT^[87]. Próby kliniczne przeprowadzane w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności leku wskazały również na możliwość wystąpienia bólów głowy^[88,89] zaburzeń świadomości^[88], nudności oraz bólu w miejscu infuzji^[89]. U nielicznego odsetka pacjentek poddawanych terapii pojawiły się również takie działania niepożądane jak: tachykardia, ból jamy ustnej i gardła oraz dyspepsja. Szczególną uwagę wskazuje się także na paradoksalne działanie brexanolonu w postaci wywoływania zachowań samobójczych. Ryzyko takich prób jest znacząco zwiększone w grupie wiekowej kobiet poniżej 24 r.ż. Pacjentka poddająca się terapii z wykorzystaniem brexanolonu powinna być zatem pod stałą kontrolą lekarza prowadzącego oraz powinna zostać poinformowana o konieczności zgłaszania personelowi medycznemu każdego epizodu pogorszenia nastroju i niepokoju w trakcie trwania terapii^[86]. Jednakże najsilniejszym działaniem niepożądanym wydaje się być silna sedacja i nagłe utraty przytomności. Pacjentów poddawanych terapii należy zatem regularnie kontrolować, przestrzec przed ryzykiem związanym z wykonywaniem czynności wymagających silnego skupienia (jak prowadzenie samochodu) oraz towarzyszyć podczas kontaktu z noworodkiem^[83]. Działania niepożądane nasilają się szczególnie podczas stosowania równoległe do breksanolonu opioidów, leków przeciwdepresyjnych lub innych środków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, takich jak benzodiazepiny czy alkohol^[83]. Lek nie był dotąd testowany pod względem rakotwórczości. Badania dotyczące mutagenności breksanolonu prowadzone były na ludzkich komórkach *in vitro* oraz na szczurach *in vivo* i nie wykazały takiego działania leku. U szczurów lek zaburzał płodność przy dwukrotności zalecanej dawki u ludzi, natomiast nie powodował takiego działania przy podaniu 0,8-krotności dawki^[83].

Brexanolon nie wchodzi w żadne istotne interakcje lekowe. Nie obserwuje się ponadto różnic w farmakokinetyce leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami pracy nerek i wątroby, jednakże należy unikać stosowania leku u pacjentek ze schyłkową niewydolnością nerek (eGFR < 15 ml/minutę/1,73 m²) [83].

Jedną z istotnych wad produktu jest jego cena. Zgodnie z informacją firmy Sage Therapeutics, która wprowadziła na rynek preparat Zulresso, jego cena wynosi około 7450 dolarów za fiolkę [90]. W sytuacji wprowadzenia na polski rynek tego preparatu koniecznym wydaje się być ustandaryzowanie kwestii refundacji leku, aby był on dostępny w przypadkach PPD opornego na standardowe leczenie. Jest to kwestia wymagająca szczególnej uwagi, ponieważ status finansowy kobiety jest znacząco związany z ryzykiem pojawienia się depresji poporodowej - przy wysokim statusie materialnym kobiety ryzyko depresji poporodowej jest sześciokrotnie mniejsze [91].

Po ogromnym sukcesie leku Zulresso w leczeniu depresji poporodowej, firma ta wprowadziła do fazy badań klinicznych preparat SAGE-217, który jest preparatem podobnym do Zulresso, natomiast bardziej korzystniejszym pod względem dawkowania, dostępności i kosztów. Wciąż nierozwiązanym problemem wydaje się być kwestia odległych działań niepożądanych allopregnanolonu w preparacie Zulresso w terapii depresji poporodowej. Ze względu na dotychczasowy krótki czas na rynku tego preparatu oraz jego wielokierunkowe i nie do końca zbadane działanie, przyszłe badania powinny skupić się na obserwacji efektów odległego działania tego leku [92].

6. Neurosteroidowa terapia zastępcza w PPD – przegląd wyników badań klinicznych

Przed wprowadzeniem preparatu Zulresso na rynek prowadzone były liczne próby kliniczne mające na celu wykazanie jego skuteczności w leczeniu depresji poporodowej, a także ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, interakcji i czynników ryzyka. Wyniki badań klinicznych zebrane w postaci metaanaliz i przeglądów systematycznych potwierdzają zasadność decyzji w sprawie wypuszczenia brexanolonu na rynek przez FDA w marcu 2019 r. Jednakże, wciąż nierozwiązanym problemem wydaje się potwierdzenie skuteczności i długoterminowego bezpieczeństwa leku na dużych kohortach [93].

Większość prób klinicznych prowadzonych w celu oceny skuteczności brexanolonu wykazała zgodne wyniki pod względem jego skuteczności. Jedną z pierwszych prób klinicznych była ta przeprowadzona w latach 2015-2016,

w której zbadano 21 kobiet którym podano brexanolon w 60-godzinnej iniekcji (10 osób) i placebo (11 osób). Mimo wąskiej grupy badanych, badanie to wykazało, że w pierwszym punkcie końcowym, jakim była 60 godzina od początku podawania leku zaobserwowano zmniejszenie całkowitej punktacji Skali Depresji Hamiltona (HAM-D) o 21 punktów w porównaniu z grupą placebo, w której zmiana ta wynosiła średnio 8,8 punktu. U żadnej z badanych pacjentek nie stwierdzono zgonu ani poważnych działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zawroty głowy i senność. Co ciekawe, wspomniane zawroty głowy pojawiały się zarówno w grupie badanej jak i w grupie placebo ^[94]. W próbie klinicznej trwającej w latach 2016-2017 opisaną przez Meltzer-Brody, w której brexanolon lub placebo podano w sumie 375 pacjentkom w 30 ośrodkach klinicznych wykazano, że kobiety, którym podawano brexanolon w dawce 60 µg/kg m.c. i 90 µg/kg m.c. charakteryzowały się istotne i klinicznie znaczącym zmniejszonym całkowitym wynikiem HAM-D w porównaniu z grupą placebo ^[95]. Dawka 90 µg/kg m.c. okazała się dawać szybkie rezultaty również w programie badań klinicznych HUMMINGBIRD. Oprócz znaczącego spadku punktacji skali HAM-D wykazano również poprawę podskali *Lęku/Somatyzacji i Bezsenności oraz skali Klinicznego Ogólnego Wrażenia Poprawy* zauważalne od 24 godziny po rozpoczęciu podawania leku do zakończenia obserwacji w dniu 30 ^[96].

Od czasu pojawienia się brexanolonu jako potencjalnego leku w leczeniu depresji poporodowej i związanych z tym licznych prób badawczych, w literaturze znaleźć można szereg metaanaliz i przeglądów systematycznych mających na celu obiektywną ocenę działania leku. Metaanaliza obejmująca 156 kobiet otrzymujących wlew brexanolonu i 111 kobiet z PPD otrzymujących placebo wykazała, że brexanolon ma bardzo szybkie działanie w terapii depresji poporodowej, które rozpoczyna się po 24 godzinach od rozpoczęcia infuzji, osiąga szczyt po 36 godzinach i trwa do tygodnia ^[97]. Co ważne, w metaanalizie przeprowadzonej przez Gerbasi i in. wykazano, że mimo występowania przypadków zmniejszenia natężenia symptomów depresji poporodowej u pacjentek otrzymujących placebo, znacząco większa ilość pacjentek leczonych brexanolonem wykazuje minimalną, umiarkowaną i dużą zmianę po 60 godzinach od początku podawania leku ($p < 0,05$) i dużą zmianę w 30 dniu ($p < 0,05$). Wyniki te świadczą o znaczącej skuteczności brexanolonu zarówno w kontekście szybkiego działania w minimalizowaniu objawów depresji poporodowej oraz w zakresie utrzymywania remisji do miesiąca od rozpoczęcia terapii ^[98]. Podobnie, w badaniu przeprowadzonym przez Salwan i in.

u pięciu pacjentek ze stwierdzoną depresją poporodową, które po porodzie były leczone brexanolonem przeprowadzono kontrolę w okresie od 16-20 tygodnia po infuzji leku. Wszystkie pacjentki w podanym okresie nie wykazywały obecności symptomów depresji poporodowej mierzonych za pomocą *Kwestionariusza Zdrowia Pacjenta-9 i Uogólnionego Zaburzenia Lękowego-7* (ang. *Patient Health Questionnaire-9 and Generalized Anxiety Disorder-7*). Badanie to wykazało istotną zależność pomiędzy czasem koniecznym do uzyskania zgody ubezpieczyciela, chęcią opieki nad dzieckiem, małej wiedzy na temat objawów depresji poporodowej a oporami pacjentki przed rozpoczęciem terapii brexanolonem. Z drugiej strony, czynnikiem motywującym w kierunku otrzymywania terapii było posiadanie silnego wsparcia ze strony bliskich oraz kobiet, które cierpiały na depresję poporodową ^[99].

Istotną kwestią podejmowaną przez badaczy była próba oszacowania ryzyka związanego z karmieniem piersią u kobiet przyjmujących brexanolon. Wald i in. zbadali rozkład leku w osoczu i mleku matki u 12 kobiet w czasie 7 dni od rozpoczęcia terapii brexanolonem. Stwierdzono, że maksymalna względna dawka niemowlęcia wynosi 1,3% dawki dla matki, co potwierdza zasadność dawkowania brexanolonu w zależności od masy ciała ^[100].

Inne metaanalizy i przeglądy systematyczne potwierdziły skuteczność brexanolonu oraz brak istotnego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto, nie zaobserwowano żadnych zgonów po infuzji leku ^[101]. Większość badań klinicznych opierała się na 30-dniowej obserwacji pacjentek, co wydaje się być zbyt krótkim okresem na wykazanie długotrwałej skuteczności leku. Badanie przeprowadzone przez Patterson i in. wykazało, że u 16-stu pacjentek punktacja HAM-D zmniejszyła się ze średnio 23,9 punktu do 7,6 punktu. Co więcej, obserwacja 11-stu pacjentek w okresie od 3 do 16 miesięcy po infuzji wykazała średnie zmniejszenie wyniku HAM-D do 6,7 punktu. Ponadto, ankietowane pacjentki deklarowały zadowolenie i pozytywne odczucia w związku z przebytą terapią brexanolonem ^[102].

Najnowsze przeglądy systematyczne zwracają uwagę na fakt, iż spośród dziewięciu najpowszechniejszych leków stosowanych w terapii depresji poporodowej tylko brexanolon i estradiol wykazują znaczące działania antydepresyjne w porównaniu z placebo. Jednakże, wykazano, że spośród wspomnianych leków to brexanolon jest lekiem najgorzej tolerowanym przez pacjentki ^[103]. Z drugiej strony, w porównaniu z SSRI, które są jednymi z najczęściej przepisywanych leków w terapii depresji poporodowej, brexanolon wykazuje porównywalną i w niektórych przypadkach wyższą skuteczność. Efektywność działania brexanolonu przewyższa ogólną skuteczność SSRI w trzecim dniu

terapii, natomiast w późniejszym okresie bezwzględna różnica w działaniu obu leków się zmniejsza ^[104].

Ze względu na krótki okres dotychczasowej dostępności brexanolonu na rynku, opublikowane dotąd metaanalizy skupiały się głównie na ocenie i potwierdzeniu skuteczności brexanolonu w terapii depresji poporodowej. W kolejnych badaniach i próbach klinicznych konieczne jest zwrócenie szczególnej uwagi na długoterminowe skutki działania brexanolonu i możliwość wystąpienia opóźnionych działań niepożądanych. Przyszłe badania powinny mieć na celu również udoskonalanie metod terapii depresji poporodowej, a także szukanie nowych leków. Pomimo ogromnych nadziei i dużego potencjału brexanolonu, a także licznych badań klinicznych potwierdzających jego skuteczność wciąż główną barierą dla powszechniejszego stosowania tego leku jest złożona metoda infuzji, wymagająca specjalnego monitorowania pacjenta, obecności wysoko wyszkolonego personelu a także wiedzy w zakresie postępowania w sytuacjach wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto, terapia brexanolonem wiąże się z dużymi kosztami, które mogą powstrzymywać pacjentki przed decyzją na terapię z użyciem tego leku ^[105].

7. Podsumowanie

Depresja poporodowa, podobnie jak inne duże zaburzenia depresyjne, mimo znacznego postępu medycyny dalej stanowi znaczące wyzwanie terapeutyczne, co wynika z wielu niepoznanych składowych jej patomechanizmu oraz braku opracowania wystarczająco skutecznych metod leczenia. Obecne metody leczenia, takie jak stosowana w pierwszej kolejności psychoterapia, czy farmakoterapia z wykorzystaniem SSRI zapewniają zmienne spektrum efektów, nie zawsze prowadząc do poprawy stanu pacjentek. Opisywany powyżej neurosteroid – brexanolon, mimo wielokierunkowości działania i wysokiej skuteczności, porównywalnej a nawet wyższej od obecnie stosowanych SSRI, wciąż posiada ograniczenia znacząco utrudniające jego rozpowszechnienie. Należą do nich m.in. brak znajomości odległych działań niepożądanych, konieczność stałego monitoringu pacjentki, oraz złożoność sposobu podawania. W dalszej perspektywie preparat omawianego brexanolonu - Zulresso, wymaga szerszej oceny pod względem bezpieczeństwa oraz skuteczności. Natomiast sama idea wykorzystania neurosteroidów jako potencjalnych substancji leczniczych w terapii zaburzeń depresyjnych, może stanowić zupełnie nowy kierunek w rozwoju wysoce skutecznych metod farmakoterapii schorzeń psychiatrycznych.

Referencje

- [1] T. Pearlstein, M. Howard, A. Sallsbury, and Z. Caron, “NIH Public Access. Postpartum depression (Pearlstein),” *AM J Obstet Gynecol*, vol. 200, no. 4, pp. 357–364, 2009, doi: 10.1016/j.ajog.2008.11.033.Postpartum.
- [2] E. B. Kroska and Z. N. Stowe, “Postpartum Depression: Identification and Treatment in the Clinic Setting,” *Obstet Gynecol Clin North Am*, vol. 47, no. 3, pp. 409–419, 2020, doi: 10.1016/j.ogc.2020.05.001.
- [3] B. F. Hutchens and J. Kearney, “Risk Factors for Postpartum Depression: An Umbrella Review,” *J Midwifery Womens Health*, vol. 65, no. 1, pp. 96–108, 2020, doi: 10.1111/jmwh.13067.
- [4] X. Liu, S. Wang, and G. Wang, “Prevalence and Risk Factors of Postpartum Depression in Women: A Systematic Review and Meta-analysis,” *J Clin Nurs*, vol. 31, no. 19–20, pp. 2665–2677, 2022, doi: 10.1111/jocn.16121.
- [5] D. E. Stewart and S. N. Vigod, “Postpartum depression: Pathophysiology, treatment, and emerging therapeutics,” *Annu Rev Med*, vol. 70, pp. 183–196, 2019, doi: 10.1146/annurev-med-041217-011106.
- [6] J. L. Payne and J. Maguire, “Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression,” *Front Neuroendocrinol*, vol. 52, pp. 165–180, 2019, doi: 10.1016/j.yfrne.2018.12.001.
- [7] B. M. Alba, “CE: Postpartum Depression: A Nurse’s Guide,” *American Journal of Nursing*, vol. 121, no. 7, pp. 32–43, 2021, doi: 10.1097/01.NAJ.0000756516.95992.8e.
- [8] S. Amini, S. Jafarirad, and R. Amani, “Postpartum depression and vitamin D: A systematic review,” *Crit Rev Food Sci Nutr*, vol. 59, no. 9, pp. 1514–1520, 2019, doi: 10.1080/10408398.2017.1423276.
- [9] P. Gopalan et al., “Postpartum Depression—Identifying Risk and Access to Intervention,” *Curr Psychiatry Rep*, vol. 24, no. 12, pp. 889–896, 2022, doi: 10.1007/s11920-022-01392-7.

- [10] R. Goweda and T. Metwally, "Prevalence and associated risk factors of postpartum depression: A cross sectional study," *Rev Psiquiatr Clín*, vol. 47, no. 4, pp. 106–109, 2020, doi: 10.1590/0101-60830000000242.
- [11] X. hu Zhao and Z. hua Zhang, "Risk factors for postpartum depression: An evidence-based systematic review of systematic reviews and meta-analyses," *Asian J Psychiatr*, vol. 53, no. January, p. 102353, 2020, doi: 10.1016/j.ajp.2020.102353.
- [12] P. Sharma, S. Kalra, and Y. P. S. Balhara, "Postpartum Depression and Diabetes," *J Pak Med Assoc*, vol. 72, no. 1, pp. 177–180, 2022, doi: 10.47391/JPMA.22-002.
- [13] S. Brummelte and L. A. M. Galea, "Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care," *Horm Behav*, vol. 77, pp. 153–166, 2016, doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.08.008.
- [14] S. R. Brand and P. A. Brennan, "Impact of antenatal and postpartum maternal mental illness: How are the children?," *Clin Obstet Gynecol*, vol. 52, no. 3, pp. 441–455, 2009, doi: 10.1097/GRF.0b013e3181b52930.
- [15] J. L. Payne and J. Maguire, "Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression," *Front Neuroendocrinol*, vol. 52, pp. 165–180, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.yfrne.2018.12.001.
- [16] T. C. e Couto, "Postpartum depression: A systematic review of the genetics involved," *World J Psychiatry*, vol. 5, no. 1, p. 103, 2015, doi: 10.5498/wjp.v5.i1.103.
- [17] D. E. Stewart and S. N. Vigod, "Postpartum Depression: Pathophysiology, Treatment, and Emerging Therapeutics," *Annu Rev Med*, vol. 70, no. 1, pp. 183–196, Jan. 2019, doi: 10.1146/annurev-med-041217-011106.
- [18] A. Skalkidou, C. Hellgren, E. Comasco, S. Sylvén, and I. S. Poromaa, "Biological Aspects of Postpartum Depression," *Women's Health*, vol. 8, no. 6, pp. 659–672, Nov. 2012, doi: 10.2217/WHE.12.55.
- [19] S. Meltzer-Brody et al., "Postpartum psychiatric disorders," *Nat Rev Dis Primers*, vol. 4, no. 1, p. 18022, Apr. 2018, doi: 10.1038/nrdp.2018.22.

- [20] C. E. Schiller, S. Meltzer-Brody, and D. R. Rubinow, "The role of reproductive hormones in postpartum depression," *CNS Spectr*, vol. 20, no. 1, pp. 48–59, Feb. 2015, doi: 10.1017/S1092852914000480.
- [21] J. Maguire, "Hormonal and immunological factors in postpartum psychosis," in *Biomarkers of Postpartum Psychiatric Disorders*, Elsevier, 2020, pp. 159–179. doi: 10.1016/B978-0-12-815508-0.00012-6.
- [22] A. Perry, K. Gordon-Smith, L. Jones, and I. Jones, "Phenomenology, Epidemiology and Aetiology of Postpartum Psychosis: A Review," *Brain Sci*, vol. 11, no. 1, p. 47, Jan. 2021, doi: 10.3390/brainsci11010047.
- [23] V. L. Hedges et al., "Estrogen Withdrawal Increases Postpartum Anxiety via Oxytocin Plasticity in the Paraventricular Hypothalamus and Dorsal Raphe Nucleus," *Biol Psychiatry*, vol. 89, no. 9, pp. 929–938, May 2021, doi: 10.1016/j.biopsych.2020.11.016.
- [24] S. Meltzer-Brody and S. J. Kaner, "Allopregnanolone in postpartum depression: Role in pathophysiology and treatment," *Neurobiol Stress*, vol. 12, p. 100212, May 2020, doi: 10.1016/j.ynstr.2020.100212.
- [25] Y. Barak and P. Glue, "Progesterone loading as a strategy for treating postpartum depression," *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, vol. 35, no. 3, May 2020, doi: 10.1002/hup.2731.
- [26] S. Chen, L. Gao, X. Li, and Y. Ye, "Allopregnanolone in mood disorders: Mechanism and therapeutic development," *Pharmacol Res*, vol. 169, p. 105682, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.phrs.2021.105682.
- [27] M. G. de Rezende et al., "Altered functioning of the HPA axis in depressed postpartum women," *J Affect Disord*, vol. 193, pp. 249–256, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.jad.2015.12.065.
- [28] C. Garcia-Leal, M. G. de Rezende, F. M. das G. Corsi-Zuelli, M. de Castro, and C. M. Del-Ben, "The functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in postpartum depressive states: a systematic review," *Expert Rev Endocrinol Metab*, vol. 12, no. 5, pp. 341–353, Sep. 2017, doi: 10.1080/17446651.2017.1347500.

- [29] L. M. Glynn, E. P. Davis, and C. A. Sandman, “New insights into the role of perinatal HPA-axis dysregulation in postpartum depression,” *Neuropeptides*, vol. 47, no. 6, pp. 363–370, Dec. 2013, doi: 10.1016/j.npep.2013.10.007.
- [30] M. Kammerer, A. Taylor, and V. Glover, “The HPA axis and perinatal depression: a hypothesis,” *Arch Womens Ment Health*, vol. 9, no. 4, pp. 187–196, Jul. 2006, doi: 10.1007/s00737-006-0131-2.
- [31] J. Maguire, “Neuroactive Steroids and GABAergic Involvement in the Neuroendocrine Dysfunction Associated With Major Depressive Disorder and Postpartum Depression,” *Front Cell Neurosci*, vol. 13, Mar. 2019, doi: 10.3389/fncel.2019.00083.
- [32] J. Verbe, C. Dubertret, W. El-Hage, F. Bonnet-Brilhault, and P. Duriez, “Approche GABAergique de la dépression du post-partum : une revue critique translationnelle,” *Encephale*, vol. 46, no. 2, pp. 123–134, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.encep.2019.09.007.
- [33] M. Rincón-Cortés and A. A. Grace, “Dopamine downregulation in novel rodent models useful for the study of postpartum depression,” *Front Behav Neurosci*, vol. 16, Dec. 2022, doi: 10.3389/fnbeh.2022.1065558.
- [34] C. Post and B. Leuner, “The maternal reward system in postpartum depression,” *Arch Womens Ment Health*, vol. 22, no. 3, pp. 417–429, Jun. 2019, doi: 10.1007/s00737-018-0926-y.
- [35] J. S. Lonstein, “The dynamic serotonin system of the maternal brain,” *Arch Womens Ment Health*, vol. 22, no. 2, pp. 237–243, Apr. 2019, doi: 10.1007/s00737-018-0887-1.
- [36] K.-M. Duan, J.-H. Ma, S.-Y. Wang, Z. Huang, Y. Zhou, and H. Yu, “The role of tryptophan metabolism in postpartum depression,” *Metab Brain Dis*, vol. 33, no. 3, pp. 647–660, Jun. 2018, doi: 10.1007/s11011-017-0178-y.
- [37] C. E. Rosa et al., “Glutamatergic and neural dysfunction in postpartum depression using magnetic resonance spectroscopy,” *Psychiatry Res Neuroimaging*, vol. 265, pp. 18–25, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.psychres.2017.04.008.

- [38] R. J. Worthen and E. Beurel, "Inflammatory and neurodegenerative pathophysiology implicated in postpartum depression," *Neurobiol Dis*, vol. 165, p. 105646, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.nbd.2022.105646.
- [39] L. M. Osborne et al., "T-cell defects and postpartum depression," *Brain Behav Immun*, vol. 87, pp. 397–403, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.bbi.2020.01.007.
- [40] J. F. Rosenthal, B. M. Hoffman, and W. R. Tyor, "CNS inflammatory demyelinating disorders: MS, NMOSD and MOG antibody associated disease," *Journal of Investigative Medicine*, vol. 68, no. 2, pp. 321–330, Feb. 2020, doi: 10.1136/jim-2019-001126.
- [41] J. Elwood, E. Murray, A. Bell, M. Sinclair, W. G. Kernohan, and J. Stockdale, "A systematic review investigating if genetic or epigenetic markers are associated with postnatal depression," *J Affect Disord*, vol. 253, pp. 51–62, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.jad.2019.04.059.
- [42] B. Doornbos et al., "The development of peripartum depressive symptoms is associated with gene polymorphisms of MAOA, 5-HTT and COMT," *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, vol. 33, no. 7, pp. 1250–1254, Oct. 2009, doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.07.013.
- [43] J. K. Pinsonneault, D. Sullivan, W. Sadee, C. N. Soares, E. Hampson, and M. Steiner, "Association study of the estrogen receptor gene ESR1 with postpartum depression—a pilot study," *Arch Womens Ment Health*, vol. 16, no. 6, pp. 499–509, Dec. 2013, doi: 10.1007/s00737-013-0373-8.
- [44] S. Amini, R. Amani, S. Jafarirad, B. Cheraghian, M. Sayyah, and A. A. Hemmati, "The effect of vitamin D and calcium supplementation on inflammatory biomarkers, estradiol levels and severity of symptoms in women with postpartum depression: a randomized double-blind clinical trial," *Nutr Neurosci*, vol. 25, no. 1, pp. 22–32, Jan. 2022, doi: 10.1080/1028415X.2019.1707396.
- [45] Y. Lee, K.-H. Kim, B.-H. Lee, and Y.-K. Kim, "Plasma level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with postpartum depression," *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, vol. 109, p. 110245, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110245.

- [46] M. Dominiak, A. Z. Antosik-Wojcinska, M. Baron, P. Mierzejewski, and L. Swiecicki, “Recommendations for the prevention and treatment of postpartum depression,” *Ginekol Pol*, vol. 92, no. 2, pp. 153–164, 2021, doi: 10.5603/GP.a2020.0141.
- [47] American Psychiatric Association., “Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder,” American Psychiatric Association., vol. 38, no. 2, pp. 121–128, 2010.
- [48] B. A. Lewis et al., “Rationale, design, and baseline data for the Healthy Mom II Trial: A randomized trial examining the efficacy of exercise and wellness interventions for the prevention of postpartum depression,” *Contemp Clin Trials*, vol. 70, no. April, pp. 15–23, 2018, doi: 10.1016/j.cct.2018.05.002.
- [49] S. A. Özkan, D. S. Küçükkelepce, B. Korkmaz, G. Yılmaz, and M. A. Bozkurt, “The effectiveness of an exercise intervention in reducing the severity of postpartum depression: A randomized controlled trial,” *Perspect Psychiatr Care*, vol. 56, no. 4, pp. 844–850, 2020, doi: 10.1111/ppc.12500.
- [50] A. S. de Oliveria Melo, J. L. P. Silva, J. S. Tavares, V. O. Barros, D. F. B. Leite, and M. M. R. Amorim, “Effect of a physical exercise program during pregnancy on uteroplacental and fetal blood flow and fetal growth: A randomized controlled trial,” *Obstetrics and Gynecology*, vol. 120, no. 2, pp. 302–310, 2012, doi: 10.1097/AOG.0b013e31825de592.
- [51] E. Lewis, “Exercise in pregnancy,” *Aust Fam Physician*, vol. 43, no. 8, pp. 541–542, 2014, doi: 10.1249/mss.0b013e318267ad67.
- [52] F. C. Bull et al., “World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour,” *Br J Sports Med*, vol. 54, no. 24, pp. 1451–1462, 2020, doi: 10.1136/bjsports-2020-102955.
- [53] J. Forsyth, E. Boath, C. Henshaw, and H. Brown, “Exercise as an adjunct treatment for postpartum depression for women living in an inner city—A pilot study,” *Health Care Women Int*, vol. 38, no. 6, pp. 635–639, 2017, doi: 10.1080/07399332.2017.1295049.

- [54] J. Leger and N. Letourneau, "New mothers and postpartum depression: A narrative review of peer support intervention studies," *Health Soc Care Community*, vol. 23, no. 4, pp. 337–348, 2015, doi: 10.1111/hsc.12125.
- [55] C. L. Dennis, "Psychosocial interventions for the treatment of perinatal depression," *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, vol. 28, no. 1, pp. 97–111, 2014, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2013.08.008.
- [56] T. B. Pearlstein et al., "Patient choice of treatment for postpartum depression: A pilot study," *Arch Womens Ment Health*, vol. 9, no. 6, pp. 303–308, 2006, doi: 10.1007/s00737-006-0145-9.
- [57] P. Cuijpers, "Four decades of outcome research on psychotherapies for adult depression: A...: EBSCOhost," *Canadian Psychology /*, vol. 58, no. 1, pp. 7–19, 2017.
- [58] Popiel; Pragłowska, *Psychoterapia poznawczo-behawioralna—praktyka oparta na badaniach empirycznych*. Via Medica, 2009.
- [59] L. Melton, PhD, ABPP, "Brief Introduction to Cognitive Behavioral Therapy for the Advanced Practitioner in Oncology," *J Adv Pract Oncol*, vol. 8, no. 2, pp. 188–193, 2017, doi: 10.6004/jadpro.2017.8.2.6.
- [60] H. MR. Chand SP, Kuckel DP, "Cognitive behavior therapy," *Forensic Psychiatry: Fundamentals and Clinical Practice*, pp. 727–731, 2017, doi: 10.1201/9781315380797.
- [61] J. Milgrom, A. W. Gemmill, J. Ericksen, G. Burrows, A. Buist, and J. Reece, "Treatment of postnatal depression with cognitive behavioural therapy, sertraline and combination therapy: A randomised controlled trial," *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, vol. 49, no. 3, pp. 236–245, 2015, doi: 10.1177/0004867414565474.
- [62] M. Roman, T. Constantin, and C. M. Bostan, "The efficiency of online cognitive-behavioral therapy for postpartum depressive symptomatology: a systematic review and meta-analysis," *Women Health*, vol. 60, no. 1, pp. 99–112, 2020, doi: 10.1080/03630242.2019.1610824.

- [63] P. Cuijpers, T. Donker, M. M. Weissman, P. Ravitz, and I. A. Cristea, "Interpersonal psychotherapy for mental health problems: A comprehensive meta-analysis," *American Journal of Psychiatry*, vol. 173, no. 7, pp. 680–687, 2016, doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15091141.
- [64] M. W. O'Hara and J. Engeldinger, "Treatment of Postpartum Depression: Recommendations for the Clinician," *Clin Obstet Gynecol*, vol. 61, no. 3, pp. 604–614, 2018, doi: 10.1097/GRF.0000000000000353.
- [65] M. Miniati et al., "Interpersonal psychotherapy for postpartum depression: A systematic review," *Arch Womens Ment Health*, vol. 17, no. 4, pp. 257–268, 2014, doi: 10.1007/s00737-014-0442-7.
- [66] N. C. Stowe ZN, Hostetter AL, Owens MJ, Ritchie JC, Sternberg K, Cohen LS, "The pharmacokinetics of sertraline excretion into human breast milk: determinants of infant serum concentrations," *J Clin Psychiatry*, pp. 73–80, 2003, doi: <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0114>.
- [67] E. Pinheiro, D. L. Bogen, D. Hoxha, J. D. Ciolino, and K. L. Wisner, "Sertraline and breastfeeding: review and meta-analysis," *Arch Womens Ment Health*, vol. 18, no. 2, pp. 139–146, 2015, doi: 10.1007/s00737-015-0499-y.
- [68] F. Uguz and N. Arpaci, "Short-Term Safety of Paroxetine and Sertraline in Breastfed Infants: A Retrospective Cohort Study from a University Hospital," *Breastfeeding Medicine*, vol. 11, no. 9, pp. 487–489, 2016, doi: 10.1089/bfm.2016.0095.
- [69] H. P. Sigurdsson et al., "Steady-state serum concentrations of venlafaxine in patients with late-life depression. Impact of age, sex and BMI," *J Neural Transm*, vol. 122, no. 5, pp. 721–729, 2015, doi: 10.1007/s00702-014-1317-9.
- [70] C. Waldschmitt, F. Vogel, B. Pfuhlmann, and C. Hiemke, "Duloxetine serum concentrations and clinical effects. Data from a therapeutic drug monitoring (TDM) survey," *Pharmacopsychiatry*, vol. 42, no. 5, pp. 189–193, 2009, doi: 10.1055/s-0029-1220890.

- [71] M. Smit, K. M. Dolman, and A. Honig, "Mirtazapine in pregnancy and lactation - A systematic review," *European Neuropsychopharmacology*, vol. 26, no. 1, pp. 126–135, 2016, doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.06.014.
- [72] J. C. Fournier et al., "Antidepressant drug effects and depression severity: A patient-level meta-analysis," *JAMA*, vol. 303, no. 1, pp. 47–53, 2010, doi: 10.1001/jama.2009.1943.
- [73] G. D. Walton, L. E. Ross, D. E. Stewart, S. Grigoriadis, C. L. Dennis, and S. Vigod, "Decisional conflict among women considering antidepressant medication use in pregnancy," *Arch Womens Ment Health*, vol. 17, no. 6, pp. 493–501, 2014, doi: 10.1007/s00737-014-0448-1.
- [74] F. Gressier, S. Rotenberg, O. Cazas, and P. Hardy, "Postpartum electroconvulsive therapy: A systematic review and case report," *Gen Hosp Psychiatry*, vol. 37, no. 4, pp. 310–314, 2015, doi: 10.1016/j.genhosppsy.2015.04.009.
- [75] E. Q. Cox et al., "Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of postpartum depression," *J Affect Disord*, vol. 264, no. November 2019, pp. 193–200, 2020, doi: 10.1016/j.jad.2019.11.069.
- [76] K. S. Garcia, P. Flynn, K. J. Pierce, and M. Caudle, "Repetitive transcranial magnetic stimulation treats postpartum depression," *Brain Stimul*, vol. 3, no. 1, pp. 36–41, 2010, doi: 10.1016/j.brs.2009.06.001.
- [77] J. Bp. Stewart, "Zulresso FDA Approval History," *Zulresso FDA Approval History*, 2023.
- [78] S. Meltzer-Brody and S. J. Kanes, "Allopregnanolone in postpartum depression: Role in pathophysiology and treatment," *Neurobiol Stress*, vol. 12, no. September 2019, p. 100212, 2020, doi: 10.1016/j.ynstr.2020.100212.
- [79] S. Diviccaro, L. Cioffi, E. Falvo, S. Giatti, and R. C. Melcangi, "Allopregnanolone: An overview on its synthesis and effects," *J Neuroendocrinol*, vol. 34, no. 2, pp. 1–17, 2022, doi: 10.1111/jne.12996.

- [80] R. C. Melcangi and G. C. Panzica, “Allopregnanolone: State of the art,” *Prog Neurobiol*, vol. 113, pp. 1–5, 2014, doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.09.005.
- [81] T. Bäckström et al., “Allopregnanolone and mood disorders,” *Prog Neurobiol*, vol. 113, pp. 88–94, 2014, doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.07.005.
- [82] R. E. Nappi, F. Petraglia, S. Luisi, F. Polatti, C. Farina, and A. R. Genazzani, “Serum allopregnanolone in women with postpartum ‘blues,’” *Obstetrics and Gynecology*, vol. 97, no. 1, pp. 77–80, 2001, doi: 10.1016/S0029-7844(00)01112-1.
- [83] “Ulotka produktu leczniczego Zulresso, dostęp z dnia 25.01.23r”.
- [84] L. D. Leader, M. O’Connell, and A. VandenBerg, “Brexanolone for Postpartum Depression: Clinical Evidence and Practical Considerations,” *Pharmacotherapy*, vol. 39, no. 11, pp. 1105–1112, 2019, doi: 10.1002/phar.2331.
- [85] “Clinicaltrials.gov, search of BREXANOLONE | Post Partum Depression, dostęp z dnia 10.01.23r”.
- [86] “Strona internetowa preparatu Zulresso www.zulresso.com, dostęp z dnia 25.01.23r,” 2023. www.zulresso.com
- [87] D. A. Azhar Y, *Brexanolone*. StatPearls Publishing, 2022.
- [88] S. Meltzer-Brody et al., “Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials,” *The Lancet*, vol. 392, no. 10152, pp. 1058–1070, 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31551-4.
- [89] M. Ali et al., “Treating Postpartum Depression: What Do We Know about Brexanolone?,” *Diseases*, vol. 9, no. 3, p. 52, 2021, doi: 10.3390/diseases9030052.
- [90] J. Truschel, “Zulresso (Brexanolone): New Drug Helps Moms with Postpartum Depression (dostęp z dnia 10.01.23r),” 2022.
- [91] L. Cena, F. Mirabella, G. Palumbo, A. Gigantesco, A. Trainini, and A. Stefana, “Prevalence of maternal antenatal and postnatal depression and their association with sociodemographic and socioeconomic factors: A multicentre study in Italy,” *J Affect Disord*, vol. 279, no. August 2020, pp. 217–221, 2021, doi: 10.1016/j.jad.2020.09.136.

- [92] N. Walton and J. Maguire, "Allopregnanolone-based treatments for postpartum depression: Why/how do they work?," *Neurobiol Stress*, vol. 11, no. October, p. 100198, 2019, doi: 10.1016/j.ynstr.2019.100198.
- [93] I. A. Cristea and F. Naudet, "US Food and Drug Administration approval of esketamine and brexanolone," *Lancet Psychiatry*, vol. 6, no. 12, pp. 975–977, Dec. 2019, doi: 10.1016/S2215-0366(19)30292-5.
- [94] S. Kaner et al., "Brexanolone (SAGE-547 injection) in postpartum depression: a randomised controlled trial," *The Lancet*, vol. 390, no. 10093, pp. 480–489, Jul. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31264-3.
- [95] S. Meltzer-Brody et al., "Brexanolone injection in postpartum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials," *The Lancet*, vol. 392, no. 10152, pp. 1058–1070, Sep. 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31551-4.
- [96] C. N. Epperson et al., "Effect of brexanolone on depressive symptoms, anxiety, and insomnia in women with postpartum depression: Pooled analyses from 3 double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials in the HUMMINGBIRD clinical program," *J Affect Disord*, vol. 320, pp. 353–359, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.jad.2022.09.143.
- [97] W. Zheng et al., "Brexanolone for postpartum depression: A meta-analysis of randomized controlled studies," *Psychiatry Res*, vol. 279, pp. 83–89, Sep. 2019, doi: 10.1016/j.psychres.2019.07.006.
- [98] M. E. Gerbasi et al., "Brexanolone in Postpartum Depression: Post Hoc Analyses to Help Inform Clinical Decision-Making," *J Womens Health*, vol. 30, no. 3, pp. 385–392, Mar. 2021, doi: 10.1089/jwh.2020.8483.
- [99] A. Salwan, M. Maroney, and L. Tremayne, "Patient-reported perceptions of brexanolone in the treatment of postpartum depression: A qualitative analysis," *Mental Health Clinician*, vol. 12, no. 6, pp. 342–349, Dec. 2022, doi: 10.9740/mhc.2022.12.342.

- [100] J. Wald et al., “Allopregnanolone Concentrations in Breast Milk and Plasma from Healthy Volunteers Receiving Brexanolone Injection, With Population Pharmacokinetic Modeling of Potential Relative Infant Dose,” *Clin Pharmacokinet*, vol. 61, no. 9, pp. 1307–1319, Sep. 2022, doi: 10.1007/s40262-022-01155-w.
- [101] M. Vatturi et al., “PND11 EFFICACY AND SAFETY OF BREXANOLONE IN THE TREATMENT OF POSTPARTUM DEPRESSION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS,” *Value in Health*, vol. 23, p. S260, May 2020, doi: 10.1016/j.jval.2020.04.904.
- [102] R. Patterson, H. Krohn, E. Richardson, M. Kimmel, and S. Meltzer-Brody, “A Brexanolone Treatment Program at an Academic Medical Center: Patient Selection, 90-Day Posttreatment Outcomes, and Lessons Learned,” *J Acad Consult Liaison Psychiatry*, vol. 63, no. 1, pp. 14–22, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.jaclp.2021.08.001.
- [103] Q. Zhang, X. Dai, and W. Li, “Comparative efficacy and acceptability of pharmacotherapies for postpartum depression: A systematic review and network meta-analysis,” *Front Pharmacol*, vol. 13, Nov. 2022, doi: 10.3389/fphar.2022.950004.
- [104] M. C. Cooper, H. S. Kilvert, P. Hodgkins, N. S. Roskell, and A. Eldar-Lissai, “Using Matching-Adjusted Indirect Comparisons and Network Meta-analyses to Compare Efficacy of Brexanolone Injection with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Treating Postpartum Depression,” *CNS Drugs*, vol. 33, no. 10, pp. 1039–1052, Oct. 2019, doi: 10.1007/s40263-019-00672-w.
- [105] L. Alexander and A. H. Young, “Recent advances in the psychopharmacology of major depressive disorder,” *BJPsych Adv*, vol. 29, no. 2, pp. 117–130, Mar. 2023, doi: 10.1192/bja.2022.14.

IMPLEMENTACJA TECHNIK UCZENIA MASZYNOWEGO W PRZEWIDYWANIU POWODZENIA EKSTUBACJI U PACJENTÓW WENTYLOWANYCH MECHANICZNIE

Wiktorja Haberko, Nikodem Pietrzak, Przemysław Bugajski,
Jakub Roman, Daniel Gondko

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: W praktyce klinicznej istnieje wiele wyzwań, które wpływają na procesy diagnostyczne i terapeutyczne. Ze względu na złożoność procedur, poszukiwane są coraz to nowe rozwiązania, które mogłyby przynieść wymierne korzyści i odciążyć personel medyczny. W obliczu dynamicznego wzrostu zainteresowania technologiami informatycznymi, w szczególności metodami sztucznej inteligencji, rośnie także potencjał ich zastosowania w wielu dziedzinach techniki i nauki. Działem, w którym pojawia się coraz więcej publikacji o implementacji technik uczenia maszynowego (ML, ang. *machine learning*) jest intensywne leczenie. W opiece nad pacjentem krytycznie chorym, ekstubacja jest momentem, który niesie ze sobą ryzyko groźnych powikłań i rzutuje na śmiertelność. Jednocześnie predykcja jej powodzenia uwzględnia wiele czynników, przez co określenie właściwego jej momentu przysparza wiele trudności. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie szans płynących z zastosowania metod ML w zwiększeniu skuteczności przewidywania sukcesu ekstubacji pacjentów wentylowanych mechanicznie. Autorzy przeprowadzili przegląd literatury za pośrednictwem bazy publikacji naukowych PUB-MED przy zastosowaniu słów kluczowych "*machine learning extubation*". Stosując wytyczne PRISMA dla przeglądów systematycznych, do pracy włączono 11 publikacji. Przeprowadzona analiza wyników wykazała, że trafność predykcji prowadzonej przez algorytmy ML jest wysoka i ich zastosowanie może korzystnie wpłynąć na zmniejszenie odsetka niepowodzeń ekstubacji. Należy jednak podkreślić, iż metody te wymagają dalszej ewolucji i ciągłego nadzoru celem zapewnienia jak najlepszego profilu bezpieczeństwa postępowania terapeutycznego.

Słowa kluczowe: uczenie maszynowe, ekstubacja, niepowodzenie ekstubacji

Abstract: There are many challenges in clinical practice that affect diagnostic and therapeutic processes. Due to the complexity of procedures, more and more new solutions are being developed that could bring significant benefits and relieve the burden on medical personnel. With the rapid growth of interest in information technologies, particularly artificial intelligence

methods, the potential for their application in many fields of technology and science is also growing. A field with an increasing number of publications on the implementation of machine learning (ML) techniques is intensive care. In the care of critically ill patients, extubation is a moment that carries the risk of dangerous complications and affects mortality. At the same time, the prediction of its success takes into account many factors, which makes it difficult to determine the right moment. The purpose of this paper is to present the opportunities of ML methods in increasing the effectiveness of predicting the success of extubation of mechanically ventilated patients. The authors conducted a literature review through the PUBMED scientific publications database using the keywords "machine learning extubation." Using PRISMA guidelines for systematic reviews, 11 publications were included. The analysis of the results showed that the accuracy of the prediction carried out by ML algorithms is high and their use can favorably reduce the rate of extubation failures. However, it should be emphasized that these methods require further evolution and continuous monitoring to ensure the best possible safety profile of therapeutic management.

Keywords: machine learning, extubation, extubation failure

1. Wstęp

Technologie informatyczne pozyskują coraz większą popularność w różnych dziedzinach nauki i przemysłu. Od lat ich zastosowanie przynosi niewymierne korzyści w wielu gałęziach, dlatego poszukiwane są coraz to nowe rozwiązania technologiczne, które mogłyby przyczynić się do jeszcze szybszego rozwoju. Tak w ostatnich latach nastąpił dynamiczny wzrost zainteresowania technologią sztucznej inteligencji, a w szczególności metodą uczenia maszynowego.

Uczenie maszynowe (ML, ang. *machine learning*) rozumiemy jako złożone algorytmy oparte na modelu matematycznym mające zdolność samodoskonalenia się w procesie ekspozycji na dane. Mechanizmy funkcjonowania algorytmów są bardzo różnorodne i stanowią element o dużym znaczeniu w dziedzinie nauk informatycznych w zakresie sztucznej inteligencji (AI, ang. *artificial intelligence*) i praktycznego jej zastosowania. Najistotniejszym jest fakt, że do prognozowania lub podejmowania decyzji algorytm nie wymaga bezpośredniego zaprogramowania przez człowieka - niezbędne jest jedynie jego stworzenie oraz dostarczenie baz danych, a w procesie dalszego automatycznego uczenia z danych, doskonali się i ulepsza na podstawie doświadczeń. Dzięki takiej funkcjonalności algorytm sam w procesie analizy nabiera zdolności wykrywania nieprawidłowości, modyfikowania i precyzowania danych, zdobywania nowej wiedzy i przekształcaniu jej na zrozumiałą i klarowną, co daje potencjał na wykorzystanie jej do rozwoju i usprawniania metod diagnostyki i terapii.

Medycyna ze względu na swoją specyfikę podlega ciągłemu rozwojowi celem m.in. poprawy skuteczności i efektywności procesów terapeutycznych, tak aby zapewnić jak najlepszą opiekę nad pacjentem, poprawić jego stan i rokowania, a także zmniejszyć śmiertelność i ilość powikłań. Według opublikowanego przez Scotta K. Epsteina raportu z badań w Oddziale Intensywnej Terapii w *New England Medical Centre*, na 289 pacjentów zaintubowanych, 247 było ekstubowanych pomyślnie, a 42, tj. 15% wymagało reintubacji, z powodu niepomyślniej ekstubacji. Dowiedziano także, że niepomyślną ekstubacja miała znaczący związek ze zwiększonym ryzykiem śmierci lub przedłużoną hospitalizacją w oddziałach intensywnej terapii ^[1]. Oznacza to, że w związku z dużym znaczeniem wpływu czynnika ludzkiego na skuteczność ekstubacji, nadal w tej dziedzinie pozostaje pole do wprowadzenia zmian mających na celu poprawę skuteczności oceny pacjenta pod kątem przewidywania ekstubacji, a co za tym idzie zmniejszenia śmiertelności pacjentów, oraz czasu hospitalizacji i związanych z tym kosztów. Dzięki zastosowaniu różnorodnych technik algorytmicznych w ML rozwija się szansa na polepszenie prognozowania i dokładniejszą ocenę stanu klinicznego pacjenta.

Celem rozdziału jest przybliżenie zagadnienia przewidywania ekstubacji u pacjentów wentylowanych mechanicznie, towarzyszącym temu trudnościom i wyzwaniom, a także dokonanie przeglądu najnowszych doniesień o zastosowaniu w tym celu metod ML.

2. Wprowadzenie do wybranych zagadnień z zakresu ekstubacji

Ten rozdział stanowi wprowadzenie do istotnych zagadnień z zakresu procedury ekstubacji, które jest kluczowe dla właściwej interpretacji dokonanego przez autorów rozdziału. Zjawisko ekstubacji tchawicy jest jedną z najistotniejszych procedur medycznych na drodze powrotu pacjenta poddanego wentylacji mechanicznej do sprawności. Obarczona jest jednak olbrzymim ryzykiem powikłań, jak i niepowodzenia samej procedury. Główne ryzyko powikłań związane jest z przedłużającym się czasem intubacji pacjenta, zatem korzystnym jest jak najszybsze możliwe jej wystąpienie, jednak mając na uwadze jej niepowodzenie związane z ponowną intubacją, wydłużeniem czasu wentylacji mechanicznej, zwiększoną śmiertelnością i przedłużeniem czasu hospitalizacji ^[2].

Zgodnie z artykułem Thille AW *et al.* na 340 pacjentów, z których u 168 planowana była ekstubacja, 26 (tj. 15%) zakończyło się niepowodzeniem. Pośród tych 26 pacjentów 13 (50%) zmarło po reintubacji ^[3]. Biorąc pod uwagę

te dane, w 2012 *Difficult Airways Society* (DAS) opublikowało kompleksowe wytyczne postępowania w ekstubacji tchawiczej. Wytyczne te omawiają problemy, które mogą pojawić się podczas ekstubacji i rekonwalescencji oraz promują stopniowe podejście do jej procesu, podkreślając znaczenie planowania i odpowiedniego przygotowania, a także zalecenia dotyczące opieki poekstubacyjnej^[4]. Zostaną omówione w dalszej części pracy.

2.1. Niepowodzenie ekstubacji

Sukces lub jego brak w ekstubacji nierozdzielnie związany jest z dwoma czynnikami: zdolnością do tolerowania spontanicznego oddychania bez mechanicznego wspomaganie wentylacji oraz zdolnością do utrzymania drożności dróg oddechowych po usunięciu rurki intubacyjnej.

Niepowodzenie ekstubacji definiowane jest jako konieczność ponownej intubacji w przeciągu 24-72h od zaplanowanej ekstubacji. Częstość występowania reintubacji jest zależna od wielu czynników, jednak w ogólnym spostrzeżeniu jest ona znacznie rzadsza u pacjentów przy znieczuleniu ogólnym do zabiegu w trybie planowym w porównaniu do pacjentów przebywających na oddziale intensywnej terapii po rekonwalescencji z niewydolności oddechowej. W odniesieniu do przyczyny niewydolności oddechowej zauważono, że największe ryzyko reintubacji występuje u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi (odsetek reintubacji u nich wynosi 36%). Pozostałe czynniki predysponujące do niepowodzenia ekstubacji to starszy wiek (>70 lat), otyłość, towarzyszący obturacyjny bezdech przysenny, przedłużający się czas trwania wentylacji przed ekstubacją, niedokrwistość (hemoglobina <10 g/dl lub hematokryt <30%), stopień zaawansowania choroby w momencie ekstubacji, ułożenie w pozycji półleżącej po ekstubacji, użycie ciągłej sedacji dożylniej^[5]. Stwierdzono, że tryby częściowego wspomaganie pacjenta mogą zaburzyć prawidłową ocenę gotowości pacjenta do ekstubacji, jednak nie zauważono istotnych różnic w zależności od sposobu stopniowego wycofywania wentylacji^[6].

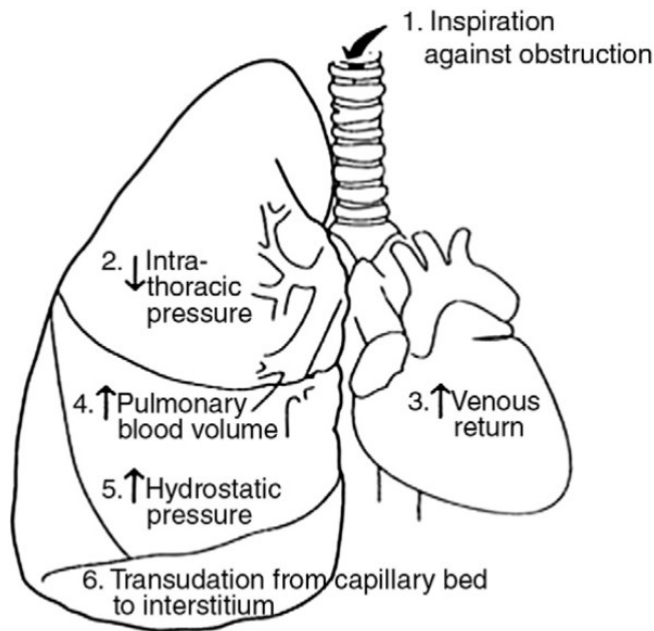
Wyróżniamy kilka przyczyn niepowodzenia ekstubacji, jednak najczęściej wynikają z problemów z drożnością górnych dróg oddechowych takich jak skurcz krtani, dysfunkcja strun głosowych, obrzęk krtani, uraz dróg oddechowych czy niedrożność gardła^[7]. Dla właściwego zrozumienia poniżej zostaną omówione najważniejsze z nich.

2.1.1. Laryngospazm

Skurcz krtani, który może się pojawić po ekstubacji pacjenta, jest częstą przyczyną obturacji górnych dróg oddechowych, co może doprowadzić do niepowodzenia całej procedury. Jest to nieprawidłowa, wzmożona reakcja zamknięcia głośni w odpowiedzi na działanie czynnika drażniącego w okolicy nadgłośniowej i głośni, zazwyczaj spowodowany przez stymulację ustno-gardłową lub błędnikową w wyniku instrumentacji dróg oddechowych, lub podrażnienia strun głosowych wymiocinami bądź krwią. Co istotne – utrzymuje się ona dłużej niż działanie bodźca, a fałdy głosowe w jego wyniku są przywiedzione na całej długości. Stwierdzenie laryngospazmu widoczne jest w laryngoskopii. Objawia się stridorem podczas fazy wdechowej, paradoksalnymi ruchami oddechowymi klatki piersiowej, retrakcją nadmostkową i nadobojczykową oraz widocznym spadkiem saturacji. Leczenie obejmuje usunięcie czynnika drażniącego, a w razie potrzeby ponowną intubację. Skutecznym może być również Manewr Larsona, czyli wywołanie silnej reakcji bólowej u pacjenta poprzez obustronny ucisk na wyrostek sutkowaty kości skroniowej na wysokości wyrostka rylcowatego [8].

2.1.2. Obrzęk płuc z ujemnym ciśnieniem

Obrzęk płuc, który następuje po usunięciu obturacji u pacjentów odychających spontanicznie w momencie, gdy po ekstubacji dojdzie do skurczu krtani lub niedrożności górnych dróg oddechowych powstałej w innym mechanizmie. W wyniku silnego wysiłku wdechowego wytwarza się znaczne ciśnienie śródplucne prowadzące do znacznego zwiększenia ciśnienia hydrostatycznego w kapilarach płucnych i prowadzi do rozwoju ostrego obrzęku płuc (rycina 1.). Objawia się jako ostra niewydolność oddechowa wymagająca natychmiastowej interwencji. Do objawów należy *tachypnoe*, tachykardia i słyszalne rżenia, a także kaszel i pojawiająca się pienista, czerwona wydzielina. W leczeniu najważniejsze jest zapewnienie prawidłowej drożności dróg oddechowych oraz odpowiedniego natlenienia i ściśle monitorowanie pacjenta. W ciężkich przypadkach może zająć konieczność reintubacji i mechanicznej wentylacji pacjenta [9].



Rycina 1. Schemat powstawania obrzęku płuc z ujemnym ciśnieniem,
 Słownik: 1. wdech poprzez przeszkodę, 2. ciśnienie śródpiłcne, 3. powrót żylny, 4. objętość
 krwi płucnej, 5. ciśnienie hydrostatyczne, 6. przesączanie z łożyska naczyniowego do miąższu
^[10].

2.1.3. Dysfunkcja fałdów głosowych

Powikłanie to występuje rzadziej, jednak jest ono niezmiernie istotne. Do porażenia fałdów głosowych dochodzi w wyniku uszkodzenia nerwu błędnego lub krtaniowego wstecznego ^[11]. Jednostronne porażenie objawia się zwykle niepowikłaną chrypką ustępującą w ciągu kilku tygodni, natomiast obustronne może doprowadzić do wystąpienia niedrożności dróg oddechowych, a to z kolei wymaga natychmiastowej reintubacji.

2.1.4. Obrzęk krtani

Powikłanie to stanowi ważną przyczynę poekstubacyjnej niedrożności dróg oddechowych, a sprzyjać jego powstaniu może wiele czynników, w tym przedłużająca się intubacja pacjenta. Zazwyczaj objawia się pojawieniem stridoru krtaniowego 30-60min po nastąpieniu ekstubacji, jednak może wystąpić nawet do 6h po niej. Postępowanie zależy od ciężkości stanu, jednak

niezależnie od jego przyczyny należy zapewnić tlenoterapię, podać adrenalinę w nebulizacji i ułożyć chorego w pozycji z głową do góry. Może nastąpić konieczność reintubacji pacjenta ^[12].

2.1.5. Resztkowa blokada nerwowo-mięśniowa

Stosowane w znieczuleniu ogólnym leki zwiotczające celem ułatwienia intubacji dotchawiczej oraz poprawy warunków niektórych zabiegów mogą pozostawić po sobie powikłanie w postaci resztkowej blokady nerwowo-mięśniowej. Obecnie definiowana jest ona jako wskaźnik TOFR (ang. *train of four ratio*, monitorowanie ciągu czterech impulsów elektrycznych) $<0,9$ ^[13]. Ze względu na niską wentylację minutową może objawić się zapadaniem się języka oraz zmniejszonymi odruchami gardłowymi, w wyniku czego może doprowadzić do hipoksji, pomimo prawidłowego napędu oddechowego ^[14]. Blok nerwowo-mięśniowy może być odwrócony poprzez podanie leków antycholinergicznym lub sugammadeksu (skuteczny tylko po podaniu rokuroonium lub wekuronium), jednak należy mieć na uwadze, że może nastąpić konieczność reintubacji pacjenta ^[15].

2.2. Procedura ekstubacji

Przygotowanie do procesu stwarza warunki do przeprowadzenia udanej i bezpiecznej ekstubacji. Istotnymi czynnikami mającymi wpływ na sukces procedury są m.in. stan kliniczny pacjenta, odpowiednio przeszkolony personel i prawidłowa współpraca zespołu, dobry stan techniczny niezbędnego sprzętu, a także właściwe monitorowanie. Głównym celem jest ciągłe dostarczenie do płuc pacjenta tlenu, co sprawia konieczność posiadania także planu awaryjnego, który zabezpieczy pacjenta i umożliwi zapewnienie wentylacji lub ewentualnej reintubacji w przypadku niepowodzenia.

Zgodnie z wytycznymi DAS najważniejszym jest stosowanie się do podstawowych 4 kroków: zaplanowanie, przygotowanie, wykonanie i opieka po ekstubacji ^[4].

2.2.1. Planowanie ekstubacji

Zarys planowanej ekstubacji powinien być przygotowany jeszcze zanim dojdzie do indukcji znieczulenia ogólnego oraz przeglądany kilkakrotnie, w tym bezpośrednio przed procedurą. Planowanie obejmuje analizę

czynników ryzyka oraz ocenę dróg oddechowych. To na tym etapie następuje również wstępna ocena, czy ekstubacja będzie niskiego ryzyka (rutynowa, niepowikłana), czy będzie wiązać się z potencjalnymi komplikacjami [16]. Tu także należy wziąć pod uwagę fakt, że istnieje zasadnicza różnica pomiędzy ekstubacją po intubacji na potrzeby zabiegu chirurgicznego, a tą po intubacji z powodu ostrej niewydolności oddechowej.

Ekstubacja zagrożona potencjalnymi powikłaniami może zostać przewidziana na podstawie występujących czynników ryzyka związanych z drogami oddechowymi, a wśród tych wyróżniamy podstawowe 3 grupy: wcześniej istniejące problemy z drogami oddechowymi (np. u pacjentów z otyłością), okołoperacyjne pogorszenie się stanu dróg oddechowych (np. powstały krwiak lub obrzęk), pooperacyjnie ograniczony dostęp do dróg oddechowych (np. w wyniku fiksacji kręgosłupa szyjnego). Dodatkowo mogą występować u pacjenta ogólne czynniki ryzyka, do których zaliczamy m.in. niewydolność krążeniowo-oddechową, zaburzenia neurologiczne, zaburzenia elektrolitowe [4,17].

2.2.2. Przygotowanie do ekstubacji

Ma ono na celu ostateczne zapewnienie jak najlepszych warunków do ekstubacji. Razem z planowaniem powinno zawsze poprzedzać wykonanie procedury i służy klasyfikacji ryzyka ekstubacji. Dochodzi na tym etapie do ponownej oceny dróg oddechowych, która pozwala na ostateczne sfinalizowanie planu ekstubacji oraz przewidzenie ewentualnej procedury ponownej intubacji, jeżeli doszłoby do niepowodzenia.

Ocena powinna przebiegać w następującej sekwencji: górnych dróg oddechowych, krtani, dolnych dróg oddechowych. W ocenie górnych dróg oddechowych powinna przede wszystkim być brana pod uwagę ewentualność kontynuacji wentylacji za pomocą maski twarzowej, a w laryngoskopii powinny zostać uwidocznione ewentualne skrzepy krwi, obrzęki, aktywne krwawienia, ciała obce. W przypadku oceny krtani brana jest pod uwagę analiza przecieku podczas opróżniania mankietu rurki dotchawiczej [18]. W ocenie dolnych dróg oddechowych natomiast może być konieczne wykonanie badania obrazowego - uwzględnić należy obecność odmy opłucnowej, obrzęku lub urazu.

W przypadku pacjentów wentylowanych mechanicznie przez dłużej niż 48 godzin zalecane jest przed dokonaniem ekstubacji również przeprowadzenie próby spontanicznego oddychania (SBT, ang. *spontaneous breathing trial*) [19]. Szacuje się, że u takich pacjentów proces odzwyczajania stanowi

40-50% całego czasu trwania wentylacji mechanicznej, a także udowodniono, że odzwyczajanie jest najczęściej odwlekane, co zwiększa czas wentylacji mechanicznej i zwiększa ryzyko związanych z nią powikłań [20]. Próba ta polega na zastosowaniu wentylacji mechanicznej bez wspomagania lub z niewielkim wspomaganie mechanicznym – CPAP (ang. *Continuous Positive Airways Pressure*, stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych) lub PSV (ang. *pressure support ventilation*, wentylacja wspomagana ciśnieniem) ≤ 8 cm H₂O [21].

W ostatecznym etapie przygotowania należy zadbać także o wykluczenie przyczyn niepowodzenia ekstubacji – powinien zostać odwrócony blok nerwowo-mięśniowy, temperatura ciała zoptymalizowana, wyrównany bilans płynów, skorygowana niestabilność krążeniowo-oddechowa, a także zapewniona powinna zostać odpowiednia analgezja [4,22].

2.2.3. Wykonanie ekstubacji

W tej fazie najważniejszym celem jest zapewnienie ciągłej wentylacji płuc pacjenta. Niezbędnym jest poprzedzenie procedury preoksygenacją [22] natomiast odnośnie do pozycji – nie ma dowodów co do przewagi jakiegokolwiek.

Ekstubacja niskiego ryzyka jest procedurą rutynową, charakteryzującą się postawą wyczekującą i zakłada ewentualną gotowość do reintubacji. Zaadaptowany na język polski algorytm postępowania przedstawiono na rycinie 2.

W przypadku ekstubacji podwyższonego ryzyka niepowodzenie może wynikać głównie z braku zdolności utrzymania drożności dróg oddechowych i własnego oddechu pacjenta po usunięciu rurki dotchawiczej. Dodatkowo w tym przypadku istnieje także ryzyko niepowodzenia reintubacji. Kluczowym momentem tego etapu jest analiza, czy bezpieczniejszą dla pacjenta jest ekstubacja, czy jednak pozostawienie go zaintubowanego. Istnieją różne metody wykonania procedury obciążonej ryzykiem, jednak żadna z nich nie obejmuje wszystkich scenariuszy klinicznych i nie jest pozbawiona ryzyka. Jeśli finalnie ekstubacja uznana jest za niebezpieczną, pozostaje możliwość jej odroczenia lub wykonanie tracheostomii (zmniejsza ryzyko uszkodzenia głośni w porównaniu z długotrwałym stosowaniem rurki dotchawiczej) [4]. Algorytm postępowania zaadaptowany na język polski przedstawiono na rycinie 3.



Rycina 2. Algorytm postępowania w ekstubacji niskiego ryzyka według DAS, zaadaptowano na język polski ^[4]



Rycina 3. Algorytm postępowania w ekstubacji podwyższonego ryzyka według DAS, zaadaptowano na język polski [5]

2.2.4. Opieka po ekstubacji

Powikłania związane z procedurą nie są ograniczone w czasie do okresu bezpośrednio po niej. Wszystkie ekstubacje powinny być nadzorowane przez anestezjologa, a te obciążone ryzykiem powinny odbywać się na sali operacyjnej. Pacjent po ekstubacji wymaga dalszej opieki odpowiednio wykwalifikowanego personelu oraz ciągłego monitorowania poziomu świadomości, częstości oddechów, akcji serca, ciśnienia krwi, wysycenia krwi obwodowej tlenem, temperatury i oceny bólu. We wczesnym wykrywaniu niedrożności dróg oddechowych przydatna także może być kaptopgrafia.

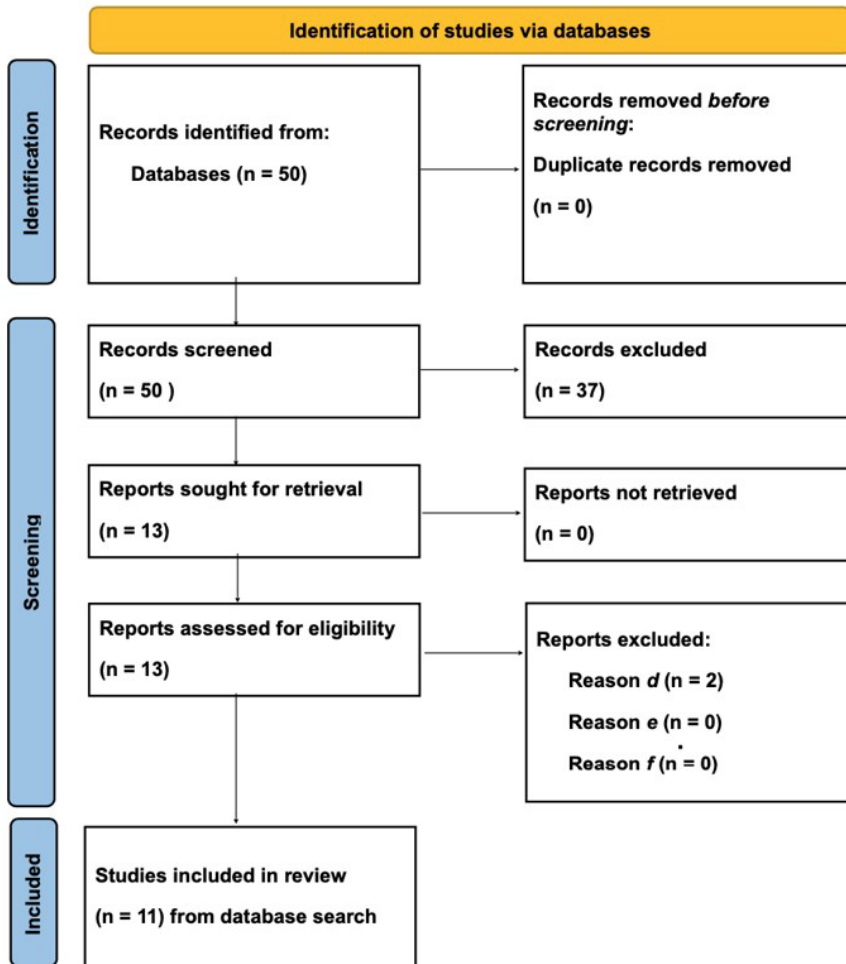
Objawy alarmowe u pacjenta obejmują zarówno wczesne dolegliwości z górnych dróg oddechowych (stridor, zwiększony wysiłek oddechowy, pobudzenie), jak i powikłania będące konsekwencją zabiegu (krwawienie do dróg oddechowych, obrzęki), a także te związane z późnymi powikłaniami wynikającymi z powrotu na oddział, tj. ze stanami zapalnymi w śródpiersiu, uszkodzeniami dróg oddechowych. Według analizy *American Society of Anesthesiologists* (ASA) urazy dróg oddechowych, najczęściej po rutynowej intubacji, dotyczą krtani, a po trudnej intubacji gardła i przełyku ^[4,23].

3. Materiały i metody

Dnia 18/3/2023 autorzy dokonali przeglądu literatury naukowej za pośrednictwem bazy PUBMED, stosując słowa kluczowe "machine learning extubation". Zastosowano uproszczone wytyczne PRISMA dla przeglądów systematycznych (Rycina 4.). Znaleziono 50 publikacji powiązanych.

Zastosowano następujące kryteria włączające: *a.* Prace oryginalne, prace przeglądowe oraz opisy przypadków, *b.* Tematyka prac dotycząca zastosowania technik uczenia maszynowego w ekstubacji osób dorosłych, *c.* Publikacje w języku polskim lub angielskim oraz kryteria wyłączające: *d.* Doniesienia konferencyjne, listy do redakcji czasopism, *e.* Prace starsze niż 20 lat, *f.* Badania opracowane na modelach zwierzęcych. Dwóch autorów dokonało niezależnego przeglądu wyłonionych w pierwszym etapie tytułów i abstraktów publikacji (n=13). Do dalszego przeglądu włączono 11 prac w języku polskim lub angielskim spełniających kryteria.

Poza przeglądem włączono 23 prac wybranych przez autorów.

Rycina 4. PRISMA 2020 *flow diagram* [opracowanie własne].

4. Wyniki przeglądu

Poniżej przedstawione zostały wyniki przeglądu dla użytych przez autorów słów kluczowych (tabela 1.)

W związku z ryzykiem powikłań, jakie niesie za sobą niepowodzenie ekstubacji - zwiększonego prawdopodobieństwa wystąpienia zapalenia płuc związanego z wentylacją, dłuższego pobytu w szpitalu i wyższej śmiertelności, Zhao Q *et al.* opracowali dokładny model uczenia maszynowego do przewidywania niepowodzenia ekstubacji (EF, ang. *extubation failure*) na oddziałach intensywnej terapii. EF w ich założeniu definiowane było jako konieczność

Przegląd zastosowanych metod ML w ekstubacji								
Autorzy	Rok	Próba	Rodzaj metody ML	Cel badania	Wyniki			Uwagi
					czułość	swoistość	Trafność/inne parametry	
Zhao Q <i>et al.</i>	2021	16189 osób	CatBoost, SHAP, RFE, NNI	Przewidywanie niepowodzenia ekstubacji na oddziałach intensywnej terapii za pomocą modelu ML.	b.d.	b.d.	AUROC: 0,835 (wewn. walidacja) AUROC: 0,803 (walidacja prospektywna)	Za pomocą algorytmu RFE wybrano 19 kluczowych cech w przewidywaniu EF.
Fleuren LM <i>et al.</i>	2021	3464 osoby	XGBoost, LR, DT, SHAP	Identyfikacja wskaźników niepowodzenia ekstubacji u pacjentów chorych na COVID-19.	b.d.	b.d.	AUROC: 0,70 (dla XGBoost) AUROC: 0,67 (dla LR) AUROC: 0,59 (dla DT).	Model XGBoost osiągnął najlepsze wyniki i został użyty do obliczenia znaczenia predyktorów.
Hur S <i>et al.</i>	2021	6914 próby	RF, LR, ANN, SVM	Opracowanie modeli predykcyjnych dla nieplanowanej ekstubacji pacjentów na oddziałach intensywnej terapii.	0,949 dla RF	b.d.	AUROC: 0,787 (dla RF) AUROC: 0,763 (dla ANN) AUROC: 0,740 (dla SVM)	Najlepszy AUROC i czułość: 0,949 uzyskano przy użyciu algorytmu RF.
Fabregat A <i>et al.</i>	2021	1570 osób	SVM, GBM, LDA	Zwiększenie wskaźnika powodzenia odzwyczajania od inwazyjnej wentylacji mechanicznej u krytycznie chorych pacjentów przy użyciu modeli ML	b.d.	b.d.	AUROC: 0,983, acc. 94,6% (dla SVM) AUROC: 0,961, acc. 89,6% (dla GBM) AUROC: 0,794, acc. 72,4% (dla LDA)	Najlepszy AUROC i acc. uzyskano przy użyciu algorytmu SVM.
Pai K <i>et al.</i>	2022	5940 osoby	XGBoost, CatBoost, LightGBM, RF, LR	Predykcja ekstubacji u wentylowanych pacjentów krytycznie chorych.	b.d.	b.d.	AUROC: 0,921 (dla XGBoost) AUROC: 0,921 (dla LightGBM) AUROC: 0,920 (dla CatBoost) AUROC: 0,918 (dla RF)	Dokładność była porównywalna wśród XGBoost, LightGBM, CatBoost i RF, a AUROC przy użyciu XGBoost do przewidywania ekstubacji wynosił 0,921.
Otaguro T <i>et al.</i>	2021	117 osób	RF, XGBoost, LightGBM	Analiza przydatności i dokładności ML w przewidywaniu powodzenia ekstubacji pacjentów wentylowanych mechanicznie na oddziale intensywnej terapii.	b.d.	b.d.	AUROC: 0,950, acc. 0,927, prec. 0,915 (dla LightGBM) AUROC: 0,946, acc. 0,910, prec. 0,912 (dla XGBoost) AUROC: 0,930, acc. 0,897, prec. 0,910 (dla RF)	LightGBM miał najwyższe AUROC, dokładność i precyzję. Czas trwania wentylacji mechanicznej był najważniejszą cechą we wszystkich modelach.
Xia M <i>et al.</i>	2022	14777 osób	LR, RF, KNN, SVM, XGBoost, LightGBM	Przewidywanie hipoksemii po ekstubacji w oddziałach intensywnej terapii.	b.d.	b.d.	AUROC: 0,792 (dla RF i LightGBM)	Najlepszymi modelami w przewidywaniu hipoksemii okazały się RF i LightGBM.
Wang H <i>et al.</i>	2022	929 osób	CatBoost	Określenia wczesnych predyktorów niepowodzenia NIV i stworzenie modelu ML pozwalającego na identyfikację pacjentów zagrożonych niepowodzeniem NIV po ekstubacji pacjentów na oddziale intensywnej terapii	89% w grupie predykcyjnej 90% w grupie walidacyjnej	75% w grupie predykcyjnej 70% w grupie walidacyjnej	AUROC: 0,872 (w wewn.walidacji) AUROC: 0,846 (w walidacji prospektywnej)	Opracowany model ML CatBoost wykazał największą dokładność w przewidywaniu niepowodzenia NIV. Cechy, które uznano za te o największej istotności to czas trwania wentylacji mechanicznej i częstość oddechów.
Fukuchi K <i>et al.</i>	2022	1066 osób	LightGBM	Ocena udziału zdjęcia RTG klatki piersiowej wykonanego przed ekstubacją w identyfikacji ryzyka EF pacjentów wentylowanych mechanicznie.	b.d.	b.d.	AUROC: 0,56 (model z CXR i RSBI) AUROC: 0,56 (model z RSBI) AUROC 0,71 (model z predyktorami i CXR) AUROC 0,70 (model z predyktorami bez CXR)	CXR w mniejszym stopniu przyczyniało się do zdolności predykcyjnej niż inne czynniki.
Huang H <i>et al.</i>	2023	89279 osób	RF, KNN, LR, SVM, XGBoost, GBM	Opracowanie modelu ML do przewidywania EF u pacjentów z trudnymi drogami oddechowymi po znieczuleniu ogólnym do zabiegów w obrębie głowy, szyi i szczęki	b.d.	b.d.	AUROC: 0,74 (dla SVM) AUROC 0,71 (dla LR)	Modele SVM i LR wykazały lepszą zdolność predykcji od pozostałych badanych

Słownik

Rodzaj metody ML - patrz podrozdział 4; Wyniki: b.d. – brak danych; acc. - ang. accuracy – trafność, prec. - ang. precision – precyzja,

Tabela 1. Wyniki przeglądu dla słów kluczowych “machine learning extubation” [opracowanie własne].

wspomagania wentylacji (zarówno wentylacja mechaniczna nieinwazyjna, jak i reintubacja) lub zgon w ciągu 48h od ekstubacji. Na podstawie 89 zmiennych klinicznych i laboratoryjnych opracowano model uczenia maszynowego o nazwie *Categorical Boosting* (CatBoost). Wartości *SHapley Additive exPlanations* (SHAP) zostały obliczone w celu oceny ważności cech, a algorytm rekurencyjnej eliminacji cech (RFE, ang. *Recursive feature elimination*) został wykorzystany do wyboru kluczowych cech. Optymalizacja hiperparametrów została przeprowadzona przy użyciu zautomatyzowanego zestawu narzędzi do uczenia maszynowego - *Neural Network Intelligence* (NNI). Za pomocą algorytmu RFE wybrano 19 kluczowych cech, w tym wiek, wskaźnik masy ciała (BMI ang. *body mass index*), udar mózgu, częstość akcji serca, częstość oddechów, średnie ciśnienie tętnicze, wysycenie krwi tlenem, temperaturę, pH, centralne ciśnienie żyłne, objętość oddechową, dodatnie ciśnienie końcowo-wydechowe, średnie ciśnienie w drogach oddechowych, poziom wentylacji wspomaganej ciśnieniem (PSV, ang. *Pressuree Support Ventilation*), czas trwania wentylacji mechanicznej (MV, ang. *mechanical ventilation*), czas powodzenia próby oddechu spontanicznego, ilość wydalanego moczu, ilość krystaloidów i rodzaje antybiotyków. Po optymalizacji hiperparametrów opracowany model miał największy obszar pod krzywą (AUROC ang. *area under the receiver operating characteristics curve*) wynoszący 0,835 w wewnętrznej walidacji. Wykazano istotne różnice w śmiertelności, częstości reintubacji i częstości nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej między pacjentami z wysokim i niskim przewidywanym ryzykiem. W walidacji prospektywnej również zaobserwowano wyższość opracowanego modelu AUROC: 0,803 [24].

U chorych pacjentów z COVID-19 Fleuren LM *et al.* postawili sobie za cel identyfikację wskaźników niepowodzenia ekstubacji. W badaniu dorosłych, krytycznie chorych pacjentów ekstubowanych po więcej niż 24 godzinach wentylacji mechanicznej, przez zespół lekarzy zostały wybrane potencjalne czynniki predykcyjne (40 parametrów, m.in. wiek, BMI, przyjmowane leki, skale), a za punkty końcowe wyznaczono ekstubację bez reintubacji lub zgon kolejno w ciągu następnych 48 godzin i 7 dni. W tym celu zostały wytrenowane algorytmy XGBoost, model regresji logistycznej (LR, ang. *Logistic regression*) i drzewa decyzyjne (DTs, ang. *decision trees*). Ważność predyktora była szacowana za pomocą SHAP. Wśród włączonych 883 pacjentów wskaźnik reintubacji wynosił 13,4% w ciągu 48 godzin i 18,9% w 7. dniu, a śmiertelność odpowiednio 0,6% i 1,0%. Model XGBoost osiągnął najlepsze wyniki AUROC: 0,70 i został użyty do obliczenia znaczenia predyktorów, przewyższając regresję logistyczną AUROC: 0,67 i drzewo decyzyjne AUROC: 0,59.

Z puli klinicznie istotnych czynników prognostycznych, za najistotniejsze w przewidywaniu EF uznane zostały typ wentylacji, markery zapalne, stan neurologiczny i BMI [25].

W 2022 Igarashi Y *et al.* opublikowali przegląd dotyczący zastosowania metod ML w przewidywaniu powodzenia ekstubacji u pacjentów wentylowanych mechanicznie. Podczas analizy 7 badań, w których modele ML zostały opracowane na podstawie elektronicznych danych medycznych, 8-78 cech i algorytmów takich jak sztuczna sieć neuronowa (ANN, ang. *artificial neural network*), lightGBM, XGBoost. Czułość wynosiła od 0,64 do 0,96, swoistość od 0,73 do 0,85, a pole pod krzywą charakterystyki operacyjnej od 0,70 do 0,98. W wynikach jako najważniejsze czynniki uznano czas trwania wentylacji mechanicznej, PaO₂, azot mocznika we krwi, częstość akcji serca i wynik w skali Glasgow [26]. Przegląd ten nie został uwzględniony w tabeli.

Ze względu na fakt, że nieplanowana ekstubacja jest uważana za zdarzenie najbardziej niebezpieczne dla pacjenta, za główny cel badania przeprowadzonego w 2021 roku przez Hur S *et al.* wyznaczono opracowanie modeli predykcyjnych dla nieplanowanej ekstubacji (UE, ang. *unplanned extubation*) u pacjentów na oddziale intensywnej terapii przy użyciu ML. Badanie retrospektywne prowadzone było między 1 stycznia 2010 r., a 31 grudnia 2018 r., w sumie uwzględniono 6914 przypadki ekstubacji i opracowano model predykcji nieplanowanej ekstubacji przy użyciu algorytmów uczenia maszynowego, które obejmowały las losowy (RF, ang. *random forest*), regresję logistyczną, sztuczną sieć neuronową i maszynę wektorów wsparcia (SVM, ang. *support vector machine*). Wyniki wykazały, że pośród UE było więcej mężczyzn niż kobiet, częściej stosowano restrykcje fizyczne i mniej operacji, większa częstość wystąpiła podczas nocnej zmiany w porównaniu z grupą planowych ekstubacji. Wskaźnik reintubacji w ciągu 24 godzin i śmiertelności był wyższy w grupie UE. Opracowano algorytm predykcji UE, którego AUROC dla RF wynosił 0,787, dla LR 0,762, dla ANN 0,763, a dla SVM 0,740. Najlepszy AUROC i czułość: 0,949 uzyskano przy użyciu algorytmu RF [27].

Za główny cel badania Fabregat A *et al.* z 2021 roku wyznaczono zwiększenie wskaźnika powodzenia odzwyczajania od inwazyjnej wentylacji mechanicznej u krytycznie chorych pacjentów przy użyciu modeli ML. Populację badaną stanowili dorośli pacjenci przyjęci na oddział intensywnej terapii i porównano trzy metody: Logistyczna Analiza Dyskryminacyjna (LDA, ang. *Logistic Discriminant Analysis*), Metoda Gradient Boosting (GBM, ang. *Gradient Boosting Method*) oraz SVM. Stwierdzono, że model SVM prawidłowo przewiduje wynik ekstubacji z dokładnością 94,6%, a wskaźniki

AUROC dla poszczególnych metod wynosiły kolejno 0,983 dla SVM, 0,961 dla GBM i 0,794 dla LDA. Dowiedziono, że wykorzystanie tej metody do oceny decyzji o ekstubacji mogłoby potencjalnie zmniejszyć odsetek niepowodzeń ekstubacji [28].

W swojej pracy z 2022 roku Pai K *et al.* opracowali model predykcji ekstubacji u wentylowanych pacjentów krytycznie chorych z zastosowaniem ML. Zastosowali oni pięć modeli ML, w tym XGBoost, CatBoost, LightGBM, RF i LR, aby ustanowić model predykcji ekstubacji. Zbadali 5940 pacjentów wymagających wentylacji mechanicznej przez więcej niż 48h, uwzględniając 65 różnych cech, i stwierdzili, że dokładność była porównywalna wśród XGBoost, LightGBM, CatBoost i RF, a AUROC przewidywania ekstubacji kolejno wynosił 0,921, 0,921, 0,920 i 0,918. Analiza kalibracji i krzywej decyzyjnej wykazała dobrą stosowalność modeli. Opracowany model może służyć jako autonomiczne narzędzie stosowane w przygotowaniu do ekstubacji [29].

Podobny cel – analiza przydatności i dokładności ML w przewidywaniu powodzenia ekstubacji pacjentów wentylowanych mechanicznie na oddziale intensywnej terapii przyświecał Otaguro T *et al.* W pracy z 2021 roku. Retrospektywnie ocenili dane od pacjentów, którzy przeszli intubację z powodu niewydolności oddechowej i otrzymali wentylację mechaniczną w oddziale intensywnej terapii. Wyodrębnili informacje dotyczące 57 cech, w tym dane demograficzne pacjenta, parametry życiowe, dane laboratoryjne i dane dotyczące respiratora. EF zostało przez nich zdefiniowane jako ponowna intubacja w ciągu 72 godzin od ekstubacji. Zastosowali trzy algorytmy ML: RF, XGBoost i LightGBM do przewidywania powodzenia ekstubacji. Ostatecznie 13 ze 117 włączonych pacjentów wymagało reintubacji. LightGBM miał najwyższe AUROC: 0,950, a następnie XGBoost AUROC: 0,946 i RF AUROC: 0,930. Dokładność i precyzja wynosiły kolejno 0,897 i 0,910 dla RF, 0,910 i 0,912 dla XGBoost oraz 0,927 i 0,915 dla LightGBM. Autorzy ustalili, że najważniejszymi cechami były: czas trwania wentylacji mechanicznej, a następnie wskaźnik oksygenacji, dodatnie ciśnienie końcowo-wydechowe, maksymalne i średnie ciśnienie w drogach oddechowych oraz wynik skali Glasgow [30].

Problem hipoksemii, na której tle rozwija się wiele powikłań poekstubacyjnych, został poruszony w pracy z 2022 roku autorstwa Xia M *et al.* Opracowali oni model ML do przewidywania hipoksemii po ekstubacji w oddziałach intensywnej terapii. Hipoksemia została zdefiniowana przez autorów jako wystąpienie po ekstubacji ciśnienia parcjalnego tlenu <60 mmHg. Zastosowano 6 modeli ML: LR, RF, KNN, SVM, XGBoost, LightGBM.

Do badania włączono łącznie 14 777 pacjentów, a u 1 864 z nich wystąpiła hipoksemia po ekstubacji. Najlepszymi modelami w przewidywaniu hipoksii okazały się RF i LightGBM z AUROC wynoszącym dla obu 0,792^[31].

Wang H *et al.* w 2022 roku opublikowali wyniki badania dotyczącego określenia wczesnych predyktorów niepowodzenia wentylacji nieinwazyjnej (NIV, ang. *Noninvasive ventilation*) i stworzenia modelu ML pozwalającego na identyfikację pacjentów zagrożonych niepowodzeniem NIV po ekstubacji pacjentów na oddziale intensywnej terapii. Niepowodzenie NIV zdefiniowano jako konieczność inwazyjnego wspomaganie wentylacji (reintubacja lub tracheostomia) lub zgon po rozpoczęciu NIV. Oceniono łącznie 93 zmienne kliniczne i laboratoryjne, a do wyboru kluczowych cech zastosowano algorytm rekurencyjnej eliminacji cech. Optymalizacja hiperparametrów została przeprowadzona za pomocą NNI. Opracowano model ML CatBoost. Spośród 929 włączonych pacjentów, u 248 (26,7%) wystąpiło niepowodzenie NIV. Po optymalizacji hiperparametrów model wykazał największą dokładność w przewidywaniu niepowodzenia NIV, AUROC: 0,872 w wewnętrznej walidacji. W prospektywnej kohorcie walidacyjnej model miał AUROC: 0,846. Czułość i swoistość w grupie predykcyjnej to 89% i 75%, natomiast w grupie walidacyjnej 90% i 70%. Cechy, które uznano za te o największej istotności to czas trwania wentylacji mechanicznej i częstość oddechów^[32].

Głównym założeniem Fukuchi K *et al.* w pracy z 2022 roku była ocena udziału zdjęcia RTG klatki piersiowej (CXR, ang. *chest X-ray*) wykonanego przed ekstubacją w identyfikacji ryzyka niepowodzenia ekstubacji pacjentów wentylowanych mechanicznie z wykorzystaniem modeli ML. Wśród badanych 1 066 pacjentów wentylowanych mechanicznie, 132 pacjentów (12%) doświadczyło niepowodzenia ekstubacji, zdefiniowanego przez autorów jako ponowna intubacja lub śmierć w ciągu 48 godzin od ekstubacji. Aby przewidzieć niepowodzenie ekstubacji, autorzy opracowali modele oparte na głębokim uczeniu (EfficientNet) i uczeniu maszynowym (LightGBM) z danymi: model wykorzystujący tylko wskaźnik szybkiego, płytkiego oddychania (RSBI, ang. *rapid-shallow breathing index*), model wykorzystujący RSBI i CXR, model wykorzystujący wszystkie dostępne predyktory (tj. dane demograficzne pacjenta, parametry życiowe, badania laboratoryjne i ustawienia respiratora) inne niż CXR, oraz model wykorzystujący wszystkie dostępne predyktory z CXR. Autorzy porównali dane z badanych modeli, aby zbadać wkład predykcyjny CXR. Zdolność predykcyjna modelu wykorzystującego CXR, jak również RSBI, nie była znacząco wyższa niż model wykorzystujący tylko RSBI (AUROC: 0,56 vs AUROC: 0,56). Zdolność predykcyjna

modelu wykorzystującego predyktory z CXR nie była istotnie wyższa niż modelu wykorzystującego predyktory inne niż CXR (AUROC: 0,71 vs AUROC: 0,70). W oparciu o wartości SHAP do interpretacji modelu wykorzystującego wszystkie predyktory z CXR wykazano, że CXR w mniejszym stopniu przyczyniało się do zdolności predykcyjnej niż inne czynniki [33].

Opracowanie modelu ML do przewidywania EF u pacjentów z trudnymi drogami oddechowymi po znieczuleniu ogólnym do zabiegów w obrębie głowy, szyi i szczęki było głównym założeniem pracy z 2023 roku autorstwa Huang H et al. Do modelowania wprowadzono sześć metod ML, w tym: RF, KNN, LR, SVM, XGBoost i GBM. Model o najlepszej wydajności w pierwszym zbiorze danych walidacji krzyżowej był dalej optymalizowany, a ostateczna wydajność była oceniana przy użyciu końcowego zbioru testowego. Badaniu poddano 89279 pacjentów w ciągu siedmiu lat. Wybrano 7 kluczowych zmiennych poddanych dalszej analizie, a po trenowaniu modele SVM i LR wykazały lepszą zdolność predykcji od pozostałych badanych. AUROC przy użyciu SVM i LR wynosił odpowiednio 0,74 i 0,71. Wysłunięto tezę, że zastosowanie tego modelu może pomóc w zmniejszeniu śmiertelności pacjentów z trudnymi drogami oddechowymi po zabiegach w obrębie głowy, szyi i szczęki [34].

5. Podsumowanie

Wykorzystanie metod sztucznej inteligencji może mieć olbrzymi wpływ na przyszłość funkcjonowania oddziałów intensywnej terapii, w których to pacjenci są poddawani ekstubacji. Praktyczne zastosowanie tych technologii, dzięki możliwości szybkiej analizy ogromnych baz danych, może przynieść niewymierne korzyści w przewidywaniu sukcesu ekstubacji u pacjentów wentylowanych mechanicznie. Jednoczesowe porównywanie wpływu wielu zmiennych na przebieg procedury, pozwala skrócić czas analizy i tym samym zapewnić jak najlepszą jej skuteczność. Zdolność do wykrywania nawet subtelnych różnic pozwala na szybkie wykrywanie pacjentów obciążonych większym ryzykiem i zapewnienie im odpowiedniej opieki, która może pozytywnie przełożyć się na zapobieganie powikłaniom.

Dotychczas prowadzone badania wskazują, że sztuczna inteligencja może być skutecznym narzędziem wspomagającym decyzje personelu medycznego, jednocześnie odciążając go i zwiększając efektywność pracy.

Jak każde rozwijająca się innowacja, mimo wielu szans i olbrzymiego potencjału, zanim zostanie wprowadzone do powszechnego użytku, powinno

zostać poddane jeszcze licznym dalszym badaniom i próbom, które zwiększą ich skuteczność w warunkach codziennej praktyki klinicznej.

Dynamicznie rosnące zainteresowanie tematem, już dotychczasowo wysoka ich trafność, a także tworzenie coraz to nowych, bardziej skomplikowanych modeli daje dużą szansę na ich praktyczne zastosowanie w przyszłości nie tylko w gałęzi intensywnej terapii, ale także przeniesienia jej na inne dziedziny medycyny.

Referencje

- [1] Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of Failed Extubation on the Outcome of Mechanical Ventilation. *Chest*. 1997;112(1):186-192. doi:10.1378/chest.112.1.186.
- [2] Artime CA, Hagberg CA. Tracheal Extubation Discussion. *Respir Care*. 2014;59(6):991-1005. doi:10.4187/respcare.02926.
- [3] Thille AW, Harrois A, Schortgen F, Brun-Buisson C, Brochard L. Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients*. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2612-2618. doi:10.1097/CCM.0b013e3182282a5a.
- [4] Mitchell V, Dravid R, Patel A, Swampillai C, Higgs A. Difficult Airway Society Guidelines for the management of tracheal extubation. *Anaesthesia*. 2012;67(3):318-340. doi:10.1111/j.1365-2044.2012.07075.x.
- [5] Cavallone LF, Vannucci A. Extubation of the Difficult Airway and Extubation Failure. *Anesth Analg*. 2013;116(2):368-383. doi:10.1213/ANE.0b013e31827ab572.
- [6] Epstein S. Decision to extubate. *Intensive Care Med*. 2002;28(5):535-546. doi:10.1007/s00134-002-1268-8.
- [7] Rothaar RC, Epstein SK. Extubation failure: magnitude of the problem, impact on outcomes, and prevention. *Curr Opin Crit Care*. 2003;9(1):59-66. doi:10.1097/00075198-200302000-00011.
- [8] Al-almi AA, Zestos MM, Baraka AS. Pediatric laryngospasm: prevention and treatment. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(3):388-395. doi:10.1097/ACO.0b013e32832972f3.

- [9] Udeshi A, Cantie SM, Pierre E. Postobstructive pulmonary edema. *J Crit Care*. 2010;25(3):538.e1-538.e5. doi:10.1016/j.jcrc.2009.12.014.
- [10] Guffin T, Har-el G, Sanders A. Acute postobstructive pulmonary edema. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;112(2):235-237.
- [11] Ellis PDM, Pallister WK. Recurrent laryngeal nerve palsy and endotracheal intubation. *J Laryngol Otol*. 1975;89(8):823-826. doi:10.1017/S0022215100081068.
- [12] Hartley M, Vaughan R. PROBLEMS ASSOCIATED WITH TRACHEAL EXTUBATION. *British Journal of Anaesthesia*. 1993;71:561-568.
- [13] Hunter JM. Reversal of residual neuromuscular block: complications associated with perioperative management of muscle relaxation. *Br J Anaesth*. 2017;119:i53-i62. doi:10.1093/bja/aex318.
- [14] Eikermann M, Vogt FM, Herbstreit F, et al. The Predisposition to Inspiratory Upper Airway Collapse during Partial Neuromuscular Blockade. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(1):9-15. doi:10.1164/rccm.200512-1862OC.
- [15] Benham-Hermetz J, Mitchell V. Safe tracheal extubation after general anaesthesia. *BJA Educ*. 2021;21(12):446-454. doi:10.1016/j.bjae.2021.07.003.
- [16] Cooper RM. Extubation and Changing Endotracheal Tubes. In: *Benumof's Airway Management*. Elsevier; 2007:1146-1180. doi:10.1016/B978-032302233-0.50056-1.
- [17] Elia S, Liu P, Chrusciel C, Hilgenberg A, Skourtis C, Lappas D. Effects of tracheal extubation on coronary blood flow, myocardial metabolism and systemic haemodynamic responses. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1989;36(1):2-8. doi:10.1007/BF03010879.
- [18] Fisher MMcD, Raper RF. The "cuff-leak" test for extubation. *Anaesthesia*. 1992;47(1):10-12. doi:10.1111/j.1365-2044.1992.tb01943.x.
- [19] Quintard H, l'Her E, Pottecher J, et al. Intubation and extubation of the ICU patient. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2017;36(5):327-341. doi:10.1016/j.accpm.2017.09.001.

- [20] Boles JM, Bion J, Connors A, et al. Weaning from mechanical ventilation. *European Respiratory Journal*. 2007;29(5):1033-1056. doi:10.1183/09031936.00010206.
- [21] Epstein SK. Weaning from ventilatory support. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15(1):36-43. doi:10.1097/MCC.0b013e3283220e07.
- [22] Lumb AB. Just a little oxygen to breathe as you go off to sleep...is it always a good idea? *Br J Anaesth*. 2007;99(6):769-771. doi:10.1093/bja/aem329.
- [23] Hagberg C, Georgi R, Krier C. Complications of managing the airway. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005;19(4):641-659. doi:10.1016/j.bpa.2005.08.002.
- [24] Zhao QY, Wang H, Luo JC, et al. Development and Validation of a Machine-Learning Model for Prediction of Extubation Failure in Intensive Care Units. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8. doi:10.3389/fmed.2021.676343.
- [25] Fleuren LM, Dam TA, Tonutti M, et al. Predictors for extubation failure in COVID-19 patients using a machine learning approach. *Crit Care*. 2021;25(1):448. doi:10.1186/s13054-021-03864-3
- [26] Igarashi Y, Ogawa K, Nishimura K, Osawa S, Ohwada H, Yokobori S. Machine learning for predicting successful extubation in patients receiving mechanical ventilation. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9. doi:10.3389/fmed.2022.961252.
- [27] Hur S, Min JY, Yoo J, et al. Development and Validation of Unplanned Extubation Prediction Models Using Intensive Care Unit Data: Retrospective, Comparative, Machine Learning Study. *J Med Internet Res*. 2021;23(8):e23508. doi:10.2196/23508.
- [28] Fabregat A, Magret M, Ferré JA, et al. A Machine Learning decision-making tool for extubation in Intensive Care Unit patients. *Comput Methods Programs Biomed*. 2021;200:105869. doi:10.1016/j.cmpb.2020.105869.
- [29] Pai KC, Su SA, Chan MC, Wu CL, Chao WC. Explainable machine learning approach to predict extubation in critically ill ventilated patients: a retrospective study in central Taiwan. *BMC Anesthesiol*. 2022;22(1):351. doi:10.1186/s12871-022-01888-y

- [30] Otaguro T, Tanaka H, Igarashi Y, et al. Machine Learning for Prediction of Successful Extubation of Mechanical Ventilated Patients in an Intensive Care Unit: A Retrospective Observational Study. *Journal of Nippon Medical School*. 2021;88(5):JNMS.2021_88-508. doi:10.1272/jnms.JNMS.2021_88-508.
- [31] Xia M, Jin C, Cao S, et al. Development and validation of a machine-learning model for prediction of hypoxemia after extubation in intensive care units. *Ann Transl Med*. 2022;10(10):577-577. doi:10.21037/atm-22-2118.
- [32] Wang H, Zhao QY, Luo JC, et al. Early prediction of noninvasive ventilation failure after extubation: development and validation of a machine-learning model. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):304. doi:10.1186/s12890-022-02096-7.
- [33] Fukuchi K, Osawa I, Satake S, et al. The Contribution of Chest X-Ray to Predict Extubation Failure in Mechanically Ventilated Patients Using Machine Learning-Based Algorithms. *Crit Care Explor*. 2022;4(6):e0718. doi:10.1097/CCE.0000000000000718.
- [34] Huang H, Wang J, Zhu Y, et al. Development of a Machine-Learning Model for Prediction of Extubation Failure in Patients with Difficult Airways after General Anesthesia of Head, Neck, and Maxillofacial Surgeries. *J Clin Med*. 2023;12(3):1066. doi:10.3390/jcm12031066.

ZASTOSOWANIE OSOCZA BOGATOPŁYTKOWEGO W GINEKOLOGII

**Karolina Kruk, Wojciech Jaworski, Natalia Zawronek,
Barbara Sławińska, Wiktoria Sokołowska, Maja Kruplewicz**

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

Abstrakt: Osocze bogatopłytkowe (PRP) dzięki swoim właściwościom regeneracyjnym znalazło zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny, w tym ortopedii, chirurgii, czy w medycynie estetycznej. W ostatnich latach nastąpił rozwój badań nad zastosowaniem terapii PRP również w ginekologii. Wykazano skuteczność PRP w leczeniu niepłodności poprzez zwiększenie grubości endometrium i poprawie parametrów rezerwy jajnikowej. PRP wykorzystywane jest również w leczeniu ran będących powikłaniem operacji ginekologicznych, czy odczynów popromiennych. Innym zastosowaniem terapii PRP jest leczenie dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych oraz rewitalizacja narządów płciowych, co może zwiększyć komfort życia kobiet. Niniejszy rozdział stanowi przegląd literatury dotyczącej zastosowania PRP w ginekologii. W tym celu przeanalizowano literaturę dostępną w popularnych bazach medycznych PubMed, GoogleScholar i Scopus.

Słowa kluczowe: osocze bogatopłytkowe, ginekologia, medycyna rozrodu

Abstract: Platelet-rich plasma (PRP) thanks to its regenerative properties has been used in many fields of medicine, including orthopedics, surgery and aesthetic medicine. In recent years, there has been a development of research on the use of PRP therapy also in gynecology. PRP has been shown to be effective in the treatment of infertility by increasing the thickness of the endometrium and improving the parameters of ovarian reserve. PRP is also used in the treatment of wounds that are a complication of gynecological surgeries or radiation reactions. Another application of PRP therapy is the treatment of lower urinary tract symptoms and the genital rejuvenation, which can improve women's comfort and quality of life. This chapter is a review of the literature on the use of PRP in gynecology. For this purpose, the literature available in the popular medical databases PubMed, GoogleScholar and Scopus was analysed.

Keywords: platelet-rich plasma, gynecology, reproductive medicine

1. Wprowadzenie

Osocze bogatopłytkowe (z ang. Platelet-rich plasma - PRP) zyskało popularność w wielu dziedzinach medycyny ze względu na duże zdolności regeneracyjne, które zawdzięcza zawartości czynników wzrostu i biologicznie aktywnych białek. PRP przyspiesza gojenie się ran, stymulując neoangiogenezę i syntezę kolagenu [1]. Termin PRP pierwszy raz pojawił się w dziedzinie hematologii w latach 70. XX wieku jako osocze o liczbie trombocytów większej niż we krwi obwodowej, które było stosowane w leczeniu pacjentów z małopłytkowością [2]. Od tego czasu znalazło zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny, w tym w ortopedii, kardiochirurgii, chirurgii plastycznej, dermatologii, stomatologii i leczeniu ran cukrzycowych [3]. Obecnie PRP staje się obszarem zainteresowania ginekologii, w szczególności skupiając się na niepłodności [4].

2. Skład i pozyskiwanie osocza bogatopłytkowego

Płytki krwi to kluczowy element morfotyczny krwi obok erytrocytów i leukocytów. Są to dyskowate struktury, mające postać otoczonych błoną komórkową fragmentów cytoplazmy megakariocytów. Dojrzałe trombocyty są pozbawione jądra komórkowego, ale w ich cytoplazmie znajdują się ziarnistości zawierające liczne substancje bioaktywne [5].

Płytki krwi odgrywają podstawową rolę w zachowaniu hemostazy w organizmie. Po adhezji do uszkodzonych tkanek dochodzi do aktywacji płytek, co prowadzi do zmiany ich kształtu i intensywniejszego uwalniania z ziarnistości α czynników wzrostowych i cytokin [6]. Wspomagają one regenerację uszkodzonych tkanek, przyczyniając się do wzrostu, proliferacji komórek oraz angiogenezy, co uzasadnia zastosowanie i potencjał terapeutyczny wysokiego stężenia płytek krwi [7]. Kluczowe dla skuteczności PRP uważane są następujące czynniki wzrostu zawarte w ziarnistościach α : płytkowy czynnik wzrostu (platelet-derived growth factor - PDGF), czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (vascular-endothelial growth factor - VEGF), transformujący czynnik wzrostu beta (transforming growth factor β - TGF- β), czynnik wzrostu fibroblastów (fibroblast growth factor - FGF) i insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (insulin-like growth factor 1 - IGF-1) [8]. Ich funkcje zostały przedstawione w Tabeli 1.

Tabela 1. Kluczowe czynniki wzrostu zawarte w PRP oraz ich funkcje [9].

Czynnik wzrostu	Funkcja czynnika wzrostu
PDGF	Stymuluje proliferację, chemotaksję i różnicowanie komórek Stymuluje angiogenezę
VEGF	Stymuluje angiogenezę poprzez regulację proliferacji i migracji komórek śródbłonna
TGF- β	Stymuluje produkcję kolagenu typu I i typu III, angiogenezę, reepitelializację i syntezę inhibitorów proteaz hamujących rozpad kolagenu
FGF	Stymuluje angiogenezę Wspomaga różnicowanie komórek macierzystych i proliferację komórek Wspomaga produkcję kolagenu i naprawę tkanek
IGF-1	Reguluje proliferację i różnicowanie komórek Wpływa na wydzielanie macierzy z osteoblastów i produkcję proteoglikanów, kolagenu i innych białek niekolagenowych

Możemy wyróżnić wiele technik przygotowania PRP. Każda z nich ma na celu stworzenie produktu końcowego o określonym działaniu i zastosowaniu klinicznym. Zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną w roku 2009 przez Ehrenfest i wsp. koncentraty płytek krwi można podzielić na cztery kategorie, w zależności od zawartości leukocytów i fibryny: czyste osocze bogatopłytkowe (P-PRP), osocze bogatopłytkowe i leukocytarne (L-PRP), czysta fibryna bogatopłytkowa (P-PRF) oraz fibryna leukocyтарna i bogatopłytkowa (L-PRF) [10]. W każdej z tych kategorii koncentrat może być wytwarzany za pomocą różnych procesów.

Osocze bogatopłytkowe uzyskuje się z próbki krwi pacjentów pobranej w czasie leczenia. Pobranie 30 cm³ krwi żyłnej daje około 3-5 cm³ PRP w zależności od wyjściowej liczby płytek krwi u danej osoby, użytego urządzenia i zastosowanej techniki. Pobieranie krwi odbywa się z dodatkiem antykoagulantu, aby zapobiec aktywacji płytek krwi przed jego użyciem. PRP jest przygotowywany w procesie wirowania różnicowego, w którym siła przyspieszenia jest dostosowana do sedymentacji składników komórkowych w oparciu o ich różny ciężar właściwy. Zastosowanie wirowania ma na celu oddzielenie i usunięcie krwinek czerwonych z próbki i uzyskanie skoncentrowanej próbki płytek krwi, która zawiera od 5 do 10 razy wyższe stężenie czynników wzrostu uwalnianych przez aktywowane płytki krwi. Prawidłowo przygotowane PRP powinno zawierać minimalne ilości erytrocytów i leukocytów.

Przed podaniem preparatu pacjentowi, w celu aktywacji, do próbki dodaje się agonistę płytek krwi ^[11, 12].

3. Osocze bogatopłytkowe w ginekologii

Szerokie zastosowanie PRP w medycynie regeneracyjnej skłoniło badaczy na całym świecie do wykorzystania jego potencjału także w innych dziedzinach medycyny, w tym w ginekologii. Pomimo łatwego dostępu do PRP, stosunkowo prostego przygotowania i zadowalająco poznanego mechanizmu działania, użycie PRP w ginekologii jest wciąż ograniczone. Jak dotąd najczęściej stosowane jest w medycynie rozrodu, zwłaszcza w przypadkach cienkiego endometrium, zespołu Ashermana czy przedwczesnej niewydolności jajników, ale także w gojeniu ran i regeneracji tkanek oraz objawach ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), takich jak nietrzymanie moczu czy leczenie przetok moczowo-płciowych ^[13].

3.1. Niewydolność jajników

Stały spadek ilości i jakości prekursorów komórek jajowych związany ze starzeniem się jajników jest głównym czynnikiem ograniczającym powodzenie zapłodnienia. Badaniem umożliwiającym oszacowanie ilości pęcherzyków jajnikowych, które mogą przekształcić się w komórki jajowe zdolne do zapłodnienia jest ocena rezerwy jajnikowej ^[14].

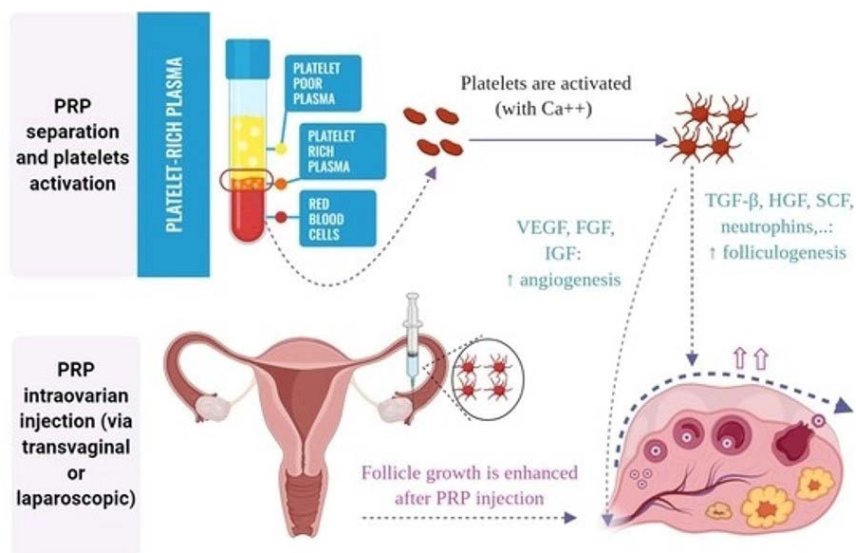
Wśród badań oceniających wielkość rezerwy jajnikowej wymienić należy pomiar stężenia hormonu folikulotropowego (FSH), inhibiny B, oraz hormonu anty-Mullerowskiego (AMH):

- FSH to hormon wytwarzany przez przysadkę mózgową. W organizmie kobiety FSH stymuluje rozwój i wzrost pęcherzyków w jajniku. Przyjmuje się, że im wyższy poziom FSH w fazie folikularnej cyklu miesięcznego, tym większe mogą być problemy pacjentki z zajściem w ciążę.
- Inhibina B jest hormonem produkowanym przez prekursorzy komórek jajowych, a także przez przysadkę. Niskie stężenia inhibiny B świadczą o zmniejszeniu czynności jajników i spadku szans na powodzenie położnicze ^[15].
- AMH posiada większą wartość diagnostyczną niż FSH i inhibina B, co oznacza że jest najlepszym markerem rezerwy jajnikowej. Najwyższe poziomy AMH, świadczące o wysokiej płodności obserwuje

się u kobiet około 25 roku życia, spadek następuje stopniowo, aż do niewykrywalnych poziomów na kilka lat przed menopauzą ^[16].

Wobec braku skutecznego leczenia zapobiegającego, opóźniającego lub odwracającego starzenie się jajników, w celu rozwiązania tego problemu zastosowano różne strategie terapeutyczne, takie jak przeciwutleniające suplementy diety. Jednak dowody na ich ogólną skuteczność są niejednoznaczne ^[17]. Obecnie strategie leczenia niepłodności związanej z niewydolnością jajników obejmują zwykle zapłodnienie metodą *in vitro* ^[18].

Pomyślne zastosowanie PRP w medycynie regeneracyjnej skłoniło badaczy do zbadania jego wpływu na leczenie stanów, takich jak zmniejszona rezerwa jajnikowa czy przedwczesna niewydolność jajników itp. Jest to przełomowe podejście, ukazujące obiecujące wyniki. PRP dzięki działaniu stymulującym neoangiogenezę może poprawić unaczynienie w jajniku, co wpływa korzystnie na jego ukrwienie, przyczyniając się do wzrostu pęcherzyków i jakości oocytów. Również poprawa mikrośrodowiska jajników wraz z dostarczeniem czynników wzrostu dla germinalnych komórek macierzystych sprawia, że osocze bogatopłytkowe jest potencjalną strategią w leczeniu obniżonej rezerwy jajnikowej. Czynniki wzrostu zawarte w ziarnistościach trombocytów, oprócz dobrze znanego działania stymulującego regenerację tkanek, wywierają wpływ na przebieg procesu folikulogenezy, powodując aktywację pęcherzyka pierwotnego, regulując wzrost pęcherzyka oraz wspomagając owulację ^[19, 20].



Rycina 1. Schematyczne przedstawienie zastosowania osocza bogatopłytkowego w leczeniu niewydolności jajników ^[23].

Zabieg polega na iniekcji PRP do kory jajnika, zwykle wykonywanej pod kontrolą USG przezpochwowego lub z użyciem laparoskopii (Rycina 1). Opublikowane prace wykazały, że dojajnikowa iniekcja PRP poprawiła czynność jajników i zapewniła lepsze wyniki w zakresie płodności. Została wykazana poprawa w zakresie wskaźników biochemicznych i ultrasonograficznych rezerwy jajnikowej kobiet leczonych PRP w porównaniu z grupą kontrolną. Obserwowane było zwiększenie stężenia AMH oraz zmniejszenie stężenia FSH w surowicy ^[21, 22].

3.2. Cienkie endometrium

Nienaruszone endometrium jest jednym z głównych warunków koniecznych do powodzenia implantacji zarodka. Wykazano, że istnieje stały i stopniowy wzrost wskaźników ciąży wraz ze wzrostem grubości błony śluzowej macicy, niezależnie od wieku matki i jakości zarodka ^[24].

Wewnątrzmaciczna infuzja PRP to nowe podejście, które zostało zaproponowane w leczeniu nawracających niepowodzeń implantacji (Rycina 2). Osocze bogatopłytkowe zwiększyło grubość i receptywność endometrium i tym samym doprowadziło do wzrostu skuteczności implantacji. Biorąc pod uwagę, że proliferacja komórek i wzrost tkanki zależą nie tylko od pojedynczych czynników wzrostu, ale od ogólnie sprzyjającego środowiska, możliwym wyjaśnieniem sposobu działania PRP na wzrost i receptywność endometrium są jego właściwości przeciwdrobnoustrojowe i przeciwzapalne ^[25].

Innym wskazaniem do podania PRP może być zespół Ashermana. Zespół Ashermana to zaburzenie prowadzące do całkowitego lub częściowego zarośnięcia się trzonu macicy. Badanie wykazało, że leczenie wewnątrzmacicznym wlewem PRP poprawiło funkcję endometrium oraz jest dobrze tolerowane. Nie zaobserwowano skutków ubocznych ^[26].



Rycina 2. Schematyczne przedstawienie zastosowania osocza bogatopłytkowego w leczeniu błony śluzowej macicy ^[27].

3.3. Gojenie ran i regeneracja tkanek

Mechanizm działania osocza bogatopłytkowego opiera się głównie na stymulacji syntezy metaloproteinaz macierzy, zwiększeniu wzrostu fibroblastów skórnych oraz produkcji składników macierzy pozakomórkowej, w tym kolagenu typu I i elastyny. Jest to argument przemawiający za zastosowaniem PRP jako czynnika przyspieszającego gojenie się różnego rodzaju ran, a także w regeneracji skóry [28]. Co więcej, PRP powoduje zmniejszenie reaktywnych form tlenu, umożliwiając w ten sposób prawidłową naprawę tkanek. Zmiany te ułatwiają gojenie się ran i są wykorzystywane do leczenia wspomagającego wielu stanów wywołanych upośledzoną zdolnością regeneracyjną tkanek [29].

3.3.1. Gojenie ran

Cięcie cesarskie ma miejsce w przypadku 21.1% porodów na całym świecie, a odsetek ten stale rośnie [30]. Okres poporodowy to czas trudny i pełen wyzwań dla matek. W okresie połogu mogą wystąpić powikłania miejsca operowanego, takie jak infekcja, krwiak, wysięk surowiczy, rozejście się tkanek oraz ból. Powikłania te są związane ze znaczną chorobowością i śmiertelnością, przedłużonym pobytem w szpitalu i zwiększonymi kosztami [31]. Wykazano, że miejscowe zastosowanie PRP ma pozytywny wpływ na gojenie się ran i zmniejszenie bólu u pacjentek wysokiego ryzyka poddanych cięciu cesarskiemu [32].

Rozejście się szwów rany krocza jest rzadkim, ale ważnym powikłaniem po porodzie siłami natury. W wielu przypadkach prowadzi do silnego bólu oraz problemów z oddawaniem moczu i kału. Nawet przez kilka tygodni może zakłócać codzienną aktywność matki, wpływając na zdrowie fizyczne oraz psychiczne [33]. Jak dotąd nie został jeszcze ustalony najlepszy sposób rączenia sobie z pęknięciem rany krocza po porodzie. PRP może być opcją przyspieszającą i poprawiającą postępowanie zachowawcze po rozejściu się rany po epistotomii. Podawanie w warunkach ambulatoryjnych, bez znieczulenia i bez większych działań niepożądanych sprawia, że terapia ta jest obiecującą opcją [34].

W ujęciu globalnym radioterapia jest najczęściej stosowaną metodą leczenia nowotworów złośliwych o zaawansowaniu miejscowym, także w ginekologii, między innymi w leczeniu raka szyjki macicy. Wiąże się to ze skutkami ubocznymi, takimi jak odczyny popromienne ze strony odbytnicy, pochwy czy sromu [35]. Nieprawidłowe gojenie się ran w napromienianych tkankach

powoduje zwłóknienie, zmniejszenie unaczynienia i upośledzenie przebudowy tkanek. Okazuje się, że zastosowanie PRP w takich przypadkach może być korzystne, co uzasadnia efekt proliferacyjny wywierany przez PRP [36].

Inne badanie wykazało że po aplikacjach PRP nastąpiła znaczna redukcja bólu u pacjentek poddanych operacjom ginekologicznym, takim jak histerektomia oraz zaawansowanym zabiegom uroginekologicznym i laparoskopowym [37].

3.3.2. Regeneracja tkanek

Efekt leczniczy PRP został również zastosowany do rewitalizacji narządów płciowych. Rewitalizacja pochwy obejmuje leczenie zewnętrznych i wewnętrznych zmian w pochwie. Procedura ta polega na wstrzyknięciu osocza bogatopłytkowego w określone rejony pochwy, celem regeneracji i złagodzenia objawów związanych między innymi z nawracającymi infekcjami czy niedoborem hormonów. Lipofilling z dodatkowym wstrzyknięciem PRP jest stosowany z powodzeniem w leczeniu atrofii i wiotkości pochwy [38].

Innym wskazaniem do stosowania PRP w regeneracji narządów płciowych jest poprawa jakości życia seksualnego. W ginekologii PRP szczególnie często wykorzystywane jest w tzw. zabiegach O-shot (Orgasm-shot), czyli podanie PRP w okolice sromu i pochwy. Jest satysfakcjonującym rozwiązaniem dla kobiet z wysiłkowym nietrzymaniem moczu, nadreaktywnością pęcherza i dysfunkcjami seksualnymi, takimi jak brak libido, czy dyspareunia [39]. Osocze bogatopłytkowe pobudza tkanki okolic intymnych do regeneracji, poprawia unaczynienie i zaopatrzenie nerwowe w łechtaczce i pochwie pomaga w osiągnięciu lepszej reakcji seksualnej i zwiększa wrażliwość poprzez zwiększenie przepływu krwi, przyczyniając się tym samym do wzrostu samoakceptacji i poprawy jakości życia kobiet [40].

3.4. Uroginekologia

Osocze bogatopłytkowe również znalazło zastosowanie w leczeniu schorzeń uroginekologicznych i LUTS (z ang. lower urinary tract symptoms - dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych), a także stale obserwuje się zastosowanie PRP jako terapii wspomagającej w leczeniu nawracających przetok pęcherzowo-pochwowych [41-43]. Stwierdzono również, że PRP może być skuteczne w leczeniu i zapobieganiu nawrotom cystocele [44].

Wysiłkowe nietrzymanie moczu (WNM) jest poważnym problemem zdrowotnym, który pogarsza jakość życia. Za główną przyczynę WNM uważa się znacznego stopnia osłabienie mięśni oraz więzadeł dna miednicy. PRP zawiera kilka czynników wzrostu, które przyczyniają się do patofizjologii odbudowy więzadeł. Iniekcje PRP wydają się być zarówno skuteczne, jak i bezpieczne i mogą stanowić alternatywną procedurę leczenia WNM, zwłaszcza u młodszych kobiet ^[45].

Śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego jest to przewlekła choroba, która objawia się zwiększoną częstością oddawania moczu, parciem na pęcherz oraz nietrzymaniem moczu, któremu towarzyszą nawracające epizody bólu miednicy. Wyniki badań pokazują, że powtarzane dopęcherzowe iniekcje PRP mogą zmniejszyć stan zapalny, poprawić stan nabłonka dróg moczowych i skutkować zmniejszeniem objawów u pacjentów dotkniętych tym schorzeniem i poprawą komfortu ich życia ^[46, 47].

4. Podsumowanie

Osocze bogatopłytkowe jest aktualnie jednym z najczęściej stosowanych preparatów w medycynie regeneracyjnej. Nie ulega wątpliwości, że czynniki wzrostu wchodzące w jego skład mają korzystny wpływ na procesy gojenia się ran i regeneracji. PRP znajduje również zastosowanie w ginekologii. Wykazano skuteczność terapii PRP m.in. w leczeniu niewydolności jajników, cienkiego endometrium, czy schorzeń uroginekologicznych. PRP jest również stosowane w zabiegach rewitalizacji narządów płciowych oraz w leczeniu blizn powstałych po operacjach ginekologicznych, dzięki czemu zwiększa samoakceptację oraz komfort życia kobiet. Jednak literatura dotycząca zastosowania PRP w ginekologii jest ograniczona i konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, aby rozpowszechnić tę nowatorską metodę w praktyce klinicznej. Istnieje duża nadzieja, że w niedalekiej przyszłości PRP może rozwiązać różne wyzwania, przed którymi stoi obecnie ginekologia.

Referencje

- [1] Samadi P, Sheykhhasan M, Khoshinani HM. The Use of Platelet-Rich Plasma in Aesthetic and Regenerative Medicine: A Comprehensive Review. *Aesthetic Plast Surg.* 2019;43(3):803-814. doi:10.1007/s00266-018-1293-9.

- [2] Alves R, Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disord.* 2018;4(1):18-24. doi:10.1159/000477353.
- [3] Andia, Isabel et al. "Current Concepts and Translational Uses of Platelet Rich Plasma Biotechnology." (2015).
- [4] Varghese J, Acharya N. Platelet-Rich Plasma: A Promising Regenerative Therapy in Gynecological Disorders. *Cureus.* 2022;14(9):e28998. Published 2022 Sep 10. doi:10.7759/cureus.28998.
- [5] Frojmovic MM, Milton JG. Human platelet size, shape, and related functions in health and disease. *Physiol Rev.* 1982;62(1):185-261. doi:10.1152/physrev.1982.62.1.185.
- [6] Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Rev.* 2011;25(4):155-167. doi:10.1016/j.blre.2011.03.002.
- [7] O'Connell B, Wragg NM, Wilson SL. The use of PRP injections in the management of knee osteoarthritis. *Cell Tissue Res.* 2019;376(2):143-152. doi:10.1007/s00441-019-02996-x.
- [8] Boswell SG, Cole BJ, Sundman EA, Karas V, Fortier LA. Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors. *Arthroscopy.* 2012;28(3):429-439. doi:10.1016/j.arthro.2011.10.018.
- [9] Davis VL, Abukabda AB, Radio NM, et al. Platelet-rich preparations to improve healing. Part I: workable options for every size practice. *J Oral Implantol.* 2014;40(4):500-510. doi:10.1563/AAID-JOI-D-12-00104.
- [10] Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang CQ, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014;4(1):3-9. Published 2014 May 8.
- [11] Perez AG, Lana JF, Rodrigues AA, Luzo AC, Belangero WD, Santana MH. Relevant aspects of centrifugation step in the preparation of platelet-rich plasma. *ISRN Hematol.* 2014;2014:176060. Published 2014 Mar 25. doi:10.1155/2014/176060.

- [12] Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowanec DM, et al. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(4):308-316. doi:10.2106/JBJS.K.00430.
- [13] Streit-Ciećkiewicz D, Kołodyńska A, Futyma-Gąbka K, Grzybowska ME, Gołacki J, Futyma K. Platelet Rich Plasma in Gynecology-Discovering Undiscovered-Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(9):5284. Published 2022 Apr 26. doi:10.3390/ijerph19095284.
- [14] Vollenhoven B, Hunt S. Ovarian ageing and the impact on female fertility. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1835. Published 2018 Nov 22. doi:10.12688/f1000research.16509.1.
- [15] Jiao X, Meng T, Zhai Y, et al. Ovarian Reserve Markers in Premature Ovarian Insufficiency: Within Different Clinical Stages and Different Etiologies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:601752. Published 2021 Mar 18. doi:10.3389/fendo.2021.601752.
- [16] Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):3361-3373. doi:10.1210/clinem/dgaa513.
- [17] Collins GG, Rossi BV. The impact of lifestyle modifications, diet, and vitamin supplementation on natural fertility. *Fertil Res Pract.* 2015;1:11. Published 2015 Jul 25. doi:10.1186/s40738-015-0003-4.
- [18] Van Voorhis BJ. Clinical practice. In vitro fertilization. *N Engl J Med.* 2007;356(4):379-386. doi:10.1056/NEJMc065743.
- [19] Sills ES, Wood SH. Autologous activated platelet-rich plasma injection into adult human ovary tissue: molecular mechanism, analysis, and discussion of reproductive response. *Biosci Rep.* 2019;39(6):BSR20190805. Published 2019 Jun 4. doi:10.1042/BSR20190805.
- [20] Elnashar, Aboubakr Mohamed. "Intraovarian platelet-rich plasma: current status." *Middle East Fertility Society Journal* 26 (2021): 1-5.
- [21] Cakiroglu Y, Saltik A, Yuceturk A, et al. Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF

- outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(11):10211-10222. doi:10.18632/aging.103403.
- [22] Farimani M, Heshmati S, Poorolajal J, Bahmanzadeh M. A report on three live births in women with poor ovarian response following intra-ovarian injection of platelet-rich plasma (PRP). *Mol Biol Rep*. 2019;46(2):1611-1616. doi:10.1007/s11033-019-04609-w.
- [23] Vo, Tuyen Kim Cat, Yuka Tanaka, and Kazuhiro Kawamura. "Ovarian rejuvenation using autologous platelet-rich plasma." *Endocrines* 2.1 (2021): 15-27.
- [24] Liao Z, Liu C, Cai L, et al. The Effect of Endometrial Thickness on Pregnancy, Maternal, and Perinatal Outcomes of Women in Fresh Cycles After IVF/ICSI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:814648. Published 2022 Feb 11. doi:10.3389/fendo.2021.814648.
- [25] Wolff EF, Vahidi N, Alford C, Richter K, Widra E. Influences on endometrial development during intrauterine insemination: clinical experience of 2,929 patients with unexplained infertility. *Fertil Steril*. 2013;100(1):194-9.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.03.023.
- [26] Aghajanova L, Cedars MI, Huddleston HG. Platelet-rich plasma in the management of Asherman syndrome: case report. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(5):771-775. doi:10.1007/s10815-018-1135-3.
- [27] <https://www.alphafertilitycentre.com/ivf-treatment-options/other-treatments/endo-prp-endometrium-rejuvenation>.
- [28] Cho EB, Park GS, Park SS, et al. Effect of platelet-rich plasma on proliferation and migration in human dermal fibroblasts. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(4):1105-1112. doi:10.1111/jocd.12780.
- [29] Martins RP, Hartmann DD, de Moraes JP, Soares FA, Puntel GO. Platelet-rich plasma reduces the oxidative damage determined by a skeletal muscle contusion in rats. *Platelets*. 2016;27(8):784-790. doi:10.1080/09537104.2016.1184752.
- [30] Betran AP, Ye J, Moller AB, Souza JP, Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Glob Health*. 2021;6(6):e005671. doi:10.1136/bmjgh-2021-005671.

- [31] Owen J, Andrews WW. Wound complications after cesarean sections. *Clin Obstet Gynecol.* 1994;37(4):842-855. doi:10.1097/00003081-199412000-00009.
- [32] Elkhoully NI, Elkilani OA, Kolaib HA, Elkhoully RM, Morsi DI. Does Autologous Platelet-Rich Plasma Improve Wound Healing and Pain Perception after Cesarean Section in High-Risk Patients?. *Gynecol Obstet Invest.* 2021;86(4):336-342. doi:10.1159/000517117.
- [33] Dudley L, Kettle C, Waterfield J, Ismail KM. Perineal resuturing versus expectant management following vaginal delivery complicated by a dehisced wound (PREVIEW): a nested qualitative study. *BMJ Open.* 2017;7(2):e013008. Published 2017 Feb 10. doi:10.1136/bmjopen-2016-013008.
- [34] Akhoundova F, Schumacher F, Léger M, Berndt S, Martinez de Tejada B, Abdulcadir J. Use of Autologous Platelet Rich Plasma (A-PRP) for Postpartum Perineal Repair Failure: A Case Report. *J Pers Med.* 2022;12(11):1917. Published 2022 Nov 17. doi:10.3390/jpm12111917.
- [35] Chino J, Annunziata CM, Beriwal S, et al. Radiation Therapy for Cervical Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2020;10(4):220-234. doi:10.1016/j.prro.2020.04.002.
- [36] Reinders Y, Felthaus O, Brockhoff G, et al. Impact of Platelet-Rich Plasma on Viability and Proliferation in Wound Healing Processes after External Radiation. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1819. Published 2017 Aug 22. doi:10.3390/ijms18081819.
- [37] Fanning J, Murrain L, Flora R, Hutchings T, Johnson JM, Fenton BW. Phase I/II prospective trial of autologous platelet tissue graft in gynecologic surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(5):633-637. doi:10.1016/j.jmig.2007.05.014.
- [38] Aguilar P, Hersant B, SidAhmed-Mezi M, Bosc R, Vidal L, Meningaud JP. Novel technique of vulvo-vaginal rejuvenation by lipofilling and injection of combined platelet-rich-plasma and hyaluronic acid: a case-report. *Springerplus.* 2016;5(1):1184. Published 2016 Jul 26. doi:10.1186/s40064-016-2840-y.

- [39] Neto, J. B. "O-Shot: Platelet rich plasma in intimate female treatment." *J Women's Health Care* 6 (2017): 395.
- [40] Cohen PR, Riahi RR. Platelet-Rich Plasma and Genital Rejuvenation. *Skinmed.* 2019;17(4):272-274. Published 2019 Jul 1.
- [41] Long CY, Lin KL, Shen CR, et al. A pilot study: effectiveness of local injection of autologous platelet-rich plasma in treating women with stress urinary incontinence. *Sci Rep.* 2021;11(1):1584. Published 2021 Jan 15. doi:10.1038/s41598-020-80598-2.
- [42] Jhang JF, Jiang YH, Hsu YH, et al. Improved Urothelial Cell Proliferation, Cytoskeleton and Barrier Function Protein Expression in the Patients With Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome After Intravesical Platelet-Rich Plasma Injection [published correction appears in *Int NeuroUrol J.* 2022 Jun;26(2):169]. *Int NeuroUrol J.* 2022;26(Suppl 1):S57-S67. doi:10.5213/inj.2142100.050.
- [43] Streit-Ciećkiewicz D, Futyma K, Miotła P, Grzybowska ME, Rechberger T. Platelet-Rich Plasma as Adjuvant Therapy for Recurrent Vesicovaginal Fistula: A Prospective Case Series. *J Clin Med.* 2019;8(12):2122. Published 2019 Dec 2. doi:10.3390/jcm8122122.
- [44] Atılgan, Adeviye Elçi, and Arif Aydın. "Cystocele repair with platelet-rich plasma." *Indian Journal of Surgery* 83.3 (2021): 726-730.
- [45] Nikolopoulos KI, Pergialiotis V, Perrea D, Doumouchtsis SK. Restoration of the pubourethral ligament with platelet rich plasma for the treatment of stress urinary incontinence. *Med Hypotheses.* 2016;90:29-31. doi:10.1016/j.mehy.2016.02.019.
- [46] Chen YH, Man KM, Chen WC, et al. Platelet-Rich Plasma Ameliorates Cyclophosphamide-Induced Acute Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome in a Rat Model. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(6):381. Published 2020 Jun 8. doi:10.3390/diagnostics10060381.
- [47] Futyma K, Nowakowski Ł, Ziętek-Strobl A, Kamińska A, Taoussi N, Rechberger T. Urine Proteomic Study in OAB Patients-Preliminary Report. *J Clin Med.* 2020;9(5):1389. Published 2020 May 8. doi:10.3390/jcm9051389.

BICHEKTOMIA- PRZEGLĄD LITERATURY I AKTUALNY STAN WIEDZY

Melania Olender¹, Wojciech Jaworski²,
Maja Kruplewicz², Barbara Sławińska²

1. Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

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

Abstrakt: Ciało tłuszczowe policzka (BFP) jest strukturą zlokalizowaną pomiędzy mięśniami i powięzią twarzy. Jego usunięcie może podkreślić kości policzkowe oraz tzw. „trójkąt piękna”. Celem niniejszego przeglądu literatury jest przedstawienie najnowszych danych dotyczących zabiegu usunięcia BFP, czyli bichektomii. Pozwoli to odpowiedzieć na następujące pytania: Jakie są wskazania, odsetek powikłań, techniki operacyjne i efekty zabiegu? Wstępne przeszukanie baz Pubmed, Scopus, Cochrane oraz wyszukiwarki Google Scholar pozwoliło zidentyfikować 153 artykuły. W ostatecznej wersji pracy wykorzystano dwadzieścia z nich. Żadne z włączonych badań nie było badaniami klinicznymi.

Słowa kluczowe: ciało tłuszczowe policzka, bichektomia, operacja twarzy, liposukcja policzków

Abstract: Buccal fat pad (BFP) is a singular structure between the facial muscles. Its removal may enhance the zygomatic prominences resulting in an inverted triangle of beauty. The aim of this study was to perform a review of literature about BFP removal for facial aesthetic improvement. In order to answer the following research question: What are the indications, complication types and rates, surgical techniques and outcomes of the technique? The initial search in Pubmed, Scopus, and Cochrane databases recognized 220 articles. The final review included twenty of them. None of the included studies were clinical trials.

Keywords: buccal fat pad, bichectomy, facial surgery, buccal lipectomy

1. Wprowadzenie

Usunięcie ciała tłuszczowego policzka, czyli *buccal fat pad removal* jest jedną z najpopularniejszych operacji estetycznych wykonywanych w obrębie ludzkiej twarzy w Stanach Zjednoczonych. Pomimo, jej powszechności za granicą, w Polsce jest zabiegiem, który dopiero zyskuje popularność. W oficjalnych danych ISAPS (The International Aesthetic Plastic Surgery) nie pojawia się nawet liczba wykonywanych bichektomii, chociaż jest to prawdopodobnie, największy zbiór danych dotyczących zabiegów estetycznych. Sugeruje to, iż bichektomia jest niedostatecznie udokumentowanym zabiegiem. Należy mieć na uwadze, że bezpieczeństwo tego zabiegu oraz jego rzeczywista efektywność wciąż pozostają tematem dyskusji wśród ekspertów z dziedziny. Dane na ten temat nie są liczne i często nie zostały zebrane w poprawny metodologicznie sposób. Głównym celem niniejszego rozdziału jest usystematyzowanie najnowszych dostępnych danych dotyczących bichektomii, tak by scharakteryzować tę procedurę w świetle najnowszych badań naukowych i wiedzy medycznej. Procedura to ma około 30 lat ^[1], jednak wciąż opracowywane są nowe techniki jej przeprowadzania. Lekarze wciąż próbują określić, jakie są jej długofalowe efekty dla pacjenta i czy przeprowadzenie zabiegu w młodości nie będzie rzutowało na proces starzenia się twarzy. Najpowszechniejszym argumentem przeciwko bichektomii jest przypuszczenie, iż jej wykonanie osłabi rusztowanie jakie tkanka tłuszczowa i powięzi stanowią dla mięśni twarzy, co miałyby przyspieszać ich wiotczenie, a w konsekwencji starzenie się. Z drugiej strony, bichektomię przeprowadza się, aby pozyskać źródło tkanki tłuszczowej, która może zostać wykorzystana nie tylko w celach estetycznych, ale również rekonstrukcyjnych. Według danych ISAPS liczba zabiegów wszczepiania autologicznych graftów tłuszczowych w 2022 roku wynosiła 589,494 ^[2]. Brak dokładnych danych liczbowych dotyczących bichektomii jako samodzielnego zabiegu jest dość zaskakujący i wskazuje na słabą popularność tego zabiegu. Prawdopodobnie ma to związek z faktem, iż wcześniej resekcja ciała tłuszczowego policzka służyła głównie do celów użytkowych, jednak dzięki nowym trendom popularyzowanym dzięki social mediom wzrasta zapotrzebowanie na tę procedurę wykonywaną w celach estetycznych. Lekko zapadnięte policzki i wyraźne kości policzkowe są bowiem pożądane w obecnych kanonach piękna. Niewielka ilość pracy i danych poświęconych bichektomii zachęca niewątpliwie do zgłębiania tego tematu.

TOTAL SURGICAL PROCEDURES	2021	2020	2017	Percent Change 2021 vs. 2020	Percent Change 2021 vs. 2017
Eyelid Surgery	1,446,890	1,225,540	1,346,886	18.1%	7.4%
Rhinoplasty	995,149	852,554	877,254	16.7%	13.4%
Lip Enhancement/Perioral Procedure	717,596	N/A	N/A	N/A	N/A
Fat Grafting - Face	589,494	515,819	602,760	14.3%	-2.2%
Facelift	477,705	419,046	465,296	14.0%	2.7%
Neck Lift	290,844	251,308	263,219	15.7%	10.5%
Brow Lift	290,107	288,306	249,343	0.6%	16.3%
Ear Surgery	272,493	254,931	287,070	6.9%	-5.1%
Facial Bone Contouring	131,656	106,173	98,003	24.0%	34.3%
TOTAL FACE & HEAD PROCEDURES	5,211,933	3,913,679	4,189,830	14.8%	7.3%

Rycina 1. W tabeli przedstawiono dane z ankiety przeprowadzanej przez ISAPS w 2022
 Źródło: <https://www.isaps.org/discover/about-isaps/global-statistics/reports-and-press-releases/global-survey-2021-full-report-and-press-releases/>, dostęp: 23.05.2023^[2].

2. Ciało tłuszczowe policzka w ujęciu anatomicznym

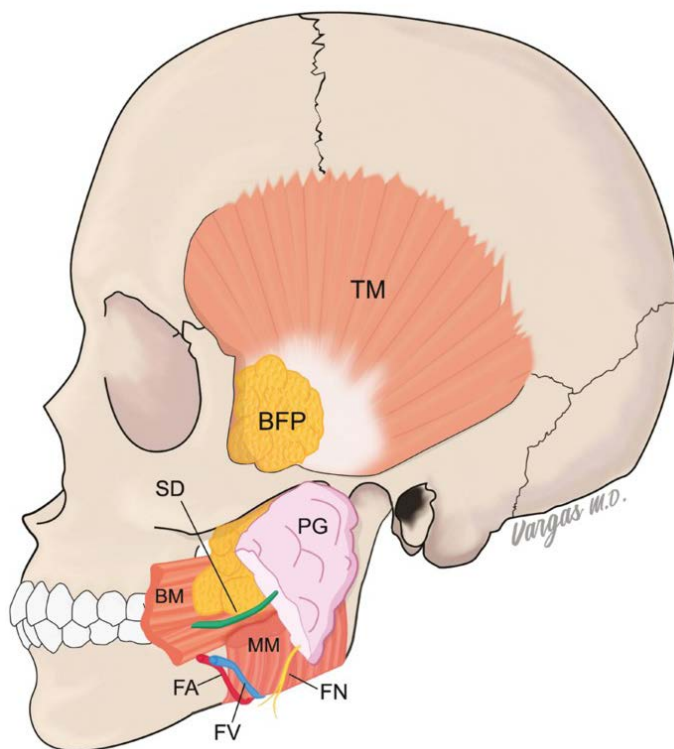
Ciało tłuszczowe policzka, zwane również poduszką albo podkładką tłuszczową Bichata -dalej określane skrótem BFP- (ang. buccal fat pad) jest niewielką, ale istotną strukturą anatomiczną. Heister opisał ją jako pierwszy w 1732 roku, jednak jej nazwa pochodzi od nazwiska francuskiego anatoma Marie François Xavier Bichata^[3]. Poprawnie zidentyfikował i opisał ją w 1802 roku jako masę tkanki tłuszczowej ograniczonej włóknistą torebką, zlokalizowaną obustronnie w okolicy szczękowo-twarzowej^[4]. Ciało tłuszczowemu policzka poświęcono wiele badań anatomicznych, opisanych przez wielu autorów, na przykład Gaughrana^[5] w 1957 roku lub Dubina^[6] w 1989 roku. Jeden z nowszych opisów został opracował Zhang^[7] w 2001 roku. Na ich podstawie stwierdzono, że ciało tłuszczowe policzka składa się z trzech oddzielnych płatów: przedniego (anterior lobe), przyśrodkowego (intermediate) oraz tylnego (posterior). Z płata tylnego wyodrębniono dodatkowo cztery struktury, nazywane w literaturze anglojęzycznej przedłużeniami (extensions). Wyróżnia się przedłużenie skroniowe, skrzydłowe, skrzydłowo-podniebienne oraz policzkowe^[6,7]. Przedni płat BFP ma trójkątny kształt. Leży za kością jarzmową i ogranicza się do przestrzeni policzkowej. Jego przedni szczyt rozciąga się do przedniej granicy mięśnia policzkowego, gdzie styka się z mięśniem okrężnym oka. Szczyt górny zmierza do dolnej granicy mięśnia okrężnego oka, po czym wchodzi do otworu podoczodołowego, otaczając naczynia podoczodołowe. Płat przedni jest ograniczony od przodu tętnicą twarzową. Mieszczą się tam też gałęzie policzkowe nerwu twarzowego. Przez płat przedni BFP przebiega przewód przyuszny i żyła twarzowa. Łączy się z płatami przyśrodkowym i tylnym poprzez tkankę łączną. Płat przyśrodkowy leży bocznie w stosunku do środkowej części szczęki. U dorosłych rozdziela

płat przedni od tylnego. Płat tylny jest najbardziej obfity ze wszystkich. Leży w przestrzeni żwaczowej i rozgałęzia się we wspomniane przedłużenia. Przedłużenie policzkowe jest elementem poddawany resekcji podczas bichektomii, gdyż to ono odpowiada za nadawanie policzkowi pełni oraz podtrzymywanie jego kształtu [7,8]. Dogłębne zrozumienie granic i zawartości BFP pozwala operatorowi bezpiecznie manipulować jej strukturą w zabiegach estetycznych i rekonstrukcyjnych. Anatomicznie dolny obszar twarzy składa się z czterech elementów: BFP, mięśnia żwacza, kości żuchwy i tłuszczu podskórnego [9,10]. Tym samym BFP odgrywa ważną rolę w estetyce twarzy, a jego usuwanie jest prezentowane jako technika poprawy wyglądu środkowej i jednej trzeciej dolnej części twarzy poprzez wypuklenie kształtu kości jarzmowych i podkreślenie naturalnych konturów twarzy [11]. BFP nie tylko bierze udział w kształtowaniu owalu twarzy, ale również umożliwia przesuwanie się mięśni twarzy względem siebie. Odgrywa ważną rolę w funkcjonowaniu narządu żucia, zwłaszcza u niemowląt. BFP zmniejsza się, gdy otaczające struktury twarzy rozwijają się wraz ze wzrostem niemowlęcia. U dorosłych BFP przypomina wyglądem i funkcją tłuszcz oczodołowy [11].

2.1. Rola BFP w kształtowaniu estetyki twarzy

Wpływ BFP na estetyczne aspekty twarzy oraz jego rola w procesie starzenia pozostają dalej przedmiotem licznych badań. Wielu lekarzy medycyny estetycznej zadaje sobie pytanie jak zmienia się struktura i wymiary BFP na przestrzeni lat. Znając na nie odpowiedź, przewidywanie długofalowych skutków bichektomii byłoby ułatwione. Podkładka tłuszczowa Bichata wykazuje średnią zmienność objętościową wynoszącą od 7,8 do 11,2 ml dla mężczyzn i od 7,2 do 10,8 ml dla kobiet. Średnia grubość wynosi 6 mm. Według Davisa, ciało tłuszczowe policzka rozrasta się znacznie w wieku od 10 do 20 lat, zwiększając się z 4000 do 8000 mm³, a następnie maleje w ciągu najbliższych 30 lat do średniej objętości 7000 mm³ [8]. W badaniach dokonano pomiarów ilościowych tłuszczu zlokalizowanego w głębokiej przestrzeni policzkowej przy użyciu tomografii komputerowej. Zebrane dane pochodziły z badań prowadzonych na 12 kadawerach. Wyróżniono spośród nich dwa różne przedziały wiekowe w chwili śmierci: 54-75 oraz 75-104 lata. Porównanie rozmiarów tłuszczu policzkowego u obu grup sugerowało, iż masa tkanki tłuszczowej tej okolicy maleje wraz z wiekiem. Do podobnych wniosków doszedł Rohrich i wsp. [13], który zmiany starzeniowe w obrębie środkowej części twarzy wytłumaczył zmniejszeniem się objętości tkanki tłuszczowej

w przedziale głębokim policzka. Według niego prowadzi to do pseudoptozy, czyli opadania mięśni okolic powieki i oka, gdyż wraz z wiekiem będą traciły one podparcie w postaci tkanek miękkich, w tym tkanki tłuszczowej. Wspomniani autorzy prezentują konwencjonalne podejście do starzenia się środkowej części twarzy, związanego z utratą objętości tłuszczu śródtwarzowego. Najnowsze badania kwestionują jednak ten model. Jak podaje Tower^[14], nie ma wyraźnych dowodów na związaną z wiekiem utratę objętości tkanki tłuszczowej przedziału głębokiego. Dowodzi wręcz, że u niektórych dochodzi do jej przerostu, wywołanego rzekomą przepukliną (*pseudohernation*). Badania te rzucają nowe światło nie tylko na cechy ciała tłuszczowego policzka, lecz również na wszystkie zabiegi estetyczne przeprowadzane w tym regionie twarzy, do których należy z pewnością bichektomia.



Rycina 2. Schemat przedstawiający ciało tłuszczowe policzka i jego położenie względem ważnych struktur anatomicznych. TM, temporalis muscle; MM, masseter muscle; BM, buccinator muscle; PG, parotid gland; BFP, buccal fat pad; SD, Stenson's duct; FA, facial artery; FV, facial vein; FN, facial nerve; źródło: https://academic.oup.com/view-large/figure/394967570/ASJ_39_10_1037_f1.jpeg dostęp: 23.05.2023^[12]

3. Wskazania do zabiegu i jego cele

Wybór kandydatów do usunięcia BFP zależy od wymagań pacjenta, subiektywnej oceny chirurgów i obiektywnych czynników klinicznych. Istnieje kilka wskazań klinicznych do przeprowadzenia tego zabiegu. BFP może stanowić źródło bardzo użytecznej w chirurgii rekonstrukcyjnej tkanki tłuszczowej [10]. Można z niego wykonywać przeszczepy (grafty) oraz wykorzystywać go do zamykania zębopochodnych przetok oroantralnych. Zapobiega to powstaniu zbędnej komunikacji między zatoką szczękową a jamą ustną, która może wystąpić podczas ekstrakcji zębów przedtrzonowych, trzonowych oraz wtórnie do infekcji zębów, radioterapii, zapalenia kości i szpiku lub urazu [13]. Ostatnio jednak główne zainteresowanie poduszką tłuszczową wynika z estetycznych profitów, jakie niesie ze sobą zabieg jej usunięcia. Można dzięki temu istotnie wpłynąć na kontury twarzy pacjenta [14,15] do zabiegu posiada wyraźne kości jarzmowe, które są zamaskowane przez zbyt pełne policzki. Wywołuje to wrażenie otłuszczonej twarzy i nadwagi, nawet jeśli pacjent ma prawidłową masę ciała. Bichektomię jako pierwszy opisał Epstein [1], który zauważył, że u pacjentów z „pulchnymi” policzkami tradycyjny lifting polegający na usunięciu nadmiaru skóry nie da zadowalających rezultatów [11].

Odpowiedni dobór pacjenta może ułatwić lekarzowi przeprowadzenie badania USG. Może ono nie okazać się wystarczające w zdecydowaniu, czy usunięcie BFP jest wskazane u danego pacjenta, ale dostarcza informacji o objętości i lokalizacji ciała tłuszczowego, a także pozwala ustalić etiologię pełności środkowej części twarzy. Pacjenci, którzy wykazują cechy opisane przez Epsteina mogą być rozważani jako potencjalni kandydaci do tej procedury, jednak taki wygląd nie może automatycznie klasyfikować ich do usunięcia BFP. Istnieje bowiem wiele czynników, które mogą być odpowiedzialne za nadmiernie wypukłe policzki, co może dawać złudne wrażenie, że poduszka tłuszczowa pacjenta jest zbyt duża. Zróżnicowana diagnoza powinna obejmować łagodne zmiany, takie jak tłuszczaki, naczyniaki, zapalną hiperplazję, ropnie oraz nowotwory ślinianek. Innym klinicznie istotnym objawem może być rzekoma przepuklina w tym regionie, która również daje wrażenie przerostu policzka. Najczęściej wywołuje ją przesunięcie się tylnej części podkładki tłuszczowej na zewnątrz i w konsekwencji jej patologiczne, zbyt powierzchowne umiejscowienie. Objawia się ono twardym zgrubieniem w miejscu wystąpienia przepukliny rzekomej. Najczęstszymi przyczynami tego schorzenia są przebyte w przeszłości zabiegi takie jak liposukcje, liftingi, leczenie kortykosteroidami bądź idiopatyczne predyspozycje, skutkujące wrodzoną słabością

powięzi przyusznico-żwaczowej^[9]. Dopiero po dokładnym określeniu etiologii przerostu okolicy policzkowej lekarz może zdecydować o dalszych losach pacjenta. Narzędzia diagnostyczne, takie jak rezonans magnetyczny (MRI) albo ultrasonograf, mogą ponadto wyeliminować lub zmniejszyć ryzyko przedoperacyjnego zawyżenia rozmiarów BFP. Usunięcie nadmiernej ilości podkładki tłuszczowej jest bowiem najpowszechniej popełnianym błędem podczas tej procedury i tym samym najczęstszą przyczyną powikłań^[15, 16]. Po wykluczeniu powyższych czynników, które mogą wpływać na zewnętrzny wygląd pacjenta i mylnie sugerować potrzebę przeprowadzenia procedury usunięcia BFP, należy wziąć pod uwagę również inne parametry. Jak podaje Jackson^[18], do najważniejszych należą: nadmierna grubość skórnych fałdów policzkowych, zbytnie otłuszczenie środkowego regionu twarzy, jajowaty bądź trójkątny kształt twarzy oraz wysoka wartość objętości BFP. Z drugiej strony, chirurg plastyczny podejmując decyzję o zakwalifikowaniu pacjenta do zabiegu, nie może opierać jej na odizolowanych od siebie czynnikach, lecz musi stosować podejście holistyczne. Pacjenci posiadający kombinację co najmniej trzech z wymienionych kryteriów (powyżej wartości progowej) mogą być uważani za najlepszych kandydatów do zabiegu.

4. Techniki operacyjne

Pod kątem estetyki twarzy, aby uzyskać dostęp i usunąć poduszkę tłuszczową, najbezpieczniejszą metodą jest dostęp wewnątrzustny^[8,17]. Istnieje również technika dostępu od zewnętrznej strony policzka, jednak odradza się ją z uwagi na większe prawdopodobieństwo uszkodzenia sąsiednich struktur, na przykład przewodu ślinianki przyusznej bądź nerwu twarzowego^[11].

Niezależnie, czy zabieg przeprowadza się w znieczuleniu miejscowym, czy też ogólnym, kluczową strukturą do zidentyfikowania przed nacięciem jest przewód Stensona, a bardziej precyzyjnie, jego otwarcie ślinianki do jamy ustnej. Miejsce to określa się również jako brodawkę ślinianki przyusznej. Zlokalizowana jest ona na poziomie drugiego zęba trzonowego szczękowego. Nacięcie może być wykonane powyżej przewodu w przedsionku szczękowym lub poniżej przewodu. Takie podejście umożliwia dostęp do tylnego płata podkładki tłuszczowej. Mimo iż możliwe są dwa podejścia, aby uzyskać dostęp do BFP, zalecane jest wykonanie nacięcia poniżej przewodu Stensona^[8].

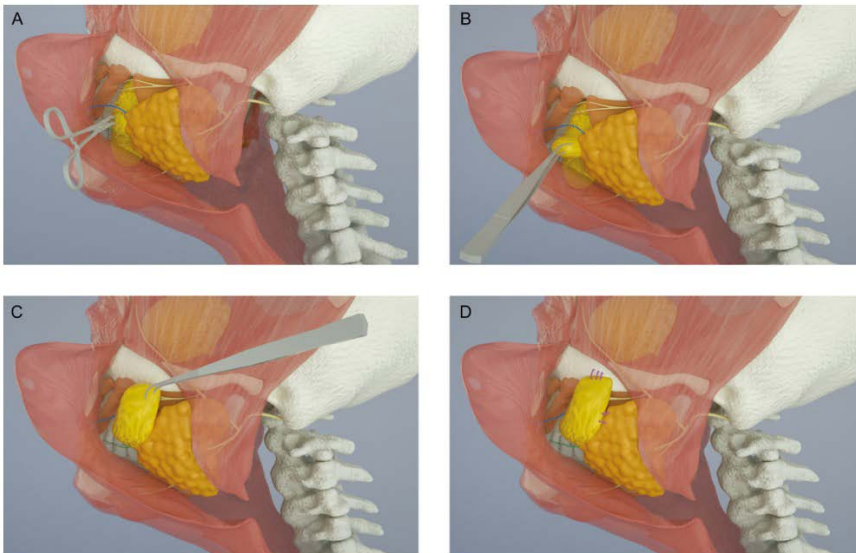
Istnieje wiele wariacji dotyczących klasycznej techniki bichektomii. W istocie, każdy z autorów, będący jednocześnie operatorem, prezentuje nieco inne podejście. Weissler podaje^[19], że przed wykonaniem nacięcia należy

oczyścić jamę ustną za pomocą antyseptycznego płynu do płukania, zawierającego chlorheksydynę. Następnie, 1% lidokainy zmieszanej z 1:100,000 epinefryną wstrzykuje się do bruzdy dziąsłowo-policzkowej na poziomie drugiego zęba trzonowego. Następnie wykonuje się 1,5 centymetrowe nacięcie około 1 cm poniżej bańki przewodu ślinianki przyusznej. Później, za pomocą tępego narzędzia, rozwarstwa się błonę śluzową i mięsień policzkowy, jednocześnie rozsuwając delikatnie powięź, aż do momentu uwidocznienia podkładki tłuszczowej. BFP pociąga się do jamy ustnej poprzez delikatne wysuwanie go za pomocą narzędzia, którego końcówki zabezpieczono jałowym, bawełnianym gazikiem. Jednocześnie pomocne jest niezbyt silne wywieranie nacisku na policzek od strony zewnętrznej. Unikając zbyt agresywnego wyciągania fragmentu podkładki, chirurg nie dopuszcza do nadmiernej resekcji i urazu przewodu śliniankowego lub sąsiednich gałęzi nerwu twarzowego. Zbyt gwałtowne wykonywanie tej procedury prawdopodobnie spowoduje usunięcie za dużej ilości tkanki tłuszczowej, co może przyczynić się do nadmiernie zapadniętych policzków w stadium pooperacyjnym. Jak podaje Davis ^[8], resekcja powinna dotyczyć jedynie tego fragmentu BFP, który bierze udział w wyciągnięciu do jamy ustnej po dokonaniu nacięcia. Sugeruje to, iż najważniejsze dla operatora powinno być usunięcie jedynie nadmiaru, bez zbytecznego niszczenia struktury BFP. Typowa objętość wyciętego tłuszczu wynosi około 3-5 g na stronę, ale jest zależna od pacjenta i może się różnić z każdej strony twarzy w zależności od wyglądu przedoperacyjnego. Nacięcie zamyka się wchłanialnymi szwami chromowanymi 4-0, a pacjenci są utrzymywani na diecie złożonej z płynów przez około 3 dni. Jak podaje Valencia ^[20], przeprowadzając usunięcie BFP, należy rozważyć alternatywną metodę zabiegu, czyli resekcję wodną lub hydroresekcję. Polega ona na tym, że do uprzednio wykonanego otworu w śluzówce wprowadza się 15 ml roztworu zawierającego 0,9% roztwór soli, 1 mg epinefryny oraz 2% roztwór lidokainy. W ten sposób operator jest w stanie dokonać ekstrakcji BFP, nie używając do tego narzędzi ani siły. Autor tej techniki przedstawia ją jako bezpieczniejszą i bardziej komfortową dla pacjenta. Podaje przy tym, iż pacjentom poddanych hydroresekcji towarzyszyło mniejsze krwawienie i bolesność w porównaniu do grupy pacjentów poddanych tradycyjnej resekcji. Krwawienie śródoperacyjne dla tej techniki było mniejsze niż 5 ml krwi. Technika ta istotnie skraca czas zabiegu oraz zmniejsza liczbę manipulacji, które operator musi zastosować do wydobycia podkładki tłuszczowej. Powoduje ona również mniej rozległy obrzęk, dzięki czemu skraca się czas rekonwalescencji. Z tego względu jest to nowatorska technika, która jest dobrą alternatywą dla tradycyjnej bichektomii.

5. Komplikacje

Częstość powikłań po zabiegu usuwania BFP waha się od 0% do 10,34% wszystkich przypadków ^[11]. Chociaż większość zgłaszanych powikłań uważa się za drobne, to należy pamiętać, że mogą one być skutkiem nieumyślnego podrażnienia lub uszkodzenia gałęzi nerwu twarzowego, bądź przewodu Stensona. Na podstawie obserwacji 19 śródtwarzowych resekcji jakie wykonał Hwang ^[21], doszedł on do wniosku, że z powodu różnych wariacji anatomicznych istnieje 26.3% ryzyka, że dojdzie do uszkodzenia wyżej wymienionych struktur. Może to doprowadzić do wielu powikłań pooperacyjnych, począwszy czucia metalicznego posmaku w ustach, opadania kącika ust, niedomykalności powieki oraz mrowienia i/lub drętwienia twarzy, szczęki lub szyi. Obserwuje się zniekształcenie połowy twarzy, wygładzenie fałdu nosowowargowego oraz asymetrię warg. Z niedomykalnością powieki związane jest dodatkowo uszkodzenie rogówki oka. Należy wziąć pod uwagę, że wycięcie BFP może stać się późniejszą przeszkodą, jeżeli pacjent potrzebowałby zabiegu chirurgii rekonstrukcyjnej, takiej jak zamknięcie komunikacji oroantralnej w przyszłości. Jak już wspomniano, BFP jest bowiem niezbędnym zasobem w wielu operacjach rekonstrukcyjnych, a także zabiegach chirurgii ortognatycznej i twarzowo-szczękowej. Redukcja tkanki tłuszczowej policzków jest ogólnie uważana za bezpieczną i stosunkowo prostą procedurę. Powikłania związane z bichektomią są rzadkie, ale mają znaczenie kliniczne. Ma to bezpośredni związek z topograficznym położeniem poduszki tłuszczowej policzka. Bliskość wielu naczyń, nerwu twarzowego i przewodu ślinianki przyusznej sprawia, że usunięcie BFP może spowodować uszkodzenie tych ważnych struktur. Według Davisa ^[8] wskaźniki powikłań są wyższe niż podaje Traboulsi ^[11] i wynoszą od 8,45% do 18%. Powikłania mogą skutkować uszkodzeniem przewodu ślinianki przyusznej, krwakiem, szczękosciskiem, deficytami neuromotorycznymi i infekcją. Davis prezentuje dwa przypadki, w których wystąpiły powikłania po usunięciu poduszki tłuszczowej policzka. Pierwszy opis przypadku dotyczy pacjenta, który zgłosił się na SOR pięć dni po operacji z powodu asymetrii twarzy. Pacjent został początkowo przyjęty i leczony z powodu infekcji. Jednak pacjent ponownie zgłosił się z narastającym bólem i obrzękiem wymagającym dalszych badań. Stwierdzono nagromadzenie śliny w błonie śluzowej policzka w wyniku niedrożności przewodu Stensona spowodowane jatrogennym uszkodzeniem przewodu. Pacjent został przyjęty na dodatkowe siedem dni. W trakcie przyjęcia otrzymał leczenie zachowawcze oraz wielokrotne drenaże prawej błony śluzowej policzka. Pacjent odzyskał

prawidłowy drenaż śliny i został wypisany do domu. Drugi opis przypadku dotyczy pacjenta, który kilka godzin po usunięciu poduszczek tłuszczowych z policzka zgłosił się z silnym bólem twarzy i obrzękiem. U pacjenta stwierdzono również znaczne wybroczyny w okolicy podoczodołowej. Obraz kliniczny pacjenta wskazywał na czynne krwawienie z tętnicy klinowo-podniebiennej, a próby zlokalizowania i podwiązania naczynia zakończyły się niepowodzeniem. Chorego przetransportowano w trybie pilnym na salę operacyjną, gdzie zespół radiologii interwencyjnej wykonał embolizację angiograficzną. Ciężkie krwawienie spowodowane uszkodzeniem naczyń podczas usuwania poduszczek tłuszczowych z policzków jest rzadkim powikłaniem, które prawdopodobnie wynika albo z urazu traktacji naczynia, albo z głębokiego rozwarstwienia struktur jamy ustnej. Kolejne komplikacje podaje również Alcântara [22]. Wymienia szczękościsk, krwotoki- podobnie jak Davis [8] - oraz infekcje i powszechne uszkodzenia przewodu ślinianki przyusznej. Jako najpoważniejszą komplikację wymienia też paraliż twarzy, rzadko omawiany u innych autorów.



Rycina 3. Ilustracja przedstawiająca technikę operacyjną. Górną, policzkową gałąź nerwu twarzonego zaznaczono na niebiesko. Inną gałąź tego nerwu zaznaczono na zielono. (A) Cienka powięź pokrywająca poduszkę tłuszczową policzka jest oddzielana tęym narzędziem, np. zaciskami chirurgicznymi. (B) Poduszka tłuszczowa policzka jest delikatnie wydobywana ze swojej kapsuły. (C) Pozostałości otoczki BFP są rozdzielane tęym narzędziem. (D) Poduszka tłuszczowa jest gotowa do pełnego wydobycia [20]; Źródło: <https://academic.oup.com/asj/article/40/4/NP114/5485873?login=false>; dostęp: 23.05.2023

Rzadkim powikłaniem tej procedury może być także ropień oczodołowy, jak opisał to Turhal ^[23] na przykładzie jednej ze swoich pacjentek. Znajomość anatomii poduszeczki tłuszczowej policzka i związanych z nią struktur ma fundamentalne znaczenie dla łagodzenia powikłań związanych z jej redukcją. Ponieważ zabieg jest obciążony ryzykiem, świadoma zgoda pacjenta ma kluczowe znaczenie.

6. Podsumowanie i wnioski

Bichektomia jest szybkim i prostym technicznie zabiegiem estetyczno-funkcjonalnym, ale wiąże się z nieprzewidywalnym ryzykiem potencjalnie poważnych powikłań. Usuwanie poduszczek tłuszczowych z policzków nie jest głównym celem chirurgii estetycznej lecz raczej stosunkowo niewielką procedurą stosowaną w połączeniu z większymi zabiegami.

Usunięcie poduszczek tłuszczowych policzkowych niewątpliwie wyszczupla twarz i poprawia estetykę górnej części policzków, nie jest jednak zabiegiem przeznaczonym dla każdego pacjenta. Dobór pacjenta powinien się cechować skrupulatną oceną opisanych powyżej parametrów. Ponadto sama technika wykonywania tego zabiegu może zadecydować o satysfakcjonującym efekcie końcowym, jak również o jego niepowodzeniu i ewentualnym wystąpieniu powikłań. Pomijając funkcjonalne zastosowanie wyciętego BFP, jego czysto estetyczne zastosowanie budzi kontrowersje, chociaż nie jest to nowatorski zabieg. Tym co jest nowe w usuwaniu BFP jest sam cel zabiegu oraz dopasowane do niego techniki, mające służyć głównie zmaksymalizowaniu osiągniętych efektów estetycznych. Ten stosunkowo drobny zabieg, polegający praktycznie na zastosowaniu jednego cięcia, doczekał się licznych wariacji i udoskonaleń. Ich prekursorami są między innymi Sezgin, Metassaro oraz Tower ^[9,14,17]. O ile doskonalenie warsztatu jest chwalebna rzeczą, gdyż ma na celu zminimalizowanie skutków ubocznych u pacjenta, to należałoby zadać sobie pytanie jak na owe skutki wpłynęłaby większa uważność chirurgów podczas klasyfikowania pacjentów do zabiegu. Niestety, wiele osób poddaje się temu zabiegowi bardziej wskutek mody i pod wpływem obecnych kanonów piękna. Coraz częściej można zaobserwować, że nie chodzi wcale o podkreślenie naturalnego piękna pacjentki lub pacjenta, ale o dostosowanie się do panującej estetyki. Konieczne są zatem dalsze badania w kwestii bichektomii, aby można było określić optymalne techniki przeprowadzania zabiegu, a tym samym ujedlinić standardy przebiegu tej procedury. Kolejnym celem chirurgii estetycznej powinna być również możliwość jak najlepszego

dopasowania zakresu i technik bichektomii do konkretnego pacjenta. Takie spersonalizowane podejście prawdopodobnie zwiększyłyby satysfakcję pacjenta po zabiegu oraz zminimalizowało odsetek powikłań.

Referencje

- [1] Epstein L. I. (1980). Buccal lipectomy. *Annals of plastic surgery*, 5(2), 123–130.
- [2] https://isaps.org/media/vdpdanke/isaps-global-survey_2021.pdf [dostęp: 20.05.2023]
- [3] Bichat, X. (1901). *Anatomie générale appliquée à la physiologie et à la médecine*. G. Steinheil.
- [4] Shoja, M. M., Tubbs, R. S., Loukas, M., Shokouhi, G., & Ardan, M. R. (2008). Marie-François Xavier Bichat (1771-1802) and his contributions to the foundations of pathological anatomy and modern medicine. *Annals of anatomy = Anatomischer Anzeiger: official organ of the Anatomische Gesellschaft*, 190(5), 413–420. [dostęp: 20.05.2023].
- [5] Gaughran G. R. (1957). Fasciae of the masticator space. *The Anatomical record*, 129(4), 383–400. [dostęp: 20.05.2023].
- [6] Dubin, B., Jackson, I. T., Halim, A., Triplett, W. W., & Ferreira, M. (1989). Anatomy of the buccal fat pad and its clinical significance. *Plastic and reconstructive surgery*, 83(2), 257–264. [dostęp: 20.05.2023].
- [7] Zhang, H. M., Yan, Y. P., Qi, K. M., Wang, J. Q., & Liu, Z. F. (2002). Anatomical structure of the buccal fat pad and its clinical adaptations. *Plastic and reconstructive surgery*, 109(7), 2509–2520. [dostęp: 20.05.2023].
- [8] Davis, B., & Serra, M. (2022). Buccal Fat Pad Reduction. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. [dostęp: 20.05.2023].
- [9] Sezgin, B., Tatar, S., Boge, M., Ozmen, S., & Yavuzer, R. (2019). The Excision of the Buccal Fat Pad for Cheek Refinement: Volumetric Considerations. *Aesthetic surgery journal*, 39(6), 585–592. [dostęp: 20.05.2023].

- [10] Moura, L. B., Spin, J. R., Spin-Neto, R., & Pereira-Filho, V. A. (2018). Buccal fat pad removal to improve facial aesthetics: an established technique? *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 23(4), e478–e484. dostęp: 20.05.2023.
- [11] Traboulsi-Garet, B., Camps-Font, O., Traboulsi-Garet, M., & Gay-Escoda, C. (2021). Buccal fat pad excision for cheek refinement: A systematic review. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 26(4), e474–e481. dostęp:20.05.2023.
- [12] Bitik O. (2020). Sub-SMAS Transposition of the Buccal Fat Pad. *Aesthetic surgery journal*, 40(4), NP114–NP122.
- [13] Rohrich, R. J., & Pessa, J. E. (2007). The fat compartments of the face: anatomy and clinical implications for cosmetic surgery. *Plastic and reconstructive surgery*, 119(7), 2219–2227. dostęp: 20.05.2023.
- [14] Tower, J. I., Gordon, N. A., & Paskhover, B. (2020). Deep Cheek Fat Volumes and Midfacial Aging. *Aesthetic surgery journal*, 40(5), 467–475. dostęp: 20.05.2023.
- [15] Chaiet, S. R., & Williams, E. F., 3rd (2013). Understanding mid-facial rejuvenation in the 21st century. *Facial plastic surgery: FPS*, 29(1), 40–45. dostęp:20.05.2023.
- [16] Buckingham, E. D., Glasgold, R., Kontis, T., Smith, S. P., Jr, Dolev, Y., Fitzgerald, R., Lam, S. M., Williams, E. F., & Pollei, T. R. (2015). Volume rejuvenation of the facial upper third. *Facial plastic surgery: FPS*, 31(1), 43–54. dostęp:20.05.2023.
- [17] Matarasso A. (2019). Commentary on: The Excision of the Buccal Fat Pad for Cheek Refinement: Volumetric Considerations. *Aesthetic surgery journal*, 39(6), 593–594. dostęp:20.05.2023.
- [18] Jackson I. T. (1999). Anatomy of the buccal fat pad and its clinical significance. *Plastic and reconstructive surgery*, 103(7), 2059–2063. dostęp: 20.05.2023.
- [19] Weissler, J. M., Mohamed, O., Gryskiewicz, J. M., & Chopra, K. (2022). An Algorithmic Approach to Managing Parotid Duct Injury Following Buccal Fat Pad Removal. *Aesthetic surgery journal. Open forum*, 4, ojac032. dostęp: 20.05.2023.

- [20] Valencia, L. C., Pérez, G. F., Kaplan, J., & Fernández-Riera, R. (2019). Buccal Fat Pad Excision: Hydrodissection Technique. *Aesthetic surgery journal*, 39(10), 1037–1045. dostęp: 20.05.2023.
- [21] Hwang, K., Cho, H. J., Battuvshin, D., Chung, I. H., & Hwang, S. H. (2005). Interrelated buccal fat pad with facial buccal branches and parotid duct. *The Journal of craniofacial surgery*, 16(4), 658–660. dostęp: 20.05.2023.
- [22] Alcântara, M. T., Ribeiro, N. R., & Abreu, D. F. (2021). Complications associated with bichectomy surgery: a literature review. *Minerva dental and oral science*, 70(4), 155–dostęp: 20.05.2023.
- [23] Turhal, G., Topal, P. Ö. A., Tanrıverdi O, H., & Göde, S. (2023). Orbital abscess a rare complication after bichectomy surgery. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 280(7), 3479–3484. dostęp: 20.05.2023.

WYSTĘPOWANIE ZABURZEŃ DEPRESYJ- NYCH I LĘKOWYCH W ASPEKCIE CHORÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO. WY- BRANE ZAGADNIENIA

Anna Krakowczyk¹, Eliza Barczyk², Joanna Bączyk², Wojciech Dobczyński², Katarzyna Grudnik², Dariusz Kucias²

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

Abstrakt: Zarówno depresja jak i lęk mogą wywoływać niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe i prowadzić do rozwoju chorób serca, a występujące problemy kardiologiczne często stanowią powód zaburzeń na tle depresyjnym. Mając na względzie wpływ zaburzeń psychicznych i chorób układu sercowo-naczyniowego na śmiertelność i jakość życia pacjentów, badanie możliwych związków między nimi wydaje się istotne i konieczne. Prozapalna odpowiedź płytek indukowana stresem psychicznym pomaga wyjaśnić związek między stresem a chorobami somatycznymi, zwłaszcza sercowo-naczyniowymi. Istotną kwestią jest wpływ dolegliwości psychicznych na koagulację płytek krwi. Badania wykazały, że w czasie niedokrwienia mięśnia sercowego, przy niestabilnej dławicy piersiowej stężenie serotoniny zgromadzonej w płytkach krwi gwałtownie wzrasta, następuje agregacja płytek przy udziale 5HT-2 i uwolnienie serotoniny. Zaburzenia lękowe w tym zespół stresu pourazowego czy zespół lęku napadowego są związane ze zmianami aktywności płytek krwi. Rozpoznanie chorób psychicznych pozwoli zidentyfikować pacjentów bardziej narażonych na choroby układu sercowo-naczyniowego co umożliwi poprawę zdrowia psychicznego i kardiologicznego w populacji. Nie bez znaczenia pozostają cechy osobowości, które wpływają na skłonność do doświadczania stanów emocjonalnych po incydentach sercowo-naczyniowych.

Słowa kluczowe: depresja, lęk, choroby układu sercowo-naczyniowego

Abstract: Both depression and anxiety can cause adverse cardiovascular events and lead to the progression of heart disease and existing cardiac problems often caused depressive disorders. Taking into consideration the impact of mental disorders and cardiovascular diseases on mortality and quality of patients' life, the study of possible relationships between them seems to be important and necessary. The pro-inflammatory platelet response induced by mental

stress helps to explain the relationship between stress and somatic diseases, especially cardiovascular diseases. The influence of mental disorders on platelet coagulation is an important issue. Studies have shown that during myocardial ischemia, with unstable angina pectoris, the concentration of serotonin accumulated in platelets increases rapidly, followed by aggregation of platelets with the participation of 5HT-2 and the release of serotonin. Anxiety disorders, including post-traumatic stress disorder and panic are associated with changes in platelet activity. Diagnosis of mental illness will identify patients at higher risk of cardiovascular disease. It can improve mental and cardiac health of the population. Personality traits that affect the tendency to experience emotional states after cardiovascular incidents are not without significance.

Keywords: depression, anxiety, cardiovascular diseases

1. Wstęp

Według Światowej Organizacji Zdrowia WHO choroby sercowo-naczyniowe (CVD, ang. Cardiovascular disease) w tym choroba niedokrwieniona serca (CHD, ang. Coronary heart disease) są główną przyczyną zgonów na całym świecie, ponieważ stanowią aż 32% wszystkich zgonów światowej populacji ^[1]. Ludzi cierpiących na choroby psychiczne jest blisko 970 mln, czyli jedna na osiem osób cierpi na zaburzenia zdrowia psychicznego ^[2]. Istniejący związek pomiędzy chorobami serca a chorobami psychicznymi, którego korelacja jest dwukierunkowa wykazuje, że zdiagnozowanie niewydolności serca powoduje stres, a to w konsekwencji może zwiększyć ryzyko wystąpienia u pacjenta poważnego zaburzenia depresyjnego lub odwrotnie, zaburzenia depresyjne skutkują z reguły zaburzeniami snu, obniżonym poziomem aktywności fizycznej, mogą one wywierać paraliżujący wpływ na codzienne życie człowieka co związane jest ze zwiększonym prawdopodobieństwem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych ^[3].

2. Zaburzenia psychiczne u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego

Wyniki publikowanych badań mające na celu udowodnienie, że ryzyko chorób psychicznych i sercowo-naczyniowych pojawia się jednocześnie nie dostarczyły jednoznacznej odpowiedzi. W badaniach skoncentrowano się na związku między chorobami sercowo-naczyniowymi a depresją lub innymi zaburzeniami lękowymi, niewiele jest badań skupionych na schorzeniach psychicznych takich jak psychoza czy afektywna choroba dwubiegunowa ^[4]. Dalsze badania prowadzone na wybranej grupie pacjentów nie pozwoliły ustalić czy zaburzenia psychiczne czy choroby sercowo-naczyniowe pojawiły się jako

pierwsze u osób z oboma schorzeniami ^[5]. Nie uwzględniono również czynników genetycznych i środowiskowych we wczesnym dzieciństwie. Dopiero Shen i współpracownicy w 2022 roku ^[6] zaprezentowali wyniki swoich badań, uwzględniając porównanie ryzyka rozwoju zaburzeń psychicznych zarówno u pacjentów jak i ich rodzeństwa opierając się na Szwedzkim Rejestrze Pacjentów. Zespół badaczy z siedzibą w Stanach Zjednoczonych, Chinach, Islandii i Szwecji zidentyfikował 0,9 miliona pacjentów, u których zdiagnozowano choroby sercowo-naczyniowe bez wcześniejszych zaburzeń psychicznych. Obserwowano pacjentów przez cały okres badania, aż do momentu zdiagnozowania zaburzeń psychicznych. W projekcie badawczym porównano rodziny, u których rodzeństwo uczestników badań w momencie diagnozy nie miało problemów z układem sercowo-naczyniowym i zdrowiem psychicznym. Taki sposób postępowania pozwolił na monitorowanie chorób sercowo-naczyniowych i ustalenie późniejszego ryzyka zaburzeń psychicznych w kontekście badań pacjentów spokrewnionych. Badania wykazały, że w porównaniu ze zdrowym rodzeństwem pacjenci byli 2,7 razy bardziej narażeni na rozwój zaburzeń psychicznych w ciągu roku od momentu otrzymania diagnozy choroby układu sercowo-naczyniowego. Podobne wyniki uzyskano, gdy uczestników badania porównano z grupą kontrolną, która nie była rodzeństwem. Wśród osób u których rozwinęły się zaburzenia psychiczne w ciągu pierwszego roku ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych wzrosło o 55% w porównaniu z pacjentami bez tych zaburzeń. Przeprowadzone badania wykazują negatywny wpływ chorób psychicznych na przebieg chorób sercowo-naczyniowych. W badaniach uwzględniono wiek, płeć, status społeczno-ekonomiczny, ale nie wzięto pod uwagę palenia papierosów i spożywania alkoholu, mimo, że są one związane z chorobami układu sercowo-naczyniowego i chorobami psychicznymi ^[7, 8]. Praca badawcza Shena i współpracowników wskazuje na istotne znaczenie gromadzenia danych w kontekście chorób sercowo-naczyniowych i monitorowanie objawów psychicznych podczas leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego. Badania Shena nie rozgraniczały chorób psychicznych, a więc nie zróżnicowano negatywnych stanów psychicznych powszechnie doświadczanych przez pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Dalsze prace badawcze prowadzono w kierunku zaburzeń lękowych związanych z początkiem i postępem chorób serca, które prowadzą w większości do niekorzystnych skutków sercowo-naczyniowych w tym do zgonów. Easton i współpracownicy wykazali, że około 32% pacjentów z niewydolnością serca (HF, ang. heart failure) doświadcza podwyższonego poziomu lęku, a 13% ma typowe zaburzenia lękowe ^[9]. Lęk występuje również

u około 20% pacjentów, którzy wymagają wszczęcia urządzenia wspomagającego pracę lewej komory serca^[10, 11], a 20% do 40 % pacjentów ma zaburzenia lękowe po inplantacji kardiowertera-defibrylatora^[12]. Badania prowadzone przez Celano i współpracowników wykazały, że związek między lękiem a stanem serca jest nieistotny, gdy lęk był mierzony w ciągu dwóch miesięcy po ostrym zawale serca^[13]. Lęk jest naturalnym stanem emocjonalnym, który towarzyszy człowiekowi, prowadzi do pobudzenia części współczulnej autonomicznego układu nerwowego. Przyspieszona akcja serca, podwyższone ciśnienie krwi, przyspieszenie oddechu, wzmożenie napięcia mięśni, jeżeli ten stan napięcia i niepokoju jest bardzo nasilony niż wymaga tego reakcja obronna organizmu lęk staje się zaburzeniem. U pacjentów z chorobami serca często występuje zespół lęku uogólnionego, którego przyczyny uwarunkowane są wieloczynnikowo jako wypadkowa współdziałania wpływów biologicznych, psychologicznych i społecznych. Występowanie zespołu lęku uogólnionego po zawale mięśnia sercowego wiąże się z dwukrotnym ryzykiem zgonu w ciągu kolejnych dziesięciu lat^[14], a w przypadku stabilnego zespołu wieńcowego istnieje dwukrotny wzrost ryzyka zaistnienia działań niepożądanych w ciągu najbliższych dwóch lat^[15]. W przypadku pomostowania aortalno-wieńcowego w badaniu kohortowym na grupie 158 pacjentów zespół lęku uogólnionego spowodował poważne niepożądane zdarzenia sercowe w ciągu kolejnych pięciu lat^[16]. U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca zespół lęku napaadowego powoduje dwukrotny wzrost ryzyka rozwoju choroby^[17], ale zmniejsza się ryzyko zgonu^[18]. Zespół stresu pourazowego jest natomiast powszechnie związany z chorobą niedokrwienną jak i niewydolnością serca, powoduje wzrost wskaźnika śmiertelności w ciągu kolejnych trzech lat^[19]. W badaniach z udziałem 281 par bliźniąt wykazano, że rozpoznanie zespołu stresu pourazowego wiązało się z dwukrotnym wzrostem ryzyka choroby niedokrwiennej serca w ciągu trzynastu lat^[20].

3. Mechanizmy wyjaśniające związek między zaburzeniami lękowymi a chorobami serca

Znane są mechanizmy za pomocą których można wyjaśnić związek między zaburzeniami lękowymi a chorobami serca, obejmują one mechanizmy fizjologiczne jak i czynniki behawioralne. Lęk jak i zaburzenia lękowe są związane ze zwiększonymi markerami stanu zapalnego. U osób z podwyższonym lękiem występuje wysoki poziom CRP, TNF-alfa, IL-6, homocysteiny i fibrynogenu^[21]. Podwyższone CRP pojawia się w zespole stresu

pourazowego, lęku napadowego i zespole lęku uogólnionego [22, 23], a zwiększony poziom TNF-alfa, IL-1 IL-6, interleukiny-1beta i interferonu-gamma [24, 25] może wystąpić w zespole stresu pourazowego. Szlaki zapalne odgrywają znaczącą rolę w rozwoju miażdżycy, chorobie niedokrwiennej serca, czy niewydolności serca. Marker stanu zapalnego takie jak CRP są związane ze zwiększoną śmiertelnością [26] u pacjentów w chorobie niedokrwiennej serca (CAD, ang. coronary artery disease), występują również złe rokowania w HF [27]. Wyraźnie zaobserwowano występowanie stanu zapalnego w zaburzeniach lękowych, które są związane z rozwojem chorób serca. U chorych z zaburzeniami depresyjnymi obserwuje się również podwyższony poziom cytokin zapalnych. Cytokiny IL-1 beta, IL-6, TNF-alfa wpływają na uwalnianie i metabolizm neuroprzekaźników takich jak dopamina, noradrenalina czy serotonina. Te neuroprzekaźniki biorą udział w komunikacji między układem współczulnym a sercowo-naczyniowym, odpowiadają za patogenezę depresji. Miller i współpracownicy wykazali, że poziom białka C-reaktywnego wzrasta w czasie występowania zaburzeń depresyjnych [28]. Lęk i zaburzenia lękowe są powiązane ze zmianami w śródbłonku naczyniowym, gdyż pacjenci z zespołem lęku uogólnionego i zespołem lęku napadowego oraz zaburzeniami obsesyjno-kompulsywnymi mają obniżony poziom krążących komórek progenitorowych śródbłonka, które zapobiegają postępującym zmianom w CHD [29]. Krążące progenitorowe komórki śródbłonka są niezbędne we krwi obwodowej, uczestniczą one w procesach naprawczych, gdyż po uwolnieniu ze szpiku kostnego kierują się do miejsc uszkodzonego śródbłonka [30]. Do wzrostu liczby krążących komórek śródbłonka we krwi dochodzi w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego takich jak ostry zespół wieńcowy, nadciśnienie płucne, anemia sierpowato krwinkowa oraz choroby naczyń obwodowych. Progenitory komórek śródbłonkowych mogą pochodzić nie tylko ze szpiku kostnego, ale również z krwi pępowinowej i z krwi obwodowej, mogą one wbudować się w ścianę uszkodzonego naczynia i podjąć zachowawcze funkcje śródbłonka. Wyizolowanie tych komórek może umożliwić ich wykorzystanie w terapiach wymagających naprawy naczyń krwionośnych zwłaszcza przy zawale mięśnia sercowego. U pacjentów z objawami zespołu stresu pourazowego występuje podwyższony poziom rozpuszczalnego czynnika tkankowego i czynnika von Willebranda. Czynn timerkankowy (TF, ang. tissue factor) w stanie zapalnym występuje w śródbłonku i monocytach, nie zawsze jednak jest wykrywany w komórkach naczyń czy leukocytach może być określony jako rozpuszczalny we krwi lub krążący we krwi, związany z makrocząsteczkami pochodzącymi z komórek śródbłonka, leukocytów, płytek krwi i złogów

miażdżycowych. TF odgrywa istotną rolę w patogenezie schorzeń sercowo-naczyniowych zwłaszcza w patogenezie miażdżycy tętnic w której bierze udział TF monocytów, makrofagów komórek otaczających martwiczy środek blaszki i komórek piankowych oraz komórek TF śródbłonna i mięśni gładkich. U pacjentów z miażdżycą tętnic widać wyraźny wzrost stężenia TF w blaszkach miażdżycowych tętnic wieńcowych w porównaniu z jego zawartością w osoczu krwi ^[31]. Czynniki von Willebranda jest glikoproteiną złożoną z multimerów o różnej wielkości, występującą w osoczu krwi, jest produkowany w megakariocytach oraz w komórkach śródbłonna. Wielocząsteczkowe multimery wspomagają adhezję płytek krwi w miejscu uszkodzenia naczynia krwionośnego ze względu na łączenie się z kolagenem i płytkami krwi. Wyniki publikowanych badań potwierdziły ^[32], że zaburzenia lękowe wiążą się z nieprawidłowościami w układzie serotoninowym. We krwi obwodowej serotonina występuje w trombocytach, które mogą ją gromadzić dzięki wykorzystaniu aktywnego transportu serotoniny i przechowywać razem z wapniem i trifosforanem adenozyliny w pęcherzykach wydzielniczych. Na płytkach krwi serotonina wiąże się z receptorami 5-hydroksytryptaminy-2 (5HT-2) i ma istotny wpływ na przyspieszone uwalnianie czynników zwiększających agregację płytek. Po uwolnieniu z płytek serotonina wywołuje efekty biologiczne poprzez interakcje z receptorami błonowymi. Skurcz naczyń spowodowany jest ekspozycją na serotoninę, gdy komórki śródbłonna uszkodzone przez miażdżycę nie reagują w prawidłowy sposób poprzez uwalnianie podtlenku azotu, naczynia nie są w stanie funkcjonalnie się rozszerzyć. Przewlekła ekspozycja na nadmiar serotoniny może powodować włóknienie i zwyrodnienie zastawek serca oraz przerost mięśnia sercowego ^[33]. Badania wykazały, że w czasie niedokrwienia mięśnia sercowego, przy niestabilnej dławicy piersiowej stężenie serotoniny zgromadzonej w płytkach krwi gwałtownie wzrasta następuje agregacja płytek przy udziale 5HT-2 i uwolnienie serotoniny. Pacjenci z lękiem i ostrym stresem mają większą agregację płytek ^[34]. Zaburzenia lękowe w tym zespół stresu pourazowego czy zespół lęku napadowego są związane ze zmianami aktywności płytek krwi. U pacjentów z zespołem lęku napadowego agregacja płytek krwi jest zwiększona ze względu na obniżony poziom podtlenku azotu i homocysteiny ^[35], natomiast pacjenci z zespołem stresu pourazowego mają zwiększoną reaktywność i agregację płytek krwi w związku z ekspozycją na difosforan adenozyliny i epinefrynę ^[36]. Podwyższona reaktywność płytek krwi wiąże się z podatnością na zakrzepicę u osób ze zdiagnozowaną depresją ^[37]. Zakrzepica wiąże się ze wzmożoną ekspresją czynników płytkowych, a stan pacjentów ulega poprawie z ustępowaniem objawów

depresyjnych. Ośrodek sercowo-naczyniowy jest odpowiedzialny za regulację pracy serca i naczyń krwionośnych poprzez mechanizm homeostatyczny. Homeostaza organizmu zależy od prawidłowego funkcjonowania mechanizmów regulujących w układzie sercowo-naczyniowym i oddechowym co związane jest z autonomicznym układem nerwowym. Ośrodek sercowo-naczyniowy kontroluje mięśnie gładkie i mięsień sercowy układu sercowo-naczyniowego poprzez połączenia autonomiczne. Kontrolą układu autonomicznego zajmują się ośrodki zlokalizowane w rdzeniu przedłużonym i moście oraz struktury układu limbicznego. Centralną strukturę autonomiczną stanowi podwzgórze, które koordynuje współczulne i przywspółczulne szlaki odprowadzające. Ośrodkowe struktury autonomicznego układu nerwowego ulegają wpływom czynników fizjologicznych takich jak wysiłek fizyczny, stres i czynników patologicznych, które dotyczą zmian w przebiegu schorzeń takich jak nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, cukrzyca. Dochodzi do zmiany relacji między współczulną i przywspółczulną częścią układu autonomicznego w przebiegu reakcji odruchowej. Widać to wyraźnie w efektorach układu sercowo-naczyniowego, w węźle zatokowym widoczny wpływ na rytm serca, w mięśniu sercowym wpływ na inotropizm, wpływ na kurczliwość i siłę skurczu przez zmianę ilości kationów wapnia w komórce lub wzrost wrażliwości receptorów na wapń, a w tętnicach wpływ na opór obwodowy^[38]. Zakłócenie autonomicznej homeostazy sercowo-naczyniowej związanej z utrzymaniem stabilności autonomicznej przy zmianach ciśnienia krwi u pacjentów daje złe rokowania i większe narażenie na ryzyko zgonu. Zaburzenie zmienności rytmu serca i wrażliwość na odruchy z baroreceptorów Buccelletti, Giraldi, La Rovere i inni powiązali z niekorzystnymi wynikami i wzrostem śmiertelności u pacjentów po zawale serca i niewydolności serca^[39]. Już Kawachi, Sparrow, i inni obniżoną zmienność rytmu serca powiązali z lękiem związanym z fobią i zespołem lęku uogólnionego oraz zespołem lęku napadowego i zespołem stresu pourazowego^[40]. Upośledzenie odruchów z baroreceptorów związane jest z niewydolnością serca, zawałem mięśnia sercowego, nadciśnieniem, udarem mózgu i chorobą wieńcową, ale występuje również przy depresji tylko ze zmniejszoną wrażliwością. Odruch z baroreceptorów odzwierciedla również funkcję układu współczulnego, przywspółczulnego i jego wpływ na kontrolę układu sercowo-naczyniowego. Według Pitzalis i współpracowników^[41] upośledzenie funkcji baroreceptorów występuje u pacjentów po zawale serca z nieleczoną bądź niewykrytą depresją. Chorzy z depresją często cierpią na przewlekłe zmęczenie psychiczne i fizyczne określane zespołem przewlekłego zmęczenia (CFS, ang. chronic fatigue syndrome). Szczególnie u osób

starszych CFS może wpływać na zmianę nastroju i zaburzać regulację układu sercowo-naczyniowego, a w konsekwencji przyczynia się do zawału serca i nagłej śmierci [42]. Depresja i CVD są związane z dysfunkcją autonomiczną co wiąże się z częstym występowaniem spoczynkowej tachykardii i nadciśnieniem tętniczym. Zmniejszenie zmienności rytmu serca, arytmie komorowe, dysfunkcja śródbłonna są często związane z zaburzeniami depresyjnymi.

4. Wykorzystanie sztucznej inteligencji face reader do oceny zależności między występowaniem lęku a niedokrwieniem mięśnia sercowego

W przypadku występowania depresji wraz z chorobą wieńcową częstość akcji serca jest zwiększona w porównaniu do pacjentów u których depresja nie wystąpiła a zaburzenia lękowe mają wpływ na zmniejszenie zmienności rytmu serca o wysokiej częstotliwości. Bakendam i inni przeanalizowali związek między lękiem a niedokrwieniem mięśnia sercowego biorąc pod uwagę jako kryterium wiek i płeć [43]. Lęk jako cecha, która oznacza indywidualną skłonność osoby do reagowania na zagrażające niebezpieczeństwo wiązał się z ciężkim niedokrwieniem mięśnia sercowego w scyntygrafii perfuzyjnej serca (SPECT serca) kobiet w wieku poniżej 65 roku życia. SPECT serca, które jest nieinwazyjną metodą obrazowania obciążeniowego wykazało u pacjentek z wysokim poziomem lęku jako cechy, cięższe niedokrwienie mięśnia sercowego w porównaniu z pacjentkami z niskim poziomem lęku. Lęk objawia się przewlekłym zmniejszeniem aktywności przywspółczulnej. Układ współczulny i przywspółczulny są w stanie równowagi i tylko w określonych sytuacjach jeden z nich zaczyna dominować nad drugim. Wycofanie się aktywności przywspółczulnej skutkuje przesterowaniem układu współczulnego. Obserwuje się znaczne zmniejszenie zmienności rytmu serca o wysokiej częstotliwości. Upośledzenie przywspółczulnej kontroli rytmu serca jest związane z nadmierną czujnością i zamartwianiem się czyli głównymi objawami zaburzeń lękowych. Widoczny wzrost częstości akcji serca u pacjentek skutkowało zwiększonym zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen, a lęk był związany z wyraźną reaktywnością hemodynamiczną na testy wysiłkowe i niedokrwienie mięśnia sercowego. Mając na względzie lęk jako stan występujący w złożonej reakcji emocjonalnej (według teorii Spielberga) na którą składa się subiektywne uczucie napięcia i zagrożenia oraz pobudzenie autonomicznego układu nerwowego, czyli przejściowe lękowe zachowanie, chwilowy nerwowy nastrój związany z obrazowaniem SPECT i tzw. zjawisko białego fartucha – test warunków skrajnych uznano, że nie wpłynął on na nasilenie niedokrwienia

mięśnia sercowego. Lęk jako stan w niniejszym badaniu oceniono za pomocą sztucznej inteligencji Face Reader ^[44]. Face Reader jest zautomatyzowanym systemem do rozpoznawania szeregu specyficznych właściwości obrazów twarzy, w tym sześciu podstawowych lub uniwersalnych wyrażań: radość, smutek, złość, zdziwienie, strach i zniesmaczenie. Face Reader odczytuje mimikę, aby wykryć w odpowiednim czasie oznaki lęku występujące przed stresem w czasie jego trwania i w fazie zdrowienia. Zwiększona reaktywność hemodynamiczna i różnice demograficzne (wiek, płeć) nie były związane z lękiem występującym w reakcji emocjonalnej w trakcie badania, natomiast wysoki lęk wynikający z indywidualnej skłonności danej osoby do przeżywania lęku i reagowania lękiem na niebezpieczne sytuacje był związany zarówno z reaktywnością hemodynamiczną jak i rozległym niedokrwieniem mięśnia sercowego.

5. Wpływ lęku na pogorszenie się rokowań u kobiet zagrożonych chorobami sercowo-naczyniowymi

Związek między lękiem a niedokrwieniem zaobserwowano tylko u młodszych kobiet, w przypadku starszych powyżej 65 roku życia następuje zmniejszenie reaktywności układu współczulnego na testy wysiłkowe, aktywność współczulna jest przeważnie podwyższona a wraz z wiekiem wrażliwość receptorów adrenergicznych na stymulację współczulną ulega zmniejszeniu. W odpowiedzi na stymulację adrenergiczną zmniejsza się fizjologiczny wzrost częstości akcji serca a w konsekwencji dochodzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych ^[45]. Mając na względzie zmniejszoną reaktywność współczulną u osób starszych, przewidywano, że lęk związany z ciężkim niedokrwieniem mięśnia sercowego wystąpi tylko u młodszych pacjentek. Zaobserwowano wyższą reaktywność hemodynamiczną na testy wysiłkowe i indukowane niedokrwienie mięśnia sercowego w badaniach Gebhard, Messerli inni ^[46, 47]. Souza, Hantsoo uważają, że steroidy jajnikowe kontrolują współczulny napęd serca, a ich hormonalne miesięczne wahania w istotny sposób wpływają na odczuwanie lęku ^[48, 49]. Natomiast Kang, Patel i inni wzięli pod uwagę znacznie mniejszą średnicę światła wieńcowego i masę mięśnia sercowego u kobiet. U kobiet zarówno w spoczynku jak i w stresie przepływ krwi na jednostkę masy mięśnia sercowego zwiększa się w porównaniu z mężczyznami, co skutkuje większymi naprężeniami ścinającymi, oddziałującymi na ścianę wieńcową. U pacjentek występuje wyraźniejsza dysfunkcja mikrokrążenia, erozja blaszki miażdżycowej, tworzenie się zakrzepów czy zatorów, jednak nie udowodniono, w jaki sposób jest to związane z lękiem. Badania prowadzone przez Bakendama ^[43]

i współpracowników wskazują na pogorszenie się rokowania u młodszych kobiet z chorobą wieńcową CAD i wykazują związek między lękiem a gorszym rokowaniem CAD wśród młodszych kobiet. Lęk objawia się przewlekłym wycofaniem aktywności przywspółczulnej, co skutkuje przesterowaniem układu współczulnego, a to z kolei prowadzi do nadmiernego niedokrwienia mięśnia sercowego z powodu zwiększonego zużycia tlenu. Może dojść do niestabilności elektrycznej i niewydolności serca. Lęk, a nawet sam niepokój potrafi wywołać niedokrwienie mięśnia sercowego poprzez stres, na który kobiety są bardziej podatne^[50]. Stany lękowe mogą również pogarszać przebieg choroby wieńcowej. Wysoki poziom lęku obserwuje się po przebytych zawałach serca, co skutkuje zwiększeniem ryzyka wystąpienia nawracającego niedokrwienia i ponownego zawału serca, a w konsekwencji do migotania komór i śmierci.

6. Wpływ cech osobowości na powstawanie i przebieg choroby niedokrwiennej serca

Doniesienia naukowe dotyczą powiązania cech osobowości i wpływu tych cech na powstawanie i przebieg choroby niedokrwiennej serca. Jeden na czterech pacjentów z CHD ma osobowość typu D, która charakteryzuje się dwoma wymiarami osobowości tzn. negatywną emocjonalnością i zahamowaniem społecznym^[51]. Negatywna emocjonalność, czyli przeżywanie negatywnych silnych emocji takich jak gniew, strach przewiduje zwiększoną śmiertelność i większą zachorowalność. Zahamowanie społeczne to świadome powstrzymanie się od wyrażania emocji i zachowań spowodowane niską samoocena, brakiem własnej akceptacji i obawą przed brakiem akceptacji ze strony otoczenia^[52]. Według Kuppera i współpracowników^[53] fizjologiczne skutki stresu mają negatywny wpływ na zdrowie podobnie jak zachowania antyzdrowotne. Depresja i gniew oraz nieprzeważenie mogą oddziaływać na zdrowie zarówno w sposób pośredni poprzez podejmowanie ryzykownych działań i codzienne przyzwyczajenia^[54] oraz nieprzeżeganie zaleceń lekarskich^[55, 56] oraz bezpośrednio poprzez doprowadzenie do zmian wegetatywno-somatycznych, w wyniku, czego może dojść do rozwoju choroby niedokrwiennej serca^[57]. Wyniki badań Howarda, Hughesa^[58] potwierdzają, że osobowość typu D, w sytuacji stresowej jest bardziej podatna na reagowanie depresją i lękiem. W chorobach układu sercowo-naczyniowego głównie u mężczyzn z osobowością typu D charakter odpowiedzi z układu sercowo-naczyniowego w stresie wskazuje na możliwy bezpośredni mechanizm psychosomatyczny. Pojawiające się u pacjentów uczucie wrogości poprzez aktywację neuroendokrynej osi

stresu, skutkuje wzrostem ciśnienia krwi i tętna wg Hughes, Kuppera [53, 58]. Natomiast występowanie sytuacji związanych ze stresem może skutkować utrzymywaniem się wysokiego poziomu glikokortykosteroidów i obniżeniem reaktywności układu immunologicznego [59]. Depresja nasila przebieg chorób serca. Badacze wskazują możliwe mechanizmy, które powodują wzrost ryzyka choroby niedokrwiennej serca, zalicza się do nich: aktywacja osi stresowej, działanie katecholamin, patologiczna nad reaktywność układu odpornościowego i uszkodzenie śródbłonna naczyniowego. Depresja w populacji pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego powstaje najprawdopodobniej w wyniku uszkodzenia naczyń w korze przedczołowej, okolicach podkorowych, hipokampie i jądrze migdałowatym [60]. Badacze z Turcji wykazali, że 38,2% osób po przebytych pierwszym zawałe serca to pacjenci z osobowością typu D. Zaobserwowali u nich również częściej występujące nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lękowe i depresyjne oraz występujące stresujące sytuacje życiowe [61]. Denollet i współpracownicy wykazali niekorzystny wpływ osobowości typu D na rokowania w CHD, a także nasilenie zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych oraz upośledzenie funkcji śródbłonna u mężczyzn z CHD niezależnie od zaburzeń depresyjnych [62]. Irlandzcy naukowcy uwzględnili w swoich badaniach rolę płci w kontekście osobowości typu D wskazując na niekorzystny wpływ stresu na układ sercowo-naczyniowy, wykazali szczególnie istotny związek między typem osobowości D a rozwojem CVD u mężczyzn [63]. Szwajcarscy naukowcy przeanalizowali wpływ osobowości typu D na produkcję anionów nadtlenkowych przez makrofagi u pacjentów z CHD [64]. Uwzględnili wpływ wieku na system odpornościowy i produkcję anionów nadtlenkowych odpowiedzialnych za uszkodzenie śródbłonna naczyń i wybrali pacjentów porównywalnych wiekowo oraz pacjentów z osobowością D i z innym typem osobowości różnym od typu D. Wykazali, że u pacjentów z CVD i osobowością typu D występuje zwiększona produkcja anionów nadtlenkowych. Według Zuccarella-Hackl, von Kanel i współpracowników [65] wytwarzanie anionów nadtlenkowych w istotny sposób wpływa na śmiertelność w przypadku pacjentów z CHD i typem osobowości D, jest to jeden z czynników, który posiada udowodniony wpływ na niekorzystny przebieg CVD i jest związany ze stresem i strukturą osobowości. Badacze Garcia-Retamero, Petrova i inni analizowali związek między osobowością typu D a poziomem biomarkerów sercowych u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym [66]. W badaniach oceniono wpływ osobowości typu D na złe rokowania u pacjentów z CVD, wzięto również pod uwagę choroby współistniejące cukrzyce, nadciśnienie, gorszy profil lipidowy oraz nałóg

palenia tytoniu. U pacjentów z osobowością stresową (typ D) zaobserwowano mniejsze zaangażowanie związane z aktywnością fizyczną, ponieważ pacjenci z typem D ćwiczą mniej i czują się mniej zmotywowani do ćwiczeń ^[67]. Badacze mieli również na względzie postęp w dziedzinie kardiologii w przypadku leczenia chorób serca, niestety mimo postępu jaki dokonał się w leczeniu, odsetek pacjentów kardiologicznych z typem osobowości D nie uległ zmniejszeniu. Badania wykazały, że osoby o tym typie osobowości niewiele korzystają z osiągnięć współczesnej medycyny. Udowodniono, że osobowość typu D jest związana z ciężkim przebiegiem ostrego zespołu wieńcowego u pacjentów z potwierdzoną chorobą wieńcową ^[68]. W badaniach Bautel, Wilting i inni ^[69] nie potwierdzili wpływu osobowości typu D na zwiększenie parametrów stresu oksydacyjnego, nie zaobserwowali również wzrostu wskaźników stanu zapalnego, które mogłyby mieć istotny wpływ na przebieg CVD

7. Związek pomiędzy zaburzeniami depresyjnymi a występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego

Według badaczy Vecovelli, Albier i innych zaburzenia depresyjne pojawiają się po wystąpieniu chorób układu sercowo-naczyniowego. W badaniach u pacjentów po przebytym zawale serca wykazano, że depresja pojawiła się po pięciu do dziesięciu dni po wyjściu ze szpitala. W zbliżonym czasokresie zaobserwowano podobną zależność u pacjentów po angiografii i cewnikowaniu naczyń wieńcowych, 17% pacjentów miało ciężkie objawy depresji, a kolejne 17% umiarkowane. Korzystając z badań obrazowych wykonanych u pacjentów geriatrycznych naukowcy postawili hipotezę, że „depresja rozwija się na skutek podkorowych uszkodzeń mózgu w jego strategicznych rejonach, co jest spowodowane miażdżycą naczyń mózgowych” ^[70]. Według badaczy depresja u pacjentów z problemami układu sercowo-naczyniowego powstaje najprawdopodobniej z powodu zmian wywołanych uszkodzeniami naczyń w korze przedczołowej, okolicach podkorowych, jądrze migdałowatym czy hipokampie ^[71]. Chorzy z objawami stresu, depresji i lęku mają gorsze rokowania na przyszłość jak również napotykają na wiele problemów związanych ze zmianą trybu życia i przestrzegania zaleceń lekarskich. Depresja zwiększa ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych ^[72]. Whooley, Jounge i inni udowodnili w badaniach kohortowych prowadzonych na grupie pacjentów ambulatoryjnych ze stabilną chorobą wieńcową związek między objawami depresji a niepożądanymi incydentami sercowo naczyniowymi takimi jak niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, udar, przemijający

atak niedokrwienny czy zgon. Częstość występowania zaburzeń depresyjnych w różnych stanach kardiologicznych jest istotnie wyższa niż częstości, których można się spodziewać w zdrowej populacji. Objawy depresji były związane z 31% wyższym odsetkiem incydentów sercowo-naczyniowych ^[72]. Związek między depresją a niepożądanymi stanami kardiologicznymi wyjaśniono między innymi czynnikami behawioralnymi przede wszystkim brakiem aktywności fizycznej. Badania Kapfhammera, Nuralieva i innych wykazały mechanizmy psychologiczne przez które depresja wywiera negatywny wpływ na układ sercowo naczyniowy jak również na zachorowalność i śmiertelność somatyczną w dalszym przebiegu chorób. Do tych mechanizmów psychobiologicznych, które wydają się być kluczowe zaliczono brak równowagi w odpowiedzi na stres ze strony układu hormonalnego, hiperregulacje autonomicznego układu nerwowego i zaburzenia immunologiczne, które prowadzą do zakłócenia normalnego działania białek ostrej fazy i uwalniania prozapalnych cytokin ^[72, 73]. Zaburzenia lękowe, które obejmują lęk uogólniony, lęk społeczny, zaburzenia paniczne i fobie podobnie jak zespół stresu pourazowego wydają się być powiązane ze schorzeniami kardiologicznymi w dość podobny sposób jak depresja i prawdopodobnie wywierają jeszcze bardziej negatywny wpływ na schorzenia układu sercowo-naczyniowego, prowadzą do krytycznych i śmiertelnych zdarzeń kardiologicznych ^[74]. Zarówno depresja jak i zaburzenia lękowe powinny być traktowane jako jeden z czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, które nie prowadzą do powstania chorób układu krwionośnego, ale towarzyszące im uzależnienia, niezdrowy tryb życia, złe odżywianie, brak aktywności fizycznej a nawet obojętność wobec swojego zdrowia i życia mogą stanowić istotną przyczynę dolegliwości ze strony układu sercowo-naczyniowego. Z badań prowadzonych dla populacji żeńskiej wynika, że zarówno depresja jak i zespół stresu pourazowego mają związek ze zwiększonym ryzykiem zapadalności na chorobę niedokrwienna serca CHD i śmiertelność ^[75]. W badaniach porównano związki w których przynajmniej jeden z partnerów miał PTSD, a pary doświadczały zwiększonej reaktywności układu sercowo-naczyniowego na ich wzajemne relacje ze związkami w których żaden z partnerów nie miał PTSD ^[76]. Depresja, stres i niepokój wynikające z różnic społecznych ^[77], niekorzystnych doświadczeń z dzieciństwa ^[78] czy dyskryminacja ^[79] mogą narażać niektóre populacje na zwiększoną reaktywność sercowo-naczyniową ^[80] i zapadalność na choroby serca ^[81]. Depresja, lęk i zespół stresu pourazowego mogą rozwinąć się po występujących ostrych incydentach sercowych z powodu bólu, lęku przed śmiercią oraz wynikać ze szczególnej podatności emocjonalnej związanej z tym zdarzeniem ^[82,83]. Pacjenci z zaburzeniami

zdrowia psychicznego przez dłuższy czas mogą odczuwać zwiększoną reaktywność serca związaną z podwyższonym poziomem kortyzolu, który powoduje wzmocnienie działania adrenaliny i noradrenaliny, wpływając na działanie układu sercowo-naczyniowego przez zwiększenie częstotliwości skurczów serca. Za wysoki poziom kortyzolu, poza nadczynnością nadnerczy, mogą właśnie odpowiadać sytuacje stresowe. W miarę upływu czasu dochodzi do gromadzenia się wapnia w tętnicach przy chorobach metabolicznych i schorzeniach serca ^[84].

8. Wnioski

Coraz częściej zwraca się uwagę na związek schorzeń psychicznych zwłaszcza depresji i zaburzeń lękowych z chorobami serca, te negatywne stany psychiczne są powszechnie doświadczane przez pacjentów. Najbardziej typowym przykładem jest lęk towarzyszący zawałowi mięśnia sercowego mimo, że jego nasilenie nie ma wyraźnego związku ze stopniem uszkodzenia tego narządu. U osób z zaburzeniami lękowymi obserwuje się zredukowaną zmienność rytmu serca (HRV), co odzwierciedla zmiany w zakresie układu autonomicznego serca i może wiązać się z występowaniem zaburzeń rytmu. Podsumowując przegląd badań, należy zwrócić uwagę na fakt występowania depresji u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, co potrafi negatywnie przełożyć się na leczenie i dobre rokowanie na przyszłość. Depresja może prowadzić do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, ale i występujące problemy kardiologiczne mogą wywoływać zaburzenia na tle depresyjnym. Z analizy przeprowadzonych badań wynika również, iż depresja występuje częściej w populacji z chorobą sercowo-naczyniową, ale jest ona również czynnikiem ryzyka rozwoju chorób serca w zdrowej populacji. Zaburzenia lękowe są związane z początkiem występowania chorób serca, ale w miarę nasilania się objawów chorobowych, w wielu przypadkach można je powiązać z niekorzystnymi incydentami sercowo-naczyniowymi do śmiertelności włącznie. Widać wyraźną potrzebę jednoczesnego leczenia zaburzeń sercowo-naczyniowych jak i chorób psychicznych, które coraz częściej występują w populacji pacjentów zarówno kardiologicznych jak i tych z problemami psychicznymi. Nie bez znaczenia pozostają cechy osobowości, które wpływają na skłonność do doświadczania stanów emocjonalnych po incydentach sercowo-naczyniowych.

Referencje

- [1] [www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardio-vascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardio-vascular-diseases-(cvds))
- [2] www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders; World Health Organisation (2022)
- [3] Hare DL et al. (2014) Depression and cardiovascular disease: a clinical review *European Heart Journal* 35:1365-1372.
- [4] Schöttke H. et al. (2015) Post-stroke depression and post-stroke anxiety: prevalence and predictors *International Psychogeriatrics* 27:1805-1812.
- [5] Almhdawi KA et al. (2021) Post-stroke depression, anxiety, and stress symptoms and their associated factors: a cross-sectional study *Neuropsychological Rehabilitation* 31 :1091-1104.
- [6] Shen Q et al. (2022) Cardiovascular disease and subsequent risk of psychiatric disorders: a nationwide sibling-controlled study *eLife* 11:e80143.
- [7] Dani JA et al. (2005) Nicotine addiction and comorbidity with alcohol abuse and mental illness *Nature Neuroscience* 8:1465-1470.
- [8] Mukamal KJ(2006) The effects of smoking and drinking on cardiovascular disease and risk factors *Alcohol Research & Health* 29:199-202.
- [9] Easton K, Coventry P, Lovell K, Carter LA, Deaton C. Prevalence and Measurement of Anxiety in Samples of Patients With Heart Failure: Meta-analysis *J Cardiovasc.*2015
- [10] Brouwers C, Denollet J, Caleskan K, de Jonge N, Constantinescu A, Young Q et al. "Psychological distress in patients with a left ventricular assist device and their partners: an exploratory study." *European Journal of Cardiovascular Nursing* 14.1 (2015): 53-62.
- [11] Modica M, Ferratini M, Torri A, Oliva F, Martinelli L, De Maria R, et al. Quality of life and emotional distress early after left ventricular assist device implant: a mixed-method study. *Artif Organs.* 2015;39(3):220–227.

- [12] Magyar-Russell G, Thombs BD, Cai JX, Baveja T, Kuhl EA, Singh PP, et al. The prevalence of anxiety and depression in adults with implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. *J Psychosom Res.* 2011;71(4):223–231.
- [13] Celano CM, Millstein RA, Bedoya CA, Healy BC, Roest AM, Huffman JC. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2015;170:1105–1115.
- [14] Roest AM, Zuidersma M, de Jonge P. Myocardial infarction and generalised anxiety disorder: 10-year follow-up. *Br J Psychiatry.* 2012;200(4):324–329.
- [15] Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(1):62–71.
- [16] Tully PJ, Winefield HR, Baker RA, Denollet J, Pedersen SS, Wittert GA, et al. Depression, anxiety and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients following coronary artery bypass graft surgery: a five year longitudinal cohort study. *Biopsychosoc Med.* 2015;9:14.
- [17] Gomez-Caminero A, Blumentals WA, Russo LJ, Brown RR, Castilla-Puentes R. Does panic disorder increase the risk of coronary heart disease? A cohort study of a national managed care database. *Psychosom Med.* 2005;67(5):688–691.
- [18] Walters K, Rait G, Petersen I, Williams R, Nazareth I. Panic disorder and risk of new onset coronary heart disease, acute myocardial infarction, and cardiac mortality: cohort study using the general practice research database. *Eur Heart J.* 2008;29(24):2981–2988.
- [19] Ahmadi N, Hajsadeghi F, Mirshkarlo HB, Budoff M, Yehuda R, Ebrahimi R. Post-traumatic stress disorder, coronary atherosclerosis, and mortality. *Am J Cardiol.* 2011;108(1):29–33.
- [20] Vaccarino V, Goldberg J, Rooks C, Shah AJ, Veledar E, Faber TL, et al. Post-traumatic stress disorder and incidence of coronary heart disease: a twin study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(11):970–978.

- [21] Pitsavos C, Panagiotakos DB, Papageorgiou C, Tsetsekou E, Soldatos C, Stefanadis C. Anxiety in relation to inflammation and coagulation markers, among healthy adults: the ATTICA study. *Atherosclerosis*. 2006;185(2):320–326.
- [22] Vogelzangs N, Beekman AT, de Jonge P, Penninx BW. Anxiety disorders and inflammation in a large adult cohort. *Transl Psychiatry*. 2013;3:e249.
- [23] Bankier B, Barajas J, Martinez-Rumayor A, Januzzi JL. Association between C-reactive protein and generalized anxiety disorder in stable coronary heart disease patients. *Eur Heart J*. 2008;29(18):2212–2217.
- [24] Von Kanel R, Hepp U, Kraemer B, Traber R, Keel M, Mica L, et al. Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res*. 2007;41(9):744–752.
- [25] Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, Kunz M, Brietzke E, Quevedo J, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(11):1002–1012.
- [26] Henein MY, Vancheris S, Longo G, Vancheri F. The Role of Inflammation In Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 26;23(21):12906. doi: 10.3390/ijms232112906.
- [27] Kinley DJ, Lowry H, Katz C, Jacobi F, Jassal DS, Sareen J. Depression and anxiety disorders and the link to physician diagnosed cardiac disease and metabolic risk factors. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015;37(4):288–293.
- [28] Miller A.H, Maletic V, Raison C.L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol. Psychiatry* 2009; 65: 732–741.
- [29] Felice F, Di Stefano R, Pini S, Mazzotta G, Bovenzi FM, Bertoli D, et al. Influence of depression and anxiety on circulating endothelial progenitor cells in patients with acute coronary syndromes. *Hum Psychopharmacol*. 2015;30(3):183–188.

- [30] Scheller K., Wroński J., Feldo M. (2014). Circulating endothelial cells (CECs) and circulating endothelial progenitor cells (CEPCs) in selected diseases. *Acta Angiologica* 20 1–18.
- [31] Migdalski A, Kotschy M, Jawień A. Tissue factor, tissue pathway inhibitor and vascular endothelial growth factor in carotid atherosclerotic plaques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005;30:41-47.
- [32] Neumeister A, Bain E, Nugent AC, Carson RE, Bonne O, Luckenbaugh DA, et al. Reduced serotonin type 1A receptor binding in panic disorder. *J Neurosci*. 2004;24(3):589–591.
- [33] Ayme-Dietrich E, Aubertin-Kirch G, Maroteaux L, et al. Cardiovascular remodeling and the peripheral serotonergic system. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017; 110(1): 51–59.
- [34] Semczuk-Kaczmarek K, Filipiak K, i inni. Związek układu serotonicznego i układu sercowo-naczyniowego. *Folia Cardiologica* 2018;13(5):420-427.
- [35] Mei W., Rong Y., Jinming L., Yongjun L. i Hui Z. 2010. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events *Int.J.Clin.*64(2):208-215.
- [36] Bedi US, Arora R. Cardiovascular manifestations of posttraumatic stress disorder. *J Natl Med Assoc*. 2007;99(6):642–649
- [37] Williams MS: Platelets and depression in cardiovascular disease: a brief review of the current literature. *World J Psychiatry* 2012; 2: 114–123.
- [38] Rydlewka A, Ponikowska B, i inni. Ocena aktywności autonomicznego układu nerwowego związanej z odruchową regulacją układu sercowo-naczyniowego oddychania. *Kardiologia Polska* 2010;68(8)951-957
- [39] Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, Galiuto L, Persiani R, Biondi A, et al. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13(4):299–307.
- [40] *Curr Psychiatry, Anxiety Disorders and Cardiovascular Disease* November 2016;189110:101.

- [41] Psychiatr Psychol Klin 2020, 20 (3), p. 183–190.
- [42] Stein MB, Sareen J. Clinical practice: generalized anxiety disorder. *N Engl J Med.* 2015;373(21):2059–2068.
- [43] Bakendam MT, Mommersteeg PMC, et al. Anxiety and hemodynamic reactivity during cardiac stress testing: The role of gender and age in myocardial ischemia *J Nucl Cardiol.*2020
- [44] Lewiński P. Automated facial coding: Validation of basic emotions and FACS AUs in FaceReader. *Journal of Neuroscience, Psychology, and Economics*, Vol 7(4), Dec 2014, 227-236.
- [45] Hert M, Detraux J, et al. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders *Dialogues Clin Neurosci* 2018;20:31-40
- [46] Gebhard C, Messerli M, Lohmann C, et al. Sex and age differences in the association of heart rate responses to adenosine and myocardial ischemia in patients undergoing myocardial perfusion imaging *J. Nucl Cardiol.*2020;27:159-170.
- [47] Vaccarino V, Wilmot K, et al. Sex differences in mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary heart disease. *J Am Heart* 2016;5;003630.
- [48] Hantsoo L, Epperson CN, Anxiety Disorders Among Women: A Female Lifespan Approach *Am Psychiatr Publ* 2017;15:162-172.
- [49] Cho, SG., Kim, H.Y. & Bom, HS. Anxiety as a risk factor in coronary artery disease among young women. *J. Nucl. Cardiol.* 28, 2593–2596 (2021)
- [50] Garcia M, Mulvagh SL, et al. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives *Res.*2016;118:1273-1293.
- [51] Type D Personality as a Risk Factor in Coronary Heart Disease: a Review of Current Evidence *Tom* 20,2018(104).
- [52] Tully PJ, Turnbull DA, Beltrame J, Horowitz J, Cosh S, Baumeister H et al. Panic disorder and incident coronary heart disease: a systematic review and meta-regression in 1131612 persons and 58111 cardiac events. *Psychol Med.* 2015;45(14):2909–20.

- [53] Kupper N, Pedersen SS, Hofer S, Saner H, Oldridge N, Denollet J. Cross-cultural analysis of type D (distressed) personality in 6222 patients with ischemic heart disease: a study from the International HeartQoL Project. *Int J Cardiol.* 2013;166(2):327–333.
- [54] Bibbey A, Carroll D, Ginty AT, Phillips AC. Cardiovascular and cortisol reactions to acute psychological stress under conditions of high versus low social evaluative threat: associations with the Type D personality construct. *Psychosom Med.* 2015;77(5):599–608.
- [55] Wiencierz S, Williams L. Type D personality and physical inactivity: The mediating effects of low self-efficacy. *J Health Psychol.* 2017;22(8):1025–1034.
- [56] Crawshaw J, Auyeung V, Norton S, Weinman J. Identifying psychosocial predictors of medication non-adherence following acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2016;90:10–32.
- [57] Chen M, Liu Q, Zhou S. The Networks Between the Sympathetic Nervous System and Immune System in Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(4):431–432.
- [58] Howard S, Hughes BM. Type D personality is associated with a sensitized cardiovascular response to recurrent stress in men. *Biol Psychol.* 2013; 94(2): 450–455.
- [59] Girod JP, Brotman DJ. Does altered glucocorticoid homeostasis increase cardiovascular risk? *Kardiowasc Res.* 2004;64(2):217–26. Google Scholar
- [60] Barańska I, Wróbel A, Związek pomiędzy występowaniem choroby niedokrwiennej serca a zaburzeniami depresyjnymi. *Medycyna Ogólna i Nauka o Zdrowiu*, 2018, Tom 24, Nr 1, 59-64.
- [61] Annagür BB, Demir K, Avcı A, et al. Impact of a type D personality on clinical and psychometric properties in a sample of Turkish patients with a first myocardial infarction. *J Psychiatr Pract.* 2017; 23(1): 3–10.
- [62] Denollet J, van Felius RA, Lodder P, et al. Predictive value of Type D personality for impaired endothelial function in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2018; 259: 205–210.

- [63] Howard S, Hughes BM. Type D personality is associated with a sensitized cardiovascular response to recurrent stress in men. *Biol Psychol.* 2013; 94(2): 450–455.
- [64] Ogińska-Bulik N. Type D personality and quality of life in subjects after myocardial infarction. *Kardiol Pol.* 2014; 72(7): 624–630.
- [65] Zuccarella-Hackl C, von Känel R, Thomas L, et al. Higher macrophage superoxide anion production in coronary artery disease (CAD) patients with Type D personality. *Psychoneuroendocrinology.* 2016; 68: 186–193.
- [66] Garcia-Retamero R, Petrova D, Arrebola-Moreno A, et al. Type D personality is related to severity of acute coronary syndrome in patients with recurrent cardiovascular disease. *Br J Health Psychol.* 2016; 21(3): 694–711.
- [67] Kupper N, Denollet J. Explaining heterogeneity in the predictive value of Type D personality for cardiac events and mortality. *Int J Cardiol.* 2016; 224: 119–124.
- [68] Beutel ME, Wiltink J, Till Y, et al. Type D personality as a cardiovascular risk marker in the general population: results from the Gutenberg health study. *Psychother Psychosom.* 2012; 81(2): 108–117.
- [69] Saleem D, Saleem T, Waheed D. Type D personality; type a behavior pattern, a stratified comorbidity and coping in patients with cardiovascular disease. *THE PROFESSIONAL MEDICAL JOURNAL.* 2016; 23(12): 1546–1553.
- [70] Vescovelli F, Albier E, Ruini C. Self-rated and observer-rated measure of well-being and distress in adolescence: an exploratory study. *SpringerPlus* 2014; 3: 490–498.
- [71] Jaedchke R, Siwek M, Grabski B, Dudek D. Współwystępowanie zaburzeń depresyjnych i lękowych. *Psychiatria* 2010; 7(5): 189–197.
- [72] Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E, Otte C, Moos R, Carney RM, Ali S, Dowray S, Na B, Feldman MD, Schiller NB, Browner WS: Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease *JAMA* 2008; 300:2379–2388.

- [73] Cheng F, Lin P, Wang Y. Type D personality and coronary atherosclerotic plaque vulnerability: The potential mediating effect of health behavior. *J Psychosom Res.* 2018;108:54-60.
- [74] Edmondson D, von Känel R. Post-traumatic stress disorder and cardiovascular disease. *Lancet Psychiatria* 2017;4(4):320–329.
- [75] Moody DLB, Chang YF, Pantesco EJ, Darden TM, Lewis TT, Brown C et al. Everyday Discrimination Prospectively Predicts Blood Pressure Across 10 Years in Racially/Ethnically Diverse Midlife Women: Study of Women's Health Across the Nation. *Ann Behav Med* 2019;53(7):608–620.
- [76] Caska CM, Smith TW, Renshaw KD, Allen SN, Uchino BN, Birmingham W et al. Posttraumatic stress disorder and responses to couple conflict: implications for cardiovascular risk. *Psychosom Med* 2014;33(11):1273–1280.
- [77] Belgrave FZ, Abrams JA. Reducing disparities and achieving equity in African American women's health. *Am J Public Health* 2016;71(8):723–733.
- [78] Lehman BJ, Taylor SE, Kiefe CI, Seeman TE. Relationship of Early Life Stress and Psychological Functioning to Blood Pressure in the CARDIA Study. *Psychosom Med* 2009;28(3):338–346.
- [79] Tawakol A, Osborne MT, Wang Y, Hamed B, Tung B, Patric T et al. Stress-Associated Neurobiological Pathway Linking Socioeconomic Disparities to Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(25):3243–3255.
- [80] Bremner JD, Campanella C, Khan Z, Shah M, Hammadah M, Wilmot K et al. Brain Correlates of Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia. *Psychosom Med* 2018;80(6):515–525.
- [81] Brewer LC, Redmond N, Slusser JP, Scott CG, Chamberlain AM, Djousse L et al. Stress and Achievement of Cardiovascular Health Metrics: American Heart Association Life's Simple 7 in blacks of the Jackson Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2018; 7 (11): 1–16.
- [82] Abed MA, Kloub MI, Moser DK. Anxiety and adverse health outcomes among cardiac patients: a biobehavioral model. *J Cardiovasc Nurs* 2014;29(4):354–363.

- [83] Kapfhammer HP. The relationship between depression and heart disease-a psychosomatic challenge. *Psychiatr Danub*, 2011;23:412-424.
- [84] Blat D, Stelmach E, Depression and the use of antidepressant In cardiovascular diseases from a cardiologists perspective. *Current Problems of psychiatry Tom22(2021)87-96*.

NAJLEPSZE ZASTOSOWANIA SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W RADIOLOGII

Natalia Denisiewicz, Michał Bielówka, Adam Mitreęga, Mikołaj Magiera, Łukasz Czogalik, Patrycja Bąk

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrzcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Radiologia medyczna doświadczyła w przeszłości wielu niezwykle ważnych i wpływowych zmian technicznych, które wpłynęły na sposób wdrażania obrazowania medycznego. Sztuczna inteligencja (AI) jest potencjalnie kolejnym takim osiągnięciem. Algorytmy AI, w szczególności głębokie uczenie się, wykazały niezwykle postęp w zadaniach związanych z rozpoznawaniem obrazów medycznych w radiologii. Może nieść to za sobą rewolucję, która doprowadzi do fundamentalnych zmian w codziennej praktyce radiologów. Poniższa praca ma na celu opisanie nowych modeli AI, takich jak m. in. Ultromics, Qventus, Enlitic, LungVision, BrainScan, czy DeepRadiology, jako narzędzi radiologicznych wykorzystywanych w obrazowaniu medycznym w celu poprawy jakości diagnostyki przez lekarzy na całym świecie. Zostaną również wymienione korzyści płynące z zastosowania AI w radiologii, ale również trudności i wyzwania jakie przed tym stoja.

Słowa kluczowe: sztuczna inteligencja, uczenie maszynowe, uczenie głębokie, radiologia, obrazowanie medyczne

Abstract: Medical radiology has experienced a number of extremely important and influential technical developments in the past that have affected the way medical imaging is implemented. Artificial intelligence (AI) is potentially another such development. AI algorithms, in particular deep learning, have shown remarkable advances in image recognition tasks in radiology. This may lead to a revolution that will fundamentally change the daily practice of radiologists. The following work aims to describe new AI models, such as Ultromics, Qventus, Enlitic, LungVision, BrainScan and DeepRadiology. These radiological tools may be used in medical imaging to improve the quality of diagnosis provided by physicians around the world. This paper also consists of benefits of using AI, but also the difficulties and challenges with implementing AI to daily practise of physicians.

Keywords: artificial intelligence, machine learning, deep learning, radiology, medical imaging

1. Wstęp

Sztuczna inteligencja (ang. artificial intelligence AI) w radiologii stanowi obecnie jedno z najbardziej obiecujących i rozwijających się obszarów obrazowania medycznego ^[1]. W praktyce radiologicznej AI może być wykorzystywana do automatycznego wykrywania anomalii i dogłębnej analizy obrazów radiologicznych, co znacznie ułatwia i przyspiesza proces diagnozowania oraz leczenia chorób ^[2, 4]. Jednym z najważniejszych zastosowań AI w radiologii jest automatyczne wykrywanie i rozpoznawanie zmian rozrostowych, chorób serca czy chorób układu nerwowego ^[3]. Kolejnym ważnym zastosowaniem AI w tej dziedzinie jest porównywanie obrazów radiologicznych podczas monitorowania progresji choroby i skuteczności leczenia. AI także umożliwia automatyzację wielu czynności, takich jak przeglądanie obrazów i raportowanie wyników, co pozwala klinicyście na zaoszczędzenie czasu, w którym mogą skupić się na innych ważnych zadaniach. Oprócz tego, AI może być wykorzystywana do tworzenia modeli prognostycznych, pozwalających na lepsze przewidywanie rozwoju choroby i skutków leczenia, co jest szczególnie istotne w przypadku pacjentów onkologicznych ^[5,6]. W połączeniu z big data, AI może także pomóc w tworzeniu baz danych oraz analizach epidemiologicznych, potencjalnie przyczyniając się do podwyższenia standardów opieki medycznej oraz opracowywania nowych terapii ^[7].

Mimo że wykorzystanie sztucznej inteligencji w radiologii ma dobre rokowania, nadal istnieją pewne wyzwania dotyczące jej stosowania. Po pierwsze, istnieją pewne trudności związane z jakością danych. Wiele algorytmów AI opiera się na bazach danych, które są jeszcze stosunkowo małe i niepełne, niosąc za sobą ryzyko uzyskania niepewnych wyników i błędów diagnostycznych ^[3,7]. Po drugie, istnieją ograniczenia dotyczące samej technologii AI. Duża część opracowanych algorytmów jest względnie prosta i poza samą diagnozą choroby, nie uwzględnia obecności czynników predykcyjnych oraz pewnej indywidualności każdego pacjenta, co może prowadzić do podjęcia nieprawidłowych decyzji odnośnie diagnostyki i leczenia. Skutkuje to wymogiem udziału oraz dodatkowej interpretacji lekarza w tym procesie ^[8, 9]. Ponadto, coraz ważniejszą kwestią są obawy dotyczące bezpieczeństwa i prywatności danych medycznych, które są wykorzystywane do uczenia algorytmów AI. Wymagane jest stworzenie skutecznych, bezpiecznych systemów ochrony danych, zapewniających pacjentom prywatność, a także bezpieczeństwo ich danych medycznych ^[7]. Co więcej, koszty związane z wdrożeniem i utrzymaniem skutecznych systemów AI w radiologii są stosunkowo wysokie

i wymagają dużych nakładów finansowych. Wiele placówek medycznych nie posiada wystarczających środków, aby wdrożyć i utrzymać te systemy. Przy tym, niektórzy lekarze i specjaliści w dziedzinie radiologii są niechętni do wprowadzenia i wykorzystania tej prężnie rozwijającej się technologii w swojej praktyce, ponieważ wykazują brak zaufania wobec algorytmów AI ^[10]. Pomimo tych ograniczeń, sztuczna inteligencja w radiologii nadal jest jednym z najbardziej obiecujących i perspektywicznych obszarów medycyny. Aby w pełni wykorzystać jej potencjał, konieczne jest dalsze badanie i rozwijanie tej technologii oraz tworzenie systemów pozwalających na pokonanie jej dotychczasowych ograniczeń. Wnioskując, sztuczna inteligencja w radiologii może stanowić ogromne ułatwienie dla lekarzy i pacjentów, gdy zostaną uwzględnione i rozwiązane powyższe ograniczenia. W dalszej perspektywie możliwe jest, iż AI stanie się nieodłącznym elementem procesów diagnostycznych i leczniczych, lecz wciąż pozostaje wiele pracy do wykonania by to osiągnąć ^[11].

2. Przykłady wdrożonych rozwiązań AI w radiologii zatwierdzonych przez FDA

Technologia przeszła długą drogę od czasu, gdy komputery zostały po raz pierwszy użyte do pomocy w diagnozach klinicznych. Już w latach 90 użyto komputerów do pomocy w interpretacji mammografów. Jednak technologia ta okazała się gorsza od interpretacji ludzkiej, zarówno pod względem czasu, jak i dokładności. Wraz z rozwojem metod głębokiego uczenia (ang. deep learning), w których komputer samodzielnie wnioskuje o znaczeniu określonych wyników radiologicznych na podstawie dostarczonych obrazów i tworzy sieć połączeń między nimi, które służą jako podstawa do interpretacji nowych obrazów, algorytmy oparte na sztucznej inteligencji mogą szybko przetwarzać zdjęcia radiologiczne i związane z nimi dane, wyłapując szczegóły, które mogą być słabo widoczne dla ludzkiego oka lub które człowiek może uznać za nieistotne z klinicznego punktu widzenia ^[12].

Zatwierdzenie przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration — FDA) dla sztucznej inteligencji w radiologii oznacza, że te rozwiązanie spełnia wysokie standardy jakości i bezpieczeństwa, a także jest skuteczne w swym zastosowaniu. Ponadto niesie to za sobą ogromny prestiż, zwiększając zaufanie do tej technologii, co umożliwia firmom i instytucjom medycznym wprowadzenie danego rozwiązania na rynek i udostępnienie szersze go pacjentom. Skutkiem tego może być

znacząca poprawa jakości opieki medycznej, a nawet jej zrewolucjonizowanie.

Poniżej zostały przedstawione niektóre rozwiązania oparte na sztucznej inteligencji w radiologii zatwierdzone przez FDA:

Ultromics to brytyjski producent i jednocześnie jeden z liderów w dziedzinie tworzenia oprogramowania medycznego opartego na sztucznej inteligencji i uczeniu maszynowym (ang. machine learning), którego głównym celem jest poprawa diagnostyki i leczenia chorób serca. Firma została założona w 2015 roku i od tego czasu zyskała uznanie za swoje innowacyjne rozwiązania w dziedzinie medycyny. Ultramics specjalizuje się w tworzeniu oprogramowania do automatycznej interpretacji obrazów echokardiograficznych, które umożliwiają bardzo szybką i dokładną diagnostykę chorób serca. W oparciu o sztuczną inteligencję i uczenie maszynowe oprogramowanie Ultromics może wykrywać nieprawidłowości w obrazowaniu echokardiograficznym, aby przyspieszyć proces diagnostyczny i znacznie poprawić wyniki leczenia pacjentów. To oprogramowanie jest używane w wielu szpitalach i klinikach na całym świecie i jest cenione za swoją skuteczność i dokładność. Zespół firmy składa się z wysoko wykwalifikowanych inżynierów, naukowców i specjalistów w dziedzinie medycyny, którzy ciągle pracują nad ulepszaniem i rozwijaniem swoich rozwiązań. Firma Ultromics jest również zaangażowana w edukację i szkolenie personelu medycznego, a także współpracuje z wieloma znanymi i renomowanymi instytucjami medycznymi, aby zapewnić, że ich rozwiązania są w pełni wykorzystywane i że pacjenci otrzymują najlepszą możliwą opiekę^[13].

Qventus to firma technologiczna, która opracowała platformę opartą na AI w celu poprawy efektywności i jakości świadczenia opieki przez personel medyczny. System Qventus wykorzystuje uczenie maszynowe i analizy predykcyjne, aby dostarczać w czasie rzeczywistym praktyczne wskazówki i rekomendacje dla lekarzy, co pozwala im podejmować bardziej świadome i oparte na danych decyzje. Przykładowo, może dostarczać w czasie rzeczywistym powiadomienia radiologom w przypadku pojawienia się krytycznych przypadków, ułatwiając im szybkie udzielanie opieki pacjentom w ciężkich stanach. System ten ma również możliwość wspierania oddziałów radiologicznych w realizacji celów dotyczących redukcji kosztów i zwiększenia efektywności. Dzięki automatyzacji i ujednoczeniu procesów, a także dostarczaniu precyzyjnych danych i analiz, oddziały mogą lepiej zarządzać swoimi zasobami i uzyskać większą skuteczność w swojej pracy. Warto zauważyć, że istnieje opcja dostosowywania funkcji i narzędzi systemu do konkretnych potrzeb

i wyzwania każdego oddziału lub kliniki. Dzięki temu mogą one uzyskać jeszcze większą wartość z korzystania z tej platformy ^[14-16].

Zebra Medical Vision to firma z siedzibą w Izraelu, która została założona w 2014 roku. Jej główną misją jest tworzenie algorytmów opartych na AI, których celem ma być pomoc klinicyście w diagnozowaniu i podejmowaniu szybszych i dokładniejszych decyzji. Do tej pory Zebra opracowała 11 algorytmów, z których siedem zostało zatwierdzonych przez FDA. W lipcu 2020 roku FDA zatwierdziła narzędzie HealthMammo, algorytm selekcji, który oznacza podejrzane mammografy wymagające precyzyjnej oceny ^[17]. Według założyciela firmy Eyal Gury, algorytm został opracowany na 350 000 mammografach z potwierdzoną diagnozą raka i jest w stanie wykryć raka piersi na poziomie 92%, w porównaniu do 87% w przypadku radiologów ^[18]. W grudniu tego samego roku Zebra uzyskała siódme zatwierdzenie FDA dla algorytmu, który może wykorzystywać obrazowanie rentgenowskie do planowania operacji ortopedycznych, które wcześniej opierało się na obrazowaniu TK lub MRI ^[17]. Algorytm ten może zwiększyć dostęp do chirurgii ortopedycznej w sytuacji, gdy występuje ograniczony dostęp do aparatów TK lub MRI. Inne algorytmy, które otrzymały zatwierdzenie FDA, wykrywają zbiorniki płynu (wysięki opłucnowe) i powietrza (odma opłucnowa) na zdjęciach rentgenowskich klatki piersiowej, krwawienia wewnętrzne mózgu wysokiego ryzyka, złamania kompresyjne i chorobę wieńcową na tomografii komputerowej.

Enlitic to platforma oparta na AI, która umożliwia szybką i dokładną analizę zdjęć rentgenowskich w celu wykrywania i monitorowania różnych stanów chorobowych, takich jak złamania, zmiany zwyrodnieniowe i zmiany nowotworowe. Celem firmy jest pomoc radiologom i lekarzom w diagnozowaniu chorób poprzez dostarczanie szybkich i dokładnych wyników. Ta platforma wykorzystuje wiele różnych algorytmów sztucznej inteligencji, w tym: konwolucyjne sieci neuronowe (ang. Convolutional Neural Network — CNN), które umożliwiają modelom uczenie się i rozpoznawanie wzorców w dużych zbiorach danych ^[19]. Firma wykorzystuje również techniki, takie jak uczenie głębokie i uczenie transferowe (ang. transfer learning), aby algorytm mógł być wykorzystany w każdej populacji ^[20]. Enlitic wykorzystuje również techniki przetwarzania obrazu 3D, które umożliwiają tworzenie bardziej złożonych i dokładnych modeli analizy obrazu. Dzięki tym algorytmom i technikom platforma Enlitic może wykryć wiele rodzajów schorzeń i chorób na obrazach medycznych, takich jak RTG i TK z większą dokładnością niż tradycyjne metody analityczne ^[21].

LungVision to oprogramowanie stworzone przez firmę Body Vision Medical, zatwierdzone przez FDA w 2018 roku, którego zadaniem jest automatyczna analiza i ocena zdjęć rentgenowskich płuc. Jego zasada działania opiera się na wykorzystaniu sztucznej inteligencji i uczenia maszynowego do identyfikacji i analizy cech radiologicznych na obrazach płuc w celu wykrywania i monitorowania chorób, takich jak rak płuca i POChP. Algorytm LungVision polega na wielowarstwowej sieci neuronowej wytrenowanej na obszernych zbiorach danych medycznych zdjęć rentgenowskich. Po wstępnej analizie oprogramowanie analizuje i identyfikuje cechy, takie jak obecność zmian, ich rozmiar i kształt, obecność i kształt cieni oraz różne inne cechy radiologiczne charakterystyczne dla chorób płuc. To oprogramowanie może być również wykorzystywane do monitorowania postępów leczenia i oceny skuteczności różnych strategii terapii. Ponadto oferuje analizę dużych ilości danych i zapewnia dokładniejsze wyniki niż analiza ręczna. Jedną z wad tego oprogramowania jest to, że wciąż jest w fazie rozwoju i nie jest jeszcze powszechnie dostępne [22].

Ada Health to aplikacja mobilna służąca do udzielania porad medycznych oraz diagnozowania objawów chorób. Zasada działania opiera się na wykorzystaniu sztucznej inteligencji i uczenia maszynowego. Algorytm analizuje informacje wprowadzone przez użytkownika, takie jak objawy, wiek, płeć i historię medyczną, i na tej podstawie proponuje diagnozę oraz wskazówki jak dalej postępować. Aplikacja może być używana również do monitorowania zmian w stanie zdrowia pacjenta w czasie, co jest szczególnie przydatne w przypadku chorób przewlekłych. W radiologii Ada Health może być wykorzystywana do analizowania obrazów radiologicznych, takich jak RTG, tomografia komputerowa, czy rezonans magnetyczny, pomagając ustalić wstępną diagnozę. Zaletą tej aplikacji jest łatwość i szybkość dostępu do informacji o zdrowiu, porad dotyczących zdrowego stylu życia, a to wszystko bez konieczności wizyty u lekarza. Aplikacja może być również wykorzystywana jako narzędzie pomocnicze przez lekarzy, którzy chcą uzyskać szybką i dodatkową informację o stanie pacjenta [23-25].

3. Polskie przykłady wdrożenia AI w radiologii

Istnieje kilka polskich firm, które oferują rozwiązania napędzane przez AI dla obrazowania medycznego i radiologii, w tym systemy wspomaganej komputerowo diagnostyki (CAD ang. computer aided design), usługi analizy obrazu i inne narzędzia, które wykorzystują algorytmy AI do analizy

obrazów medycznych i dostarczania sugestii lub zaleceń dotyczących diagnozy ^[26]. Przykłady polskich firm, które oferują rozwiązania oparte na AI w radiologii to DeepRadiology, Brainscan, Medicscan, Infrared Solutions, AEye i NeatVision

DeepRadiology: to polska firma opracowująca rozwiązania oparte na AI w radiologii, które umożliwiają szybką i dokładną analizę zdjęć rentgenowskich i tomografii komputerowej w celu wykrywania i monitorowania różnych stanów chorobowych. Firma oferuje szereg produktów i usług, w tym platformę do CAD, która wykorzystuje algorytmy AI do analizy obrazów medycznych i dostarczania sugestii lub zaleceń dotyczących diagnozy. Platforma ma za zadanie pomagać radiologom w ich pracy i zapewnić dokładniejsze wyniki pacjentom. Ponadto, Deep Radiology świadczy usługi analizy obrazu, takie jak wykrywanie i charakteryzacja zmian chorobowych, aby pomóc radiologom szybko i dokładnie interpretować obrazy medyczne. Firma oferuje również platformę opartą na chmurze, która umożliwia radiologom bezpieczny dostęp do obrazów medycznych, informacji o pacjentach i wyników diagnostycznych oraz ich udostępnianie. Podsumowując, DeepRadiology ma na celu poprawę dokładności, wydajności i spójności diagnoz radiologicznych poprzez wykorzystanie mocy technologii AI ^[27].

BrainScan: to polski start-up, zajmujący się interpretacją wyników tomografii komputerowej z wykorzystaniem algorytmu sztucznej inteligencji. Pozwala to na przyspieszenie i poprawę skuteczności wykrycia uszkodzeń i patologicznych zmian w mózgu. Dzięki dodatkowym informacjom dostarczonym przez AI zdjęcia są klasyfikowane według wykrytych zmian i lekarze mogą z większą precyzją zinterpretować wynik. Dzięki szybkiej klasyfikacji rodzaju uszkodzeń można w pierwszej kolejności skupić się najpilniejszych przypadkach, szybko wdrożyć leczenie i dzięki temu polepszyć rokowanie pacjentów ^[28, 29].

Medicscan, Infrared Solutions, AEye i Neat Vision to polskie firmy, które specjalizują się w tworzeniu rozwiązań napędzanych przez AI dla obrazowania medycznego i radiologii. Firmy te wykorzystują techniki uczenia maszynowego i wizji komputerowej do analizy obrazów medycznych, takich jak zdjęcia rentgenowskie, skany MRI i tomografia komputerowa, w celu wspierania radiologów i poprawy wyników pacjentów ^[7].

Medicscan oferuje innowacyjne rozwiązania dla obrazowania medycznego, które pomagają radiologom stawiać dokładniejsze diagnozy i poprawiać wyniki pacjentów.

Infrared Solutions specjalizuje się w rozwoju algorytmów AI dla obrazowania medycznego i radiologii. Rozwiązania firmy mają na celu identyfikację nieprawidłowości i dostarczanie sugestii lub zaleceń diagnostycznych, pomagając radiologom w stawianiu dokładniejszych diagnoz ^[30].

AEye to polska firma oferująca usługi analizy obrazu i rozwiązania napędzane przez AI dla obrazowania medycznego i radiologii. Algorytmy AI firmy mają na celu wspieranie radiologów i poprawę wyników pacjentów poprzez identyfikację nieprawidłowości zlokalizowanych na obrazach medycznych i dostarczanie sugestii lub zaleceń dotyczących diagnozy ^[31].

NeatVision to polska firma, która specjalizuje się w tworzeniu rozwiązań opartych na AI dla obrazowania medycznego i radiologii. Rozwiązania firmy mają na celu pomóc radiologom w stawianiu dokładniejszych diagnoz poprzez identyfikację nieprawidłowości i dostarczanie sugestii lub zaleceń dotyczących diagnozy ^[32].

To tylko kilka przykładów z wielu polskich firm, które wykorzystują AI w radiologii. Jest to szybko rozwijająca się dziedzina i wiele firm inwestuje w rozwój nowych, innowacyjnych rozwiązań medycznych mających na celu poprawę diagnostyki, a także jako pomoc dla radiologów ^[33].

4. Korzyści płynące z wdrożenia AI w radiologii

AI w radiologii i diagnostyce obrazowej zawdzięcza szerokie zainteresowanie gamie swoich atutów, które niosą pozytywny wpływ na jakość opieki medycznej w tym sektorze. Wśród kluczowych korzyści można wymienić poprawę jakości diagnozowania. AI umożliwia radiologom szybsze i dokładniejsze postawienie diagnozy, poprzez analizowanie obrazów i dostarczanie informacji, które mogą być problematyczne do sprawnego zauważenia przez ludzkie oko. AI może również wykryć wczesne objawy chorób, które są często niespecyficzne i trudne do zauważenia ^[7, 34].

Poza tym, AI umożliwia automatyczne przetwarzanie dużych ilości surowych danych. Dzięki temu radiolog może skupić się na interpretacji wyników i wyciąganiu istotnych klinicznie wniosków służących opiece pacjenta. Przetwarzanie dużych ilości danych przez sztuczną inteligencję przy stosunkowo niewielkich wymogach oprzyrządowania i specjalistycznego zaplecza ludzkiego pomaga zwiększyć dostępność opieki medycznej w miejscach, w których brakuje wykwalifikowanych radiologów ^[4, 35, 36].

Co więcej, AI może zmniejszać ryzyko błędu ludzkiego. Zaprogramowana do analizowania danych zgodnie z określonymi kryteriami i niepodatna na

zmęczenie, zmniejsza ryzyko zajścia błędów interpretacyjnych czy subiektywności wyników. Algorytmy uczenia maszynowego mogą pomagać w dostarczaniu bardziej spersonalizowanej opieki, poprzez uwzględnianie indywidualnych potrzeb pacjenta i jego historii choroby. AI może także wspierać lekarzy w diagnozowaniu i monitorowaniu chorób, pozwalając na wcześniejsze wykrywanie i wdrażanie leczenia ^[37-40].

5. Wnioski

Sztuczna inteligencja jest coraz częściej wykorzystywana w dziedzinie radiologii. Wykorzystanie sztucznej inteligencji przynosi wiele korzyści, które wpływają pozytywnie na jakość opieki medycznej. Korzyści te obejmują poprawę jakości diagnozowania, przyspieszenie czasu diagnozy, redukcję błędów oraz poprawę jakości opieki medycznej.

AI pozwala na szybsze i dokładniejsze diagnozowanie, poprzez automatyczne analizowanie obrazów radiologicznych i dostarczanie informacji, które człowiek mógłby łatwo przeoczyć. Umożliwia to wczesne rozpoznanie trudnej do wykrycia choroby na podstawie występujących objawów, a także pomoc radiologom w dokładniejszym opisie obrazów radiologicznych. Ponadto, AI umożliwi automatyczne analizowanie dużych ilości danych, co skraca czas potrzebny na wykonanie diagnozy i pozwala radiologom skupić się na interpretacji wyników i szybszym udzielaniu odpowiedniej opieki medycznej pacjentowi. Znajdzie to zastosowanie w miejscach, w których brakuje wykwalifikowanych radiologów, poprzez częściowe przejęcie obowiązków klinicysty. AI może także pomóc w redukcji błędów w opiece medycznej, ponieważ jest ona zaprogramowana do analizowania danych zgodnie z określonymi kryteriami, przy czym, w przeciwieństwie do człowieka, nie jest podatna na zmęczenie, błędy interpretacyjne czy subiektywność. W ten sposób może zapewnić większą dokładność diagnoz. AI może także pomóc w dostarczaniu bardziej spersonalizowanej opieki, poprzez uwzględnienie indywidualnych potrzeb pacjenta i jego historii choroby. Warto również wspomnieć, że AI może wspierać lekarzy w diagnozowaniu i monitorowaniu przebiegu chorób, co może pomóc w ich wcześniejszym wykryciu i szybszym wdrożeniu leczenia.

Zastosowanie sztucznej inteligencji w medycynie to obiecujący kierunek rozwoju, mający wiele zastosowań w diagnostyce i monitorowaniu chorób. Algorytmy AI mogą zautomatyzować wiele procesów, pomagając klinicytom w dokładniejszym i skuteczniejszym stawianiu diagnoz. Wraz z postępem technologii i dalszym rozwojem AI, można oczekiwać dalszego wzrostu

korzyści, jakie przynosi ona dla różnych gałęzi medycyny. Niemniej jednak, istnieją pewne wyzwania i ograniczenia związane z jakością i ilością danych, algorytmami sztucznej inteligencji, interpretacją obrazów radiologicznych oraz bezpieczeństwem i prywatnością danych medycznych. Dlatego ważne jest dalsze rozwijanie i doskonalenie tych algorytmów, żeby były one bardziej skuteczne podczas wykorzystania praktycznego.

6. Dyskusja

Mimo, że AI przynosi wiele korzyści dla medycyny, pojawiają się również pewne obawy i wyzwania związane z jej stosowaniem. Jednym z głównych problemów jest kwestia prywatności i bezpieczeństwa danych medycznych pacjentów. Innym wyzwaniem jest fakt, że AI może być zaprogramowana przez ludzi, co rodzi ryzyko wprowadzenia błędów lub uprzedzeń w procesie diagnostyki. Ponadto, niektórzy eksperci obawiają się, że zbyt duże poleganie na AI może prowadzić do utraty umiejętności diagnozowania przez radiologów i innych specjalistów medycznych.

Referencje

- [1] Kelly BS, Judge C, Bollard SM, et al. Radiology artificial intelligence: a systematic review and evaluation of methods (RAISE). *Eur Radiol.* 2022;32(11):7998-8007. doi:10.1007/s00330-022-08784-6.
- [2] Amisha null, Malik P, Pathania M, Rathaur VK. Overview of artificial intelligence in medicine. *J Fam Med Prim Care.* 2019;8(7):2328-2331. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_440_19.
- [3] Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, et al. A survey on deep learning in medical image analysis. *Med Image Anal.* 2017;42:60-88. doi:10.1016/j.media.2017.07.005.
- [4] Chen X, Wang X, Zhang K, et al. Recent advances and clinical applications of deep learning in medical image analysis. *Med Image Anal.* 2022;79:102444. doi:10.1016/j.media.2022.102444.
- [5] Zhou LQ, Wang JY, Yu SY, et al. Artificial intelligence in medical imaging of the liver. *World J Gastroenterol.* 2019;25(6):672-682. doi:10.3748/wjg.v25.i6.672.

- [6] Ramesh AN, Kambhampati C, Monson JRT, Drew PJ. Artificial intelligence in medicine. *Ann R Coll Surg Engl.* 2004;86(5):334-338. doi:10.1308/147870804290.
- [7] Hosny A, Parmar C, Quackenbush J, Schwartz LH, Aerts HJWL. Artificial intelligence in radiology. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(8):500-510. doi:10.1038/s41568-018-0016-5.
- [8] Miotto R, Wang F, Wang S, Jiang X, Dudley JT. Deep learning for healthcare: review, opportunities and challenges. *Brief Bioinform.* 2018;19(6):1236-1246. doi:10.1093/bib/bbx044.
- [9] Haug PJ. Uses of diagnostic expert systems in clinical care. *Proc Symp Comput Appl Med Care.* Published online 1993:379-383.
- [10] Bahl M. Artificial Intelligence in Clinical Practice: Implementation Considerations and Barriers. *J Breast Imaging.* 2022;4(6):632-639. doi:10.1093/jbi/wbac065.
- [11] Barragán-Montero A, Javaid U, Valdés G, et al. Artificial intelligence and machine learning for medical imaging: A technology review. *Phys Medica PM Int J Devoted Appl Phys Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys AIFB.* 2021;83:242-256. doi:10.1016/j.ejmp.2021.04.016.
- [12] Reardon S. Rise of Robot Radiologists. *Nature.* 2019;576(7787):S54-S58. doi:10.1038/d41586-019-03847-z.
- [13] Upton R, Mumith A, Beqiri A, et al. Automated Echocardiographic Detection of Severe Coronary Artery Disease Using Artificial Intelligence. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15(5):715-727. doi:10.1016/j.jcmg.2021.10.013.
- [14] Qventus, Inc. | Automate Your Patient Flow. Qventus, Inc. Accessed February 17, 2023. <https://qventus.com/>.
- [15] Qventus. Qventus to implement AI-based technology platform for operations at HonorHealth. Accessed February 17, 2023. <https://www.prnewswire.com/news-releases/qventus-to-implement-ai-based-technology-platform-for-operations-at-honor-health-300892048.html>.

- [16] Qventus. Qventus and Saint Luke's Health System Partner to Streamline Patient Flow and Optimize Capacity. Accessed February 17, 2023. <https://www.prnewswire.com/news-releases/qventus-and-saint-lukes-health-system-partner-to-streamline-patient-flow-and-optimize-capacity-301279786.html>.
- [17] Hale C. FDA clears Zebra Medical's breast cancer AI for spotting suspicious mammography lesions. Fierce Biotech. Published July 27, 2020. Accessed February 17, 2023. <https://www.fiercebiotech.com/medtech/fda-clears-zebra-medical-s-breast-cancer-ai-for-spotting-suspicious-mammography-lesions>.
- [18] David RB. Israel's Zebra Medical Vision Teams Up With Google To Revolutionize Medical Scans. NoCamels. Published November 8, 2017. Accessed February 17, 2023. <https://nocamels.com/2017/11/israels-zebra-teams-up-with-google/>.
- [19] Manimegalai P, Suresh Kumar R, Valsalan P, Dhanagopal R, Vasanth Raj PT, Christhudass J. 3D Convolutional Neural Network Framework with Deep Learning for Nuclear Medicine. *Scanning*. 2022;2022:9640177. doi:10.1155/2022/9640177.
- [20] Kim HE, Cosa-Linan A, Santhanam N, Jannesari M, Maros ME, Ganslandt T. Transfer learning for medical image classification: a literature review. *BMC Med Imaging*. 2022;22(1):69. doi:10.1186/s12880-022-00793-7.
- [21] Giard C. Vital Radiology Services and Enlitic. Enlitic. Published November 10, 2022. Accessed February 17, 2023. <https://enlitic.com/press/vital-radiology-services/>.
- [22] Bhadra K. Artificial Intelligence Improves Patient Outcomes for Diagnostics of Pulmonary Nodules During Navigational Bronchoscopy. In: A72. ADVANCES IN INTERVENTIONAL PULMONARY. American Thoracic Society International Conference Abstracts. American Thoracic Society; 2019:A2360-A2360. doi:10.1164/ajrcm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A2360.
- [23] Fraser HSF, Cohan G, Koehler C, et al. Evaluation of Diagnostic and Triage Accuracy and Usability of a Symptom Checker in an Emergency Department: Observational Study. *JMIR MHealth UHealth*. 2022;10(9):e38364. doi:10.2196/38364.

- [24] Faqar-Uz-Zaman SF, Anantharajah L, Baumartz P, et al. The Diagnostic Efficacy of an App-based Diagnostic Health Care Application in the Emergency Room: eRadaR-Trial. A prospective, Double-blinded, Observational Study. *Ann Surg.* 2022;276(5):935-942. doi:10.1097/SLA.0000000000005614.
- [25] Faqar-Uz-Zaman SF, Filmann N, Mahkovic D, et al. Study protocol for a prospective, double-blinded, observational study investigating the diagnostic accuracy of an app-based diagnostic health care application in an emergency room setting: the eRadaR trial. *BMJ Open.* 2021;11(1):e041396. doi:10.1136/bmjopen-2020-041396.
- [26] Patrzyk S, Woźniacka A. Sztuczna inteligencja w medycynie. Vol 6/2022. Uniwersytet Medyczny w Łodzi; 2022. Accessed February 17, 2023. <https://publicum.umed.lodz.pl/info/book/AML24d90f442c5d4371b82468f392f8de63/>.
- [27] Cahan A, Cimino JJ. A Learning Health Care System Using Computer-Aided Diagnosis. *J Med Internet Res.* 2017;19(3):e54. doi:10.2196/jmir.6663.
- [28] Kot E, Siwek K, Winska E. Architektura platformy korzystającej z metod uczenia maszynowego do przetwarzania obrazów biomedycznych w chmurze. *Poznan Univ Technol Acad J Electr Eng.* 2020;No. 104. doi:10.21008/j.1897-0737.2020.104.0003.
- [29] Skup P. Nowości w tomografii komputerowej. *Inż Fiz Med.* 2019;Vol. 8(nr 2). Accessed February 17, 2023. <http://yadda.icm.edu.pl/baztech/element/bwmeta1.element/baztech-769e8ce5-b52a-416c-9f63-9c919a5ea5fe>.
- [30] Boland GWL, Guimaraes AS, Mueller PR. The radiologist's conundrum: benefits and costs of increasing CT capacity and utilization. *Eur Radiol.* 2009;19(1):9-11. doi:10.1007/s00330-008-1159-7.
- [31] Wagle N, Morkos J, Liu J, et al. aEYE: A deep learning system for video nystagmus detection. *Front Neurol.* 2022;13. Accessed February 17, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.963968>.
- [32] Whelan PF, Molloy D. *Machine Vision Algorithms in Java.* Springer; 2001. doi:10.1007/978-1-4471-0251-9.

- [33] Łach K. IA zamiast MD – potencjał sztucznej inteligencji w praktyce klinicznej. *Menedż Zdrowia*. 2018;2018(6):54-56.
- [34] Mintz Y, Brodie R. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2019;28(2):73-81. doi:10.1080/13645706.2019.1575882.
- [35] Kooi T, Litjens G, van Ginneken B, et al. Large scale deep learning for computer aided detection of mammographic lesions. *Med Image Anal*. 2017;35:303-312. doi:10.1016/j.media.2016.07.007.
- [36] LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521(7553):436-444. doi:10.1038/nature14539.
- [37] Fitzgerald R. Error in radiology. *Clin Radiol*. 2001;56(12):938-946. doi:10.1053/crad.2001.0858.
- [38] McDonald RJ, Schwartz KM, Eckel LJ, et al. The effects of changes in utilization and technological advancements of cross-sectional imaging on radiologist workload. *Acad Radiol*. 2015;22(9):1191-1198. doi:10.1016/j.acra.2015.05.007.
- [39] Djuric U, Zadeh G, Aldape K, Diamandis P. Precision histology: how deep learning is poised to revitalize histomorphology for personalized cancer care. *NPJ Precis Oncol*. 2017;1:22. doi:10.1038/s41698-017-0022-1.
- [40] Subtyping Parkinson's Disease with Deep Learning Models (2016 PPMI Data Challenge Winner) | Parkinson's Disease. Accessed February 17, 2023. <https://www.michaeljfox.org/grant/subtyping-parkinsons-disease-deep-learning-models-2016-ppmi-data-challenge-winner>.

SZTUCZNE ŁOŻYSKO - PRZYSZŁOŚĆ W LECZENIU WCZEŚNIAKÓW?

Michalina Masternak¹, Agnieszka Nowotarska¹, Martyna Nowak¹,
Agnieszka Sawina¹, Tomasz Furgo¹, Tola Kotkiewicz¹, Weronika Starszak²

1. Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religii przy Katedrze Biofizyki w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. N.M.P. w Częstochowie

Abstrakt: Skrajne wcześniactwo wiąże się z wysokim odsetkiem śmiertelności i zachorowalności z powodu niedojrzałości narządów. Zmniejszenie ilości tych powikłań jest możliwe dzięki opracowaniu sztucznego łożyska. Potencjalnie stanowi ono niezwykle rozwiązanie dla wcześniaków urodzonych poniżej 28 tygodnia ciąży. Ta innowacyjna metoda umożliwia odtworzenie fizjologii płodu poprzez dwa różne sposoby: system oparty na tętniczo-żylnym (AV) ECLS oraz system oparty na żylny-żylnym (VV) ECLS. Metoda AV-ECLS wiąże się z przeniesieniem noworodka natychmiast po urodzeniu do sztucznej macicy, aby zapobiec skurczowi naczyń pępkowych wykorzystywanych do kaniulacji, jak również uniknąć wentylacji gazowej. Metoda VV-ECLS ma potencjał wykorzystania u noworodków przy wyczerpaniu już wszystkich dotychczasowych metod terapeutycznych i polega na wykorzystaniu żyły pępkowej oraz żyły szyjnej wewnętrznej. Badania na zwierzętach opisane w rozdziale są obiecujące, ponieważ pozwalając na stały rozwój narządów przedłużają przeżycie płodów, co udowadnia skuteczność użycia sztucznego łożyska.

Słowa kluczowe: Sztuczne łożysko, wcześniactwo, skrajnie przedwczesny poród, płód, ECMO

Abstract: Extreme prematurity is associated with high rates of mortality and morbidity due to organ immaturity. Reducing these complications is possible through the development of an artificial placenta. It potentially provides an extraordinary solution for premature babies born less than 28 weeks gestation. This innovative method makes it possible to restore fetal physiology through two different methods: arteriovenous (AV) ECLS and veno-venous (VV) ECLS. The AV-ECLS method involves transferring the newborn immediately after birth to an artificial uterus to prevent contraction of the umbilical vessels used for cannulation, as well as to avoid gas ventilation. The VV-ECLS method has the potential for use in infants when all previous therapeutic methods have already been exhausted and involves the use of the umbilical vein and the internal jugular vein. The studies based on animals described in this chapter

are promising. Allowing the continued development of organs prolong the survival of fetuses, which proves the effectiveness of using an artificial placenta.

Keywords: Artificial placenta, prematurity, extremely preterm birth; fetus, ECMO

1. Wstęp

W 2021 w Polsce 7,37% urodzeń to urodzenia przedwczesne tj. ciąży rozwiązane przed 37 tygodniem lub przed 259 dniem ciąży ^[1]. Przedwczesne porody stanowią 75% śmiertelności okołoporodowej i ponad połowę długoterminowej zachorowalności ^[2], a śmiertelność wcześniaków jest 17 razy większa w stosunku do noworodków donoszonych. Konsekwencje wcześniactwa najsilniej dotyczą noworodków ze skrajnie niskim wiekiem ciążowym (ELGAN - extremely low gestational age newborns) tj. urodzonych przed 28 tygodniem ciąży (tc). ^[3]. Obecnym standardem opieki nad wspomaganie ich oddychania jest wentylacja mechaniczna. Jednak ta technologia jest często nieodpowiednia lub szkodliwa dla noworodka, co może prowadzić do uszkodzenia i zatrzymania rozwoju płuc. Ponadto stosowanie zbyt intensywnej tlenoterapii może prowadzić do wystąpienia retinopatii wcześniaczej, skutkującej upośledzeniem widzenia bądź ślepotą ^[4,5]. Nowatorskim rozwiązaniem w opiece nad wcześniakami jest sztuczne łożysko (AP - artificial placenta), które odtwarza fizjologię płodu w celu promowania prawidłowego rozwoju narządów, umożliwiając zmniejszenie śmiertelności ^[6]. Odtwarzając środowisko wewnątrzmaciczne sztuczne łożysko mogłoby chronić skrajne wcześniaki przed powikłaniami wentylacji mechanicznej oraz wspierałoby ich rozwój, aż do etapu większej dojrzałości, umożliwiając wykluczenie negatywnych następstw wcześniactwa ^[3].

Tab. 1 statystyka urodzeń przedwczesnych w Polsce w 2021 ^[1].

Okres trwania ciąży	Liczba urodzeń
<22 tygodnia ciąży	29
22-23 tydzień ciąży	240
24-27 tydzień ciąży	1100
28-31 tydzień ciąży	2376
32-36 tydzień ciąży	20778

Łączna liczba dzieci urodzonych przedwcześnie w Polsce w 2021 wynosiła 24523.

2. Wcześnieiki - informacje ogólne

Wcześnieik to dziecko urodzone pomiędzy 22 a 37 tygodniem ciąży [7]. Dzieci te są bardziej narażone na m.in. zaburzenia neurorozwojowe oraz powikłania ze strony układu oddechowego i żołądkowo-jelitowego [2].

Noworodki urodzone przed 27 tc. ze skrajnie niską masą urodzeniową (poniżej 1000g) - (EP-ELBW - Extremely premature (<27 weeks gestation), extremely low birth weight (<1000g)) są podatne na szybki rozwój hipotermii, hipoglikemii, niedociśnienia i niewydolności oddechowej. Resuscytacja na sali porodowej oraz stabilizacja przy przyjęciu na oddział intensywnej opieki medycznej (OIOM) obejmuje szereg zadań i procedur. Muszą one być przeprowadzane szybko, sprawnie oraz systematycznie, aby zminimalizować ryzyko długoterminowej chorobowości i śmiertelności [8]. Wcześnieictwo prowadzi do powikłań, obejmując skutki krótkoterminowe i długoterminowe [3].

Powikłania krótkoterminowe:

- przetrwały przewod tętniczy,
- krwotok śródkomorowy,
- leukomalacja okołokomorowa,
- posocznica,
- retinopatia wcześniaków,
- martwicze zapalenie jelit,
- zespół niewydolności oddechowej (RDS - respiratory distress syndrome).

Choroby długoterminowe:

- następstwa neurorozwojowe,
 - o porażenie mózgowe,
 - o opóźnienie poznawcze,
 - o ślepotą,
 - o głuchotą,
- przewlekłe choroby płuc,
- niedostateczny wzrost i przyrost masy ciała.

Najistotniejszą przyczyną zachorowalności i śmiertelności wcześniaków jest ostra niewydolność oddechowa [3].

2.1. Opieka nad wcześniakiem EP-ELBW - złota godzina

Pierwsza godzina po urodzeniu wcześniaka EP-ELBW jest tzw. złotą godziną (GH- golden hour). Jest to czas, gdy opieka medyczna zapobiegająca nieodwracalnym uszkodzeniom jest najskuteczniejsza. GH obejmuje:

- Minimalizację utraty ciepła,
- Kontrolę glikemii,
- Kontrolę infekcji,
- Zarządzanie oddychaniem.

W celu minimalizacji utraty ciepła należy podwyższyć temperaturę na sali porodowej (23-24 °C) oraz podgrzać izolatkę, płyny dożylnie i używane materiały.

Kontrolując glikemię na OIOM podaje się obwodowo 10% wlew dekstrozy i zakłada dostęp pępowinowy, który umożliwi rozpoczęcie wlewu centralnego dekstrozy oraz aminokwasów. Należy pobrać badania laboratoryjne wraz z posiewem krwi, a gdy są wskazania należy podać antybiotyki. Wymaga się dostępności surfaktantu przy wszystkich porodach wcześniaków EP-ELBW [8].

2.2. Czynniki ryzyka porodu przedwczesnego

Poród przedwczesny może być spowodowany przez wiele czynników - są to m.in.:

- infekcja lub zapalenie,
- niedokrwienie lub krwotok maciczno-łożyskowy,
- nadmierne rozciągnięcie macicy,
- stres,
- procesy o podłożu immunologicznym,
- samoistna przedwczesna czynność porodowa,
- ciąża mnoga,
- wady anatomiczne macicy,
- niewydolność szyjki macicy,
- przedwczesne pęknięcie błon płodowych,
- nadciśnienie [2].

3. Łożysko ludzkie

Łożysko w trakcie rozwoju płodu funkcjonuje jako unikalny czynnik ludzkiej symbiozy oraz jako układ nerkowy, oddechowy, wątrobowy, żołądkowo-jelitowy, hormonalny i odpornościowy płodu [9].

Ponadto jest wielofunkcyjnym narządem niezbędnym do przeżycia i rozwoju płodów ssaków. Łożysko powstaje z tkanki łącznej pochodzenia matczynego oraz najbardziej zewnątrznie położonych komórek otaczających zarodek. Podstawową funkcją łożyska jest wymiana gazowa oraz wymiana produktów energetycznych i metabolitów między krwią matki i płodu. Komórki trofoblastu łożyska są głównym źródłem hormonów związanych z ciążą i uczestniczą w ochronie płodu przed układem odpornościowym matki. Hormony łożyskowe wpływają na fizjologię oraz zachowanie kobiety ciężarnej. We wczesniej ciąży powodują wzrost spożycia pokarmu i magazynowanie energii, a pod koniec ciąży mobilizują te rezerwy do wspomagania wzrostu płodu i przygotowania matki do laktacji. Najważniejszymi pod tym względem hormonami są rodzina blisko spokrewnionych laktogenów łożyskowych (hPL) oraz łożyskowy hormon wzrostu (hGH) [10,11].

Nieprawidłowe łożysko jest związane z bezpłodnością, poronieniami oraz nadciśnieniem tętniczym w ciąży.

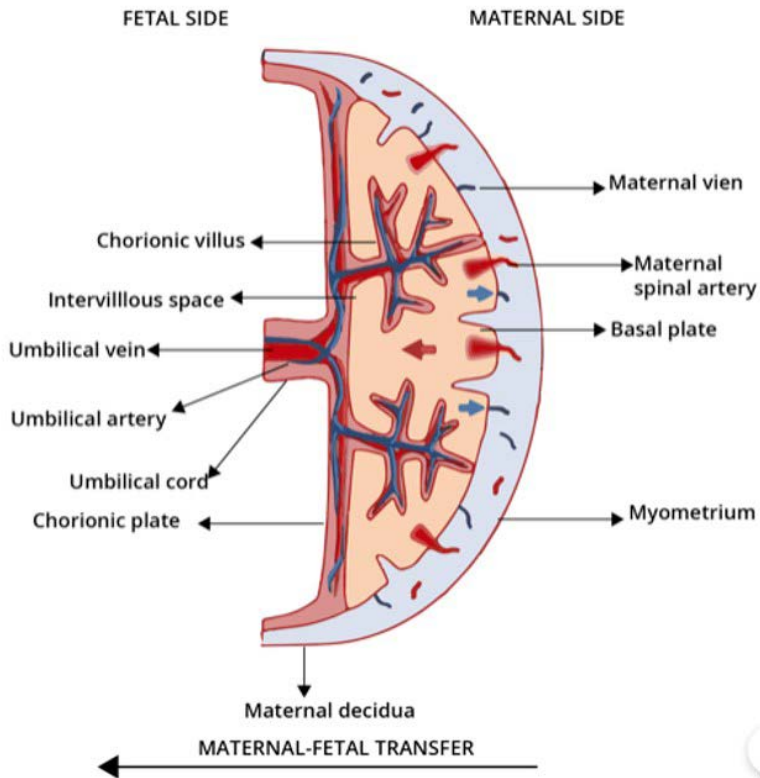
Podstawowa struktura ludzkiego łożyska kształtuje się około 4 tygodnia ciąży, a ukrwienie łożyska przez matkę występuje około 10 do 12 tygodnia.

Dojrzałe łożysko składa się z trzech typów komórek trofoblastu: cytotrofoblastu (CT - cytotrophoblast), cytotrofoblastu pozakosmkowego (EVT - extravillous cytotrophoblast) i syncytiotrofoblastu (ST - syncytiotrophoblast) [11].

Tab. 2 Informacje o komórkach trofoblastu [opracowanie własne]^[11].

RODZAJ KOMÓRKI	FUNKCJE
KOMÓRKI CT	<ul style="list-style-type: none"> Mogą różnicować się w komórki EVT i ST
KOMÓRKI EVT	<ul style="list-style-type: none"> Różnicują się z komórek CT Przebudowują tętnice spiralne - kontrola przepływu krwi matki Naciekają do 1/3 grubości ściany macicy
KOMÓRKI ST	<ul style="list-style-type: none"> Komórki wielojądrzaste Pośredniczą w wymianie składników odżywczych i gazów Udział w produkcji hormonów

Kosmki łożyska zawierają również fibroblasty, komórki śródbłonka naczyniowego i makrofagi (komórki Hofbauera) ^[11].



Ryc. 1 Struktura ludzkiego łożyska ^[12].

4. Historia sztucznego łożyska

W 1953 roku dr Gibbon przeprowadził pierwszą operację na otwartym sercu z krążeniem pozaustrojowym. Zainspiowało to naukowców do szukania innych zastosowań odkrytej technologii.

W 1958 roku Westin włożył kaniulę do naczyń pępowinowych płodów ludzkich i zamknął je w hermetycznej komorze wypełnionej hipotermiczną, izotoniczną glukozą. Płody przeżyły do 12h.

W 1969 Zapol i in. odnieśli największy sukces ze wczesnych grup badawczych. Podtrzymali oni płód owcy przez 55 godzin i 4 inne przez ponad 20 godzin z obwodem AV (arteriovenous) z pompą, wykorzystując kaniulację pępowinową.

Sukces badaczy był jednak ograniczony przez dostępne technologie - grubościennie metalowe kaniule, prymitywne oksygenatory i wysokociśnieniowe pompy rolkowe.

Wkrótce rozpoczęto badania nad sztucznym łożyskiem. Zainteresowanie nim zmniejszyło się jednak w latach 70, gdy poczyniono znaczne postępy w opiece nad wcześniakami, wykorzystując:

- egzogenne środki powierzchniowo czynne,
- steroidy prenatalne stymulujące rozwój płuc,
- zaawansowane tryby wentylacji oraz
- kliniczne zastosowanie ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) w okresie okołoporodowym ^[6].

5. Postępy w opiece nad wcześniakiem

5.3. Wspomaganie oddychania

Stosowanie łagodniejszych strategii wspomaganie oddychania spowodowało poprawę wyników ogólnych oraz wyników specyficznych dla dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD - bronchopulmonary dysplasia). Obejmują one unikanie intubacji dotchawiczej na rzecz ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP - continuous positive airway pressure). Zastosowanie nosowej przerywanej wentylacji z dodatnim ciśnieniem (NIPPV - nasal intermittent positive pressure ventilation) może zapobiec intubacji.

Gdy konieczna jest intubacja dotchawicza, zastosowanie najniższych możliwych ustawień respiratora, hiperkapnii permissywnej (PaCO_2 45–60 mmHg) oraz wczesnej ekstubacji, koreluje z lepszymi wynikami.

Wentylacja mogąca ograniczać nadmierne rozciągnięcie płuc skutkuje mniejszą częstością występowania BPD oraz mniejszą śmiertelnością ^[6].

5.3.1. Steroidy oraz środki powierzchniowo czynne

W latach 70. XX wieku pojawiało się coraz więcej dowodów na to, że podawanie matkom glikokortykosteroidów przed porodem przedwczesnym powodowało zmniejszenie częstości występowania RDS poprzez promowanie dojrzewania płuc. Standardem opieki dla każdej kobiety ciężarnej między 24 (+0), a 34 (+0) tygodniem ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym jest podawanie steroidów. Ich stosowanie wiąże się również ze zmniejszeniem częstości występowania martwiczego zapalenia jelit (NEC - necrotizing

enterocolitis), krwotoków dokomorowych i sepsy. Dowody dotyczące korzyści oraz potencjalnego ryzyka ze stosowania steroidów są jednak niejednoznaczne.

Ostatnie badania sugerują, że dotchawicze podawanie budezonidu wraz ze środkiem powierzchniowo czynnym może zmniejszyć ryzyko BPD bez znaczących skutków ubocznych [3,6].

5.4. Pozaustrojowe podtrzymywanie życia (ECLS - extracorporeal life support) - pozaustrojowe natlenianie krwi (ECMO)

Noworodkowa pozaustrojowa oksygenacja membranowa (ECMO) jest procedurą ratującą życie krytycznie chorych noworodków cierpiących na potencjalnie odwracalną chorobę, powodującą ciężką niewydolność serca i/lub niewydolność oddechową [13].

Pierwsza generacja ECMO była używana od 1975 do 2008 roku. Problemy techniczne z membraną oksygenatora, pompą rotacyjną i kaniulami ograniczyły rozwój technologii [14].

W żylnno-tętniczym (VA - arteriovenous) ECMO krew żylna jest natlenowana i zawracana do aorty (zazwyczaj przez tętnicę udową). Stosuje się je u pacjentów z niewydolnością serca lub niewydolnością krążeniowo-oddechową.

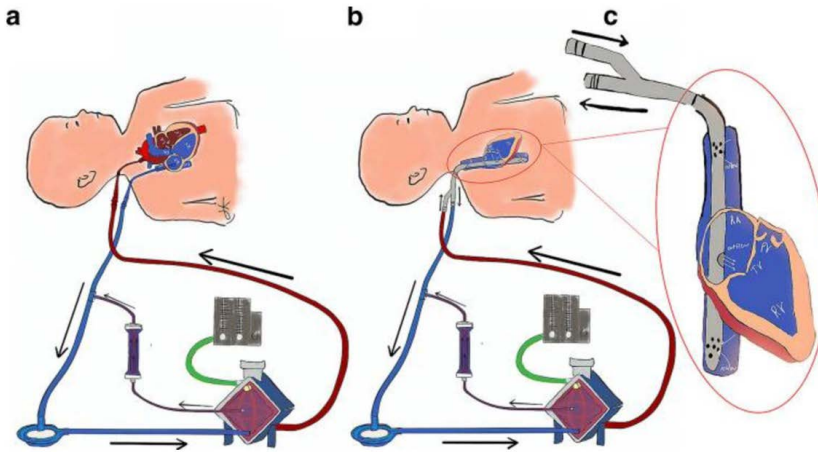
W żylnno-żylnym (VV - venovenous) ECMO krew jest usuwana z jednej lub obu żył głównych przez żyłę szyjną lub udową. Jest ona pompowana przez oksygenator i zawracana bezpośrednio do prawego przedsionka, zachowując płucny przepływ krwi, pulsacyjny przepływ ogólnoustrojowy oraz utlenowanie krwi w lewej komorze. Stosuje się je w przypadkach izolowanej niewydolności oddechowej [3,15].

Obwody ECMO składają się z dwóch głównych elementów: oksygenatora i pompy. Dodatkowe elementy obwodu to kaniule, rurki i wymiennik ciepła [15].

W ostatnim czasie nastąpiły znaczne ulepszenia technologiczne w obwodach ECMO, wśród nich przede wszystkim nowe projekty pomp i oksygenatorów. Niektóre z najnowszych dostępnych pomp zapewniają przepływ pulsacyjny. Pojawienie się kaniuli Avalon o podwójnym świetle umożliwia przeszkrone umieszczenie pojedynczej kaniuli w celu wsparcia VV-ECMO, która zarówno drenuje, jak i reinfuzuje krew, ulepszając przepływ przez obwód.

Nowy system ECMO jest prostszy, bezpieczniejszy i może być zarządzany przez przeszkoloną pielęgniarkę. Powikłania jak np. duże krwawienia są znacznie rzadsze niż w przeszłości.

Nowoczesne oksygenatory powodują mniejsze zużycie płytek krwi i białka osocza oraz mają bardziej efektywną wymianę gazową. Dodatkowo charakteryzują się mniejszym oporem przepływu krwi. Urządzenia są pokryte powłokami odpornymi na tworzenie się materiałów zakrzepowo-zatorowych. Postępy te zapewniają rozwój w stosowaniu i rozszerzaniu wsparcia ECMO w niewydolności krążeniowo-oddechowej, szczególnie dla wcześniaków z problemami adaptacyjnymi ^[14,15].



Ryc 2. Schemat przedstawiający działanie ECMO u noworodka; a) Żylna-tętnicza (VA) ECMO z bierną hemofiltracją, b) żylna-żylna (VV) ECMO z pojedynczą kaniulą dwukanałową o podwójnym świetle (DL) i pasywną hemofiltracją, c) Kaniula dwukanałowa DL ^[13].

5.4.1. Szacowany wiek ciąży, a stosowanie ECMO

W 1986 roku zaproponowano, aby ECMO było przeciwwskazane u noworodków urodzonych przed 35 tygodniem ciąży. Opierało się to na badaniach wcześniaków < 35 tygodni szacowanego wieku ciążowego (EGA), które wykazały bardzo niską przeżywalność i wysoki odsetek krwotoków śródczaszkowych (ICH - intracranial hemorrhage) wynikających z ECLS.

W kolejnych badaniach wykazano znaczną poprawę przeżywalności i mniejszą częstość występowania ICH w przypadku ECLS, natomiast zalecenia, że ECLS jest zarezerwowane dla noworodków w wieku ≥ 34 tygodni EGA oraz z masą ciała powyżej 2 kg stały się standardem.

W badaniu Josepha T. Churcha i in. zbadano wyniki wszystkich noworodków urodzonych w 29–34 tygodniu ciąży, którym poddano ECLS w latach 1976–2008, aby zakwestionować istniejące wytyczne ECMO

dotyczących wieku ciążowego i masy urodzeniowej. W tym badaniu ogólny wskaźnik przeżycia wynosił 54% dla całej kohorty EGA w wieku 29–34 tygodni, z 18% częstością występowania ICH, co oznacza niższe wskaźniki śmiertelności i ICH u tych niemowląt niż wcześniej zgłaszano.

Ponadto nie stwierdzono różnicy w częstości występowania ICH między 29 a 33 tygodniem życia noworodków w porównaniu z tymi urodzonymi w 34 tygodniu.

Stwierdzono niższe przeżycie i wyższą częstość występowania zawału mózgu w grupie 29-33 tygodni (odpowiednio 48% i 22%) w porównaniu z grupą 34 tygodniową (odpowiednio 58% i 16%).

Nie udowodniono, że EGA jest niezależnym negatywnym predyktorem przeżycia, więc sam wiek ciążowy nie powinien wykluczać stosowania ECLS u tych noworodków ^[16].

Tab 3. Rodzaj pozaustrojowego podtrzymywania życia (ECLS) w zależności od wieku ciążowego ^[14].

Szacowany tydzień ciąży	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	
Rodzaj ECLS	Sztuczne łożysko ¹					Preemie ECMO ²					ECMO ³							

1 – w trakcie badań; 2- klinicznie wykonalne; 3- standard opieki

6. Zasada działania sztucznego łożyska

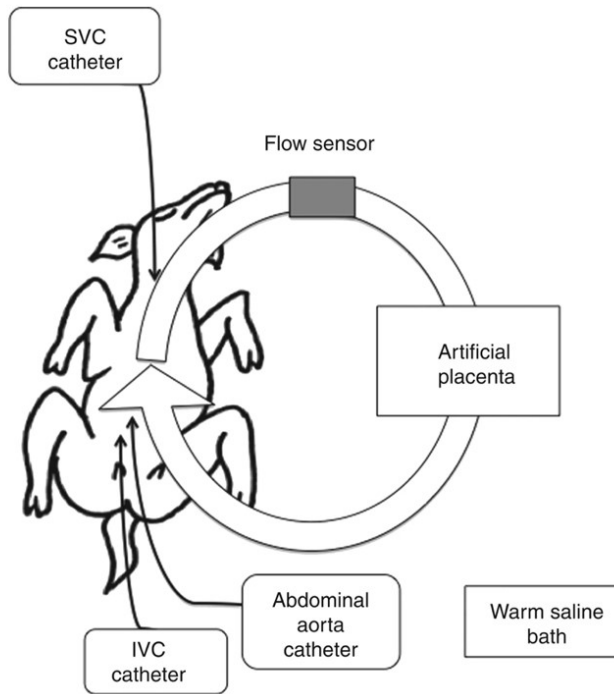
W sztucznym łożysku wykorzystuje się naczynia pępowinowe. Żyła pępowinowa jest zawsze używana do napływu. Krew może być pompowana od pacjenta przez jego własne serce przez tętnicę pępowinową (AV-ECLS) lub wspomagana pompą. Alternatywnie, zewnętrzna pompa może wspomagać drenaż krwi z żyły szyjnej (VV-ECLS).

Pacjenci, którzy z największym prawdopodobieństwem odniosą największe korzyści ze wsparcia sztucznego łożyska to dzieci urodzone <28 tygodnia ciąży ^[3].

6.1. Sztuczne łożysko bez użycia pompy - schemat działania

Obwód składa się z trzech głównych elementów - rurki odpływowej, prototypowego oksygenatora błonowego i rurki dopływowej. Nie stosuje się pompy rolkowej – krew jest pompowana przez serce płodu. Płód wraz z obwodem zanurza się i ogrzewa w soli fizjologicznej utrzymywanej w temperaturze

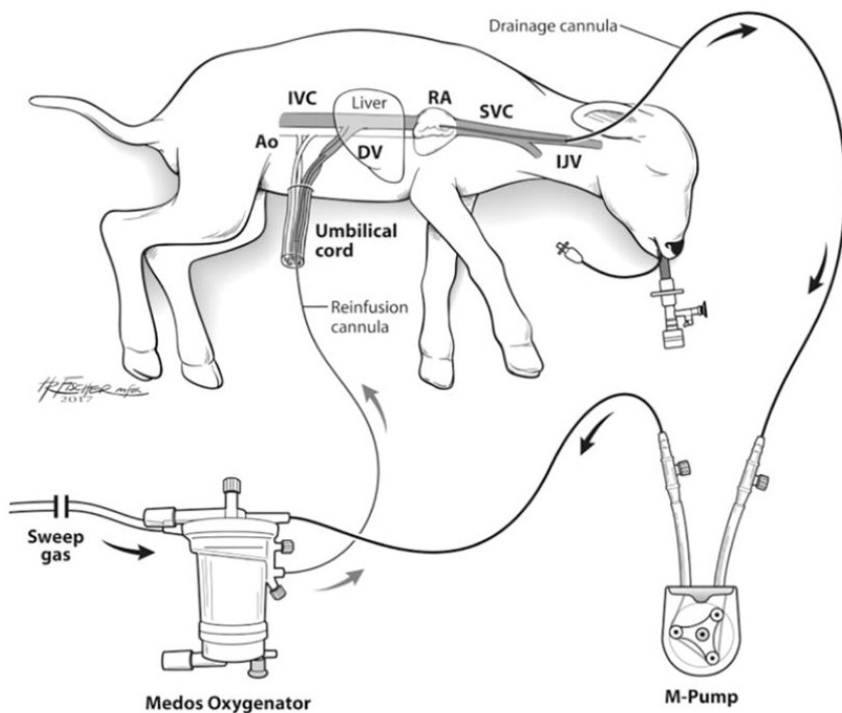
39°C. Do oksygenatora membranowego dostarcza się czysty tlen z szybkością przepływu poniżej 1,0 l/min. Obwód napełniany jest 60 ml heparynizowanej krwi matki ^[17].



Ryc. 3 Schemat działania sztucznego łożyska; IVC – żyła główna dolna; SVC – żyła główna górna ^[17].

6.2. Sztuczne łożysko z wykorzystaniem pompy - schemat działania

Krew jest odprowadzana z prawej żyły szyjnej za pomocą pompy i kierowana do oksygenatora/wymiennika ciepła, a następnie zawracana przez żyłę pępowinową. Dostęp naczyniowy do drugiej żyły pępowinowej założony jest w celu dożylnego podania płynów oraz leków. Kaniula tętnicza w tętnicy pępowinowej umożliwia monitorowanie hemodynamiczne i pobieranie gazometrii krwi. Płód jest zaintubowany, a płuca pozostają wypełnione płynem owodniowym przez zaciśnięcie rurki intubacyjnej ^[4].



Ryc. 4 Schemat działania sztucznego łożyska! Ao – aorta; DV – przewód żylny; IJV – żyła szyjna wewnętrzna; IVC – żyła główna dolna; RA – prawy przedsionek; SVC – żyła główna górna [4].

7. Sztuczne łożysko - badania i cele

Wielu naukowców pracuje obecnie nad stworzeniem sztucznego łożyska. Wykorzystywane przez nich systemy różnią się od siebie, ale mają wspólne, niezbędne warunki do spełnienia.

Pożądane cechy sztucznego łożyska:

- krążenie pozaustrojowe przeznaczone dla noworodków o skrajnie niskim wieku ciążowym,
- utrzymanie krążenia płodowego,
- płuca wypełnione płynem,
- dostęp naczyniowy uzyskany całkowicie lub częściowo przez naczynia pępowinowe,
- specjalistyczne środowisko do ochrony narządów i ciągłego rozwoju [6].

Do wdrożenia klinicznego AP niezbędne jest: opracowanie powierzchni umożliwiających wyeliminowanie stosowania heparyny, kontrola przewodu tętniczego, optymalizacja perfuzji neurologicznej, potwierdzenie postępującego rozwoju innych narządów oraz rozwiązanie problemów metabolicznych i żywieniowych [18].

7.1. Przykładowe badania

7.1.1. Sztuczne łożysko z wykorzystaniem pompy (VV-ECLS)

W badaniu Benjamin Brynera i in. na Uniwersytecie Michigan użyto jagniąt urodzonych przedwcześnie w wieku ciążowym odpowiadającym rozwojowi płuc 24-tygodniowego płodu ludzkiego. Jagniętom z próby badawczej (9 wcześniaków) umieszczono kaniule do drenażu w żyłę szyjną i kaniule reinfuzyjne żyły pępowinowej i rozpoczęto częściowe wspomaganie ECLS. Jagnięta z próby kontrolnej (7 wcześniaków) zaintubowano, podano środek powierzchniowo czynny oraz przestawiono na wentylację oscylacyjną o wysokiej częstotliwości. Jagnięta z obu grup miały cewnik do podawania leków i płynów umieszczony w drugiej żyły pępowinowej. U wszystkich jagniąt umieszczono rurkę dotchawiczą. Co godzinę sprawdzano wymianę gazową, poziom hemoglobiny i poziom elektrolitów w gazometrii krwi tętniczej.

Podczas sekcji zwłok wszystkie jagnięta miały funkcjonalnie zamknięty przewód tętniczy (DA - ductus arteriosus) oraz zapadnięte i całkowicie niedodmowe płuca. DA ma kluczowe znaczenie dla zachowania krążenia płodowego przy wykorzystaniu AP.

Badanie to miało na celu sprawdzenie skuteczności sztucznego łożyska w porównaniu z obecnymi standardami intensywnej opieki noworodkowej. Jagnięta AP przeżyły 1 tydzień ze stabilnością hemodynamiczną i odpowiednią wymianą gazową. Wcześniaki wentylowane mechanicznie były niestabilne i nie przeżyły więcej niż 8 godzin (średnia przeżywalność wynosiła 4 godziny) [18].

7.1.2. Sztuczne łożysko bez pompy (AV-ECLS)

W badaniach na Uniwersytecie Michigan wykorzystano sztuczne łożysko AV-ECLS bez pompy. Wykorzystano 7 przedwcześnie urodzonych jagniąt. Pełne 4 godziny przeżyło pięć jagniąt, dwa zmarły odpowiednio po 90min i 180 min. Zmniejszający się przepływ przez urządzenie był równoległy do spadku natężenia przepływu w aorcie i ostatecznie doprowadził

do niewystarczającej wymiany tlenu i niestabilności hemodynamicznej pod koniec 4 godzin. $p\text{CO}_2$ spadło podczas 4 godzin do poziomu 42 mm Hg. Opór w urządzeniu był bardzo niski (0,003-0,021 mm Hg/ml na minutę), główną przeszkodą w przepływie stanowiła prawdopodobnie kaniula. Powodem mógł być skurcz tętnicy pępowinowej, który można wyeliminować lekami rozszerzającymi naczynia.

Możliwe ulepszenia w tym badaniu obejmują:

1. kaniule dopływowe o niższym oporze,
2. obwód o jeszcze niższym oporze,
3. zastosowanie hemoglobiny płodowej o większej zdolności przeniesienia tlenu,
4. włączenie pompy w celu uzyskania długoterminowego wsparcia ^[19].

W badaniu Tadashi Matsuda i in. z wykorzystaniem pięciu wcześniaków jagnięcych, po ich urodzeniu założono cewnik do naczyń pępowinowych i podłączono je do sztucznego łożyska bez pompy. Płody razem z obwodem zanurzono w ciepłym roztworze soli fizjologicznej. Wykorzystano oksygenator błonowy z wysoką wydajnością, co umożliwiło zmniejszenie objętości napełniania o 40%. Płodom podano środek rozszerzający naczynia krwionośne w celu utrzymania krążenia w narządach. Krążenie płodu utrzymano przez ok. 18h (+/- 3,2h), (płody przeżyły odpowiednio 11,3h, 14,0h, 17,5h, 18,2h oraz 29,8h). Śmierć była prawdopodobnie spowodowana hiperlaktatemią związaną z niewydolnością krążenia i w efekcie niewydolnością serca ^[17].

Porównując powyższe badania - udało się przedłużyć przeżycie płodów, pokazując użyteczność sztucznego łożyska bez pompy. Wynik ten jest jednak niewystarczający do praktycznego zastosowania, niezbędne są dalsze badania z poprawą obwodu i zarządzaniem krążenia ^[17].

W badaniach prowadzonych przez naukowców ze Szpitala Dziecięcego w Filadelfii wykorzystano system składający się z trzech głównych elementów:

- obwodu tętniczo-żylnego bez użycia pompy,
- zamkniętego środowiska płynowego z ciągłą wymianą płynów,
- nowej techniki dostępu naczyniowego pępowiny.

Obwód bez pompy najlepiej naśladuje fizjologiczne krążenie płodu.

W badaniu wykorzystano oksygenator o małej objętości, porównywalny z objętością łożyska.

Opracowano projekt „Biobag” — całkowicie zamknięty system jednorazowego użytku, który minimalizuje objętość płynu owodniowego oraz może

być dostosowany do odtworzenia rozmiaru i kształtu macicy. Biobag składa się z folii polietylenowej, która jest przezroczysta i elastyczna, aby umożliwić monitorowanie i manipulowanie płodem w razie potrzeby. Zrezygnowano z kaniulacji tętnicy szyjnej na rzecz kaniulacji naczyń pępowinowych, ponieważ pępowina zapewnia jedyny fizjologiczny dostęp naczyniowy do pozaustrojowego wsparcia płodu. Użycie napływu z tętnicy szyjnej lub innej tętnicy obwodowej nie zapewnia prawidłowego przepływu przez łożysko.

W badaniu wykorzystano osiem jagniąt w różnym wieku ciążowym (pięć między 105 a 108 dniem ciąży oraz trzy między 115 a 120 dniem ciąży), które przeżyły przez okres odpowiednio 25-28 dni oraz 20-28 dni. Badanie zakończono po 28 dniach z powodu ograniczeń protokołu dla zwierząt. Płody nie wykazały niestabilności, co sugeruje, że wsparcie tych zwierząt we wczesnej ciąży można utrzymać dłużej niż 4 tygodnie. Jagnięta wykazywały prawidłowy wzrost i rozwój narządów. Wykorzystane w badaniu zamknięte środowisko płynu z ciągłą jego wymianą umożliwia zachowanie wypełnionych płynem płuc i prawidłowy opór głośni wymagany do utrzymania prawidłowego ciśnienia w drogach oddechowych oraz do wzrostu i rozwoju płuc. Płynne środowisko utrzymuje barierę ochronną między płodem, a światem zewnętrznym. Opracowanie optymalnego „płynu owodniowego” do stosowania w urzędzeniu jest ważnym przedmiotem kolejnych badań.

Wyniki te przewyższają wszystkie poprzednie próby pozaustrojowego wspomaganie płodu skrajnie przedwczesnego zarówno pod względem czasu trwania, jak i samopoczucia fizjologicznego [20].

8. Wyzwania w stworzeniu sztucznego łożyska

Pomimo wielu postępów w badaniach, stworzenie sztucznego łożyska nadal pozostaje wyzwaniem. Problemy kliniczne, które należy rozwiązać zostały przedstawione w tabeli.

Tab. 4 wyzwania związane z wdrożeniem klinicznym AP [opracowanie własne] [3].

Rodzaj powikłania	Cel / rozwiązanie
Neurologiczne	<ul style="list-style-type: none"> Unikanie urazów i krwawień Umożliwienie prawidłowego funkcjonowania i rozwoju
Układu sercowo naczyniowego	<ul style="list-style-type: none"> Długotrwałe utrzymanie krążenia płodowego
Płucne	<ul style="list-style-type: none"> Unikanie urazów i umożliwienie rozwoju płuc Oddychanie powietrzem
Żołądkowo-jelitowe	<ul style="list-style-type: none"> Zapewnienie odpowiedniej perfuzji jelitowej

Nerkowe	• Utrzymanie funkcji nerek i równowagi elektrolitowej
Hematologiczne	• Eliminacja antykoagulacji

Niezbędne jest również zadbanie o optymalizację żywienia wykorzystując żywienie dojelitowe. Istotnym jest zautomatyzowanie oraz udoskonalenie obwodu AP, zmniejszenie pompy, oksygenatora oraz cewników, jak i zwiększenie biokompatybilności [3].

9. Perspektywy na przyszłość i związane z tym problemy etyczne

Technologia wspomagająca ciężę ex vivo nie została jeszcze przetestowana u ludzi, ale wyniki badań na zwierzętach rodzą nadzieje na przełomową skuteczność tej metody. Istotny jest fakt, że skupiamy się na częściowej, a nie całkowitej ektogestacji czyli obiekt musi posiadać fizjologię płodu (ponieważ jest ona zależna od bicia serca). Trwają debaty o statusie prawnym i moralnym takiej jednostki, która będzie dyktowała, jak można ją traktować i w jakich okolicznościach podjąć ten rodzaj działania eksperymentalnego. Nie jest wiadomo, czy związane z nim korzyści przeważają nad możliwymi implikacjami, ponieważ eksperymentowanie na embrionach jest w większości krajów zabronione. Technologia sztucznej owodni i łożyska wspiera pozaustrojową kontynuację rozwoju płodu, "tak jakby noworodek nigdy się nie urodził". Może on zmniejszyć wskaźniki zachorowalności i śmiertelności na intensywnej terapii noworodka, szczególnie w przypadku wcześniaków leczonych ętej fizjologii i z wysokim ryzykiem infekcji, u których śmierć pozostaje bardzo prawdopodobna. Opisane wcześniaki cierpią i że być wystarczającym warunkiem do zastosowania klinicznego, jednakże istnieje ryzyko przedłużenia cierpienia jednostki bez skuteczności leczniczej [21].

10. Podsumowanie

Skrajne wcześniactwo jest jedną z głównych przyczyn śmiertelności noworodków i poważnej długoterminowej zachorowalności, dlatego technologia sztucznego łożyska (AP) zapewniająca środowisko podobne do tego od ciężarnej, może stanowić przełomowy sukces kliniczny umożliwiając rozwój dziecka [6,22]. Opisane w rozdziale badania naukowe pokazują znaczące postępy w naśladowaniu fizjologii maciczno-łożyskowej, co związane jest z poprawą przeżywalności i stabilności hemodynamicznej modeli doświadczalnych [22]. Pomimo obiecującego potencjału klinicznego nadal istnieją wyzwania na

drodze do zastosowania tej technologii. Głównymi trudnościami są: miniaturyzacja, antykoagulacja, stratyfikacja ryzyka klinicznego, specjalistyczne protokoły opieki krytycznej, ścieżka regulacyjna oraz strategia i platforma umożliwiająca przeniesienie technologii na grunt szpitalny. Wymagane jest więcej badań nad technologią dla umożliwienia jej przekładu klinicznego [23].

Referencje

- [1] <https://wczesniak.pl/statystyka/>.
- [2] Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008;371(9606):75-84. doi:10.1016/s0140-6736(08)60074-4.
- [3] Davis RP, Bryner B, Mychaliska GB. A paradigm shift in the treatment of extreme prematurity. *Current Opinion in Pediatrics*. 2014;26(3):370-376. doi:10.1097/mop.0000000000000083.
- [4] Church JT, Coughlin MA, Perkins EM, et al. The artificial placenta: Continued lung development during extracorporeal support in a preterm lamb model. *Journal of Pediatric Surgery*. 2018;53(10):1896-1903. doi:10.1016/j.jpedsurg.2018.06.001.
- [5] Hartnett ME. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. *Survey of Ophthalmology*. 2017;62(3):257-276. doi:10.1016/j.survophthal.2016.12.004.
- [6] Fallon BP, Mychaliska GB. Development of an artificial placenta for support of premature infants: narrative review of the history, recent milestones, and future innovation. *Transl Pediatr*. 2021;10(5):1470-1485. doi:10.21037/tp-20-136.
- [7] <https://www.mp.pl/pacjent/pediatrica/aktualnosci/badania/199138,rodzi-sie-coraz-wiecej-wczesniakow>.
- [8] Croop SEW, Thoyre SM, Aliaga S, McCaffrey MJ, Peter-Wohl S. The Golden Hour: a quality improvement initiative for extremely premature infants in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2019;40(3):530-539. doi:10.1038/s41372-019-0545-0.
- [9] Guttmacher AE, Maddox YT, Spong CY. The Human Placenta Project: Placental structure, development, and function in real time. *Placenta*. 2014;35(5):303-304. doi:10.1016/j.placenta.2014.02.012.

- [10] Shibata S, Kobayashi EH, Kobayashi N, Oike A, Okae H, Arima T. Unique features and emerging in vitro models of human placental development. *Reprod Med Biol.* 2020;19(4):301-313. doi:10.1002/rmb2.12347.
- [11] Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Phil Trans R Soc B.* 2015;370(1663):20140066. doi:10.1098/rstb.2014.0066.
- [12] <https://www.vedantu.com/biology/placenta>.
- [13] Amodeo I, Di Nardo M, Raffaelli G, et al. Neonatal respiratory and cardiac ECMO in Europe. *Eur J Pediatr.* 2021;180(6):1675-1692. doi:10.1007/s00431-020-03898-9.
- [14] Gray BW, Shaffer AW, Mychaliska GB. Advances in Neonatal Extracorporeal Support. *Clinics in Perinatology.* 2012;39(2):311-329. doi:10.1016/j.clp.2012.04.006.
- [15] MacLaren G, Combes A, Bartlett RH. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: life support in the new era. *Intensive Care Med.* 2011;38(2):210-220. doi:10.1007/s00134-011-2439-2.
- [16] Church JT, Kim AC, Erickson KM, et al. Pushing the boundaries of ECLS: Outcomes in < 34 week EGA neonates. *Journal of Pediatric Surgery.* 2017;52(11):1810-1815. doi:10.1016/j.jpedsurg.2017.03.054.
- [17] Miura Y, Matsuda T, Funakubo A, et al. Novel modification of an artificial placenta: pumpless arteriovenous extracorporeal life support in a premature lamb model. *Pediatr Res.* 2012;72(5):490-494. doi:10.1038/pr.2012.108.
- [18] Bryner B, Gray B, Perkins E, et al. An extracorporeal artificial placenta supports extremely premature lambs for 1 week. *Journal of Pediatric Surgery.* 2015;50(1):44-49. doi:10.1016/j.jpedsurg.2014.10.028.
- [19] JL, Rojas A, Kim AC, et al. Development of an artificial placenta I: pumpless arterio-venous extracorporeal life support in a neonatal sheep model. *Journal of Pediatric Surgery.* 2009;44(1):53-59. doi:10.1016/j.jpedsurg.2008.10.009.

- [20] Partridge EA, Davey MG, Hornick MA, et al. An extra-uterine system to physiologically support the extreme premature lamb. *Nat Commun.* 2017;8(1). doi:10.1038/ncomms15112.
- [21] Segers S, Romanis EC. Ethical, Translational, and Legal Issues Surrounding the Novel Adoption of Ectogestative Technologies. *RMHP.* 2022;Volume 15:2207-2220. doi:10.2147/rmhp.s358553.
- [22] De Bie FR, Davey MG, Larson AC, Deprest J, Flake AW. Artificial placenta and womb technology: Past, current, and future challenges towards clinical translation. *Prenatal Diagnosis.* 2020;41(1):145-158. doi:10.1002/pd.5821.
- [23] Spencer BL, Mychaliska GB. Milestones for clinical translation of the artificial placenta. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2022;27(6):101408. doi:10.1016/j.siny.2022.101408

ZASTOSOWANIE SYMULATORA VR EYESI W SZKOLENIACH OPERACJI ZAĆMY

Paweł Łajczak¹, Natalia Hajok¹, Daniel Kietyłka¹,
Witold Kimla¹, Weronika Starszak²

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

2. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. N.M.P. w Częstochowie

Abstrakt: Dynamiczny rozwój technologii informatycznych pozwolił na zaimplementowanie nowoczesnych technik do różnych dziedzin życia. Technologia wirtualnej rzeczywistości pozwala na uzyskanie symulacji komputerowego obrazu, dzięki wykorzystaniu sensorów, oprogramowania, oraz specjalnie przygotowanych ekranów i kontrolerów, pozwalających na manipulację obrazem. Implementacja techniki VR znalazła swoje zastosowanie również w naukach medycznych - między innymi w okulistyce, gdzie powstał innowacyjny symulator Eyesi - niemiecki sprzęt pozwalający na symulację zabiegu fakoemulsyfikacji, co potencjalnie pozwala na zredukowanie liczby różnych incydentów i powikłań, wynikających z błędów mikrochirurgii, czy też wszczepienia sztucznego implantu soczewki. Obecnie ta technika jest wykorzystywana i testowana pod względem efektywności wśród rezydentów, niektóre ośrodki w Ameryce niedawno zaczęły wymagać tego szkolenia. Dzięki zastosowaniu kilku poziomów trudności, symulator pozwoli na trening i szkolenie nowicjuszy, jak i tych bardziej doświadczonych.

Słowa kluczowe: fakoemulsyfikacja, VR, Eyesi, zaćma

Abstract: The dynamic development of information technologies has enabled the implementation of modern techniques into various areas of life. Virtual reality (VR) technology makes it possible to simulate a computer image by means of sensors, software, and specially adjusted screens and controllers, to manipulate the image. The implementation of VR technology has also found its way into the medical sciences - including ophthalmology. The Eyesi Simulator, an innovative German training designed to simulate phacoemulsification surgeries, might potentially aid reduction of the number of various possible incidents and complications resulting from either microsurgery errors or placement of an artificial lens implant and thus make ophthalmic surgeries safer and more efficient. This particular training technique is currently being employed and tested for effectiveness among ophthalmology residents, with some centers in America already making it a requirement. The Eyesi Simulator appears to be universal tool as it offers several levels of difficulty suitable for training and coaching of novices as well as the more experienced.

Keywords: phacoemulsification, VR, Eyesi, cataracts

1. Wprowadzenie do technologii VR

Dynamiczny rozwój technologii informatycznych w ostatnich dekadach, doprowadził do informatyzacji społeczeństwa. Implementacja nowoczesnych technologii i innowacji informatycznych w różnych dziedzinach nauk, pozwoliła na poprawienie jakości obecnych procesów. Jedną z takich rewolucji, jest technologia wirtualnej rzeczywistości (ang. Virtual Reality – VR). VR jest rozumiana jako technologia trzech I – interaction (pol. interakcja), immersion (pol. zagłębienie), imagination (pol. wyobraźnia) ^[1]. Składa się na nią wizualizacja obrazu, implementacja przestrzennego dźwięku, a nawet zapach i dotyk, dzięki specyficznym kombinezonom i rękawicom.

W naukach medycznych, VR zaczęto stosować już w latach 90, w celu wizualizacji złożonych danych ^[2], zaś w 2009 roku założono Międzynarodowe Towarzystwo Wirtualnej Rehabilitacji, (którego założeniem jest współpraca pomiędzy lekarzami, inżynierami i informatykami, w celu rozwinięcia technologii VR w dziedzinach medycznych. Obecnie, technologia wirtualnej rzeczywistości jest wykorzystywana w medycynie głównie jako narzędzie do wykonywania symulacji pewnych czynności, w celu treningu operacji (w chirurgii endoskopowej – ilustracja 1 ^[3]), bądź poznawania nowych umiejętności (symulacja znieczulenia zewnątrzoponowego) ^[4-8]. Technologię wirtualnej rzeczywistości można wykorzystać również w dydaktycznym aspekcie medycyny – nanocząsteczki mogą zostać przedstawione w wirtualnym obrazie i następnie dokładniej analizowane, w celu lepszego poznania struktury, jak i modelu trójwymiarowego obiektu ^[2].

Obraz w technologii VR jest najczęściej przedstawiany za pomocą panoramicznych ekranów – przykładowo ekrany występujące w goglach VR mają rozmiar kilku cali. Płynne odświeżanie, najczęściej o wartości 120 Hz, pozwala na uzyskanie dynamicznego obrazu ^[9]. Użytkownik ponadto może kontrolować daną symulację, dzięki zastosowaniu odpowiednich klawiszy, joysticków, kontrolerów do symulacji zadania w danej dziedzinie ^[3]. Przetwarzanie obrazu odbywa się poprzez specjalnie zaprojektowane nagranie śledzące ruchy, jak i wyjścia z kontrolerów.

Celem tego rozdziału monografii, jest przegląd piśmiennictwa dotyczącego wykorzystania technologii wirtualnej rzeczywistości w dziedzinie okulistyki. Obecnie w wielu ośrodkach, wykorzystywany jest niemiecki symulator Eyesi, oparty na wyżej wspomnianej technologii – jest on stosowany do wirtualnego treningu w operacjach zaćmy w tej dziedzinie, w celu zmniejszenia

liczby potencjalnych powikłań, jak i czasu operacji, monitorując w dodatku postępy wyników symulacji.



Ilustracja 1. Symulator chirurgii zatok firmy Flinders, Stobbs, Nicola & Kumar, B Nirmal. (2014). The role of simulation in surgical training. *Otorhinolaryngologist*. 7. 169-172.

2. Zaćma i zabieg fakoemulsyfikacji

Zaćma, inaczej katarakta, jest chorobą narządu wzroku, która może doprowadzić do częściowego, lub całkowitego zaburzenia widzenia ^[10]. Soczewka wraz z wiekiem zwiększa swój rozmiar i twardnieje - białka występujące w soczewce dokonują przemian, które poprzez zwiększanie swojej masy doprowadzają do zmiany kierunku rozchodzenia się światła, czyli refrakcji ^[11]. Soczewka traci właściwość przezroczystości, i przybiera charakterystyczny kolor – w zaćmie jądrowej pierwotnie żółty, a następnie brunatny, ponadto może występować kolor biały w zaćmach korowych ^[12]. Zaćma wrodzona może być wynikiem dziedziczności, aberracji chromosomowych (zespół Downa, trisomii 13 i 18 pary chromosomów), w wyniku zakażenia wewnątrzmacicznego (wirus różyczki, półpaśca, opryszczki, polio czy też grypy), galaktozemii, czynników promieniotwórczych i innych schorzeń dotykających gałkę oczną, takich jak odwarstwienie siatkówki, małopocze, brak tęczówki. Chorobami które przyspieszają rozwój zaćmy są: cukrzyca, zapalenie błony naczyniowej, rogówki lub twardówki, urazy gałki ocznej, niedoczynności przytarczyc, atopowe zapalenie skóry ^[13-17].

Ze względu na morfologię, wyróżnia się 3 główne typy zaćmy: podtorebkową, jądrową i korową [18,19]. Zaćma podtorebkowa tylna jest skutkiem zmętnienia pod torebką tylną, doprowadzając do upośledzenia widzenia, w szczególności przy oglądaniu z bliska czy też przy jasnym świetle – ten typ zaćmy występuje w szczególności u osób młodych, cukrzyków, oraz osób korzystających ze sterydów anabolicznych [18]. Osoby z zaćmą jądrową, u których zmiany zachodzą w strefie jądrowej, mogą doświadczyć pozornej, przejściowej poprawy ostrości wzroku [18]. U pacjentów z zaćmą korową, zmiany zachodzą na obwodzie soczewki – ten typ zaćmy objawia się problemami z widzeniem po zmroku, jak i w ciemnych miejscach. Stan zaćmy można ocenić w cztero-stopniowej skali (od 1 do 4), analizując przejrzystość, jak i kolor odpowiedniej strefy, dla danego typu zaćmy [20-22]. Pacjent dotknięty zaćmą ma objawy stopniowego przymglenia wzroku (postępującego wraz z chorobą), problemy z ocenianiem odległości od punktu, zaburzenia ostrości wzroku, oraz problemy z poruszaniem się.

Rozwiązaniem problemu dla pacjenta, jest operacja zaćmy (operacja wymiany soczewki), która polega na chirurgicznym usunięciu soczewki chorego, oraz jej wymianie na wewnątrzgałkowy implant. Najczęściej stosowanym wariantem operacji jest fakoemulsyfikacja – przyrząd zwany fakoemulsyfikatorem jest pierwotnie wprowadzany do soczewki pacjenta [23,24]. Drgania wykonywane przez urządzenie, rozdrabniają soczewkę i za pomocą końcówki aspirują kawałki. Po usunięciu soczewki (afakia), [25] – narząd wzroku nie ma możliwości ogniskowania światła na siatkówce, gdyż soczewka odpowiada za 30% zdolności skupiającej [26], dlatego konieczne jest wszczęcie implantu, zabieg ten nie jest jednak wolny od powikłań. Do śródoperacyjnych powikłań należą np: upływ ciała szklistego, krwotok nadnaczyniówkowy. Wczesne pooperacyjne to: infekcje i alergia na leki. Do późnych zalicza się : odwarstwienie siatkówki, decentracja implantu [27, 28].

Użycie lasera femtosekundowego FLACS (ang. Femtosecond Laser-assisted Cataract Surgery) ułatwia wykonanie kapsuloreksji– obecnie jednak bardzo niewiele ośrodków stosuje tą terapię i nie wszystkie potencjalne powikłanie zostały poznane [29,30].

3. Symulator Eyesi

Niemiecki symulator Eyesi, jest symulatorem VR, pozwalającym na wykonywanie symulacji wirtualnych operacji zaćmy [31]. Platforma posiada specjalny mikroskop z wysoką rozdzielczością i szerokim polem widzenia,

skierowany na sztuczną głowę – jest on obsługiwany nogami, za pomocą specjalnych pedałów nożnych (ilustracja 2 ^[31]). Podczas symulacji wykorzystywane są cystotomy, kleszcze, sonda do fakoemulsyfikacji oraz kaniula – ponadto można wykorzystać sondę świetlną, endolaser, oraz sondę do witrektomii. Obsługując platformę, można dodatkowo dostosować parametry przebiegu operacji.

Sprzęt przygotowuje przyszłych specjalistów, dzięki wykorzystaniu różnicowanych metod - podczas korzystania z Eyesi, przykładowo rezydent ma do wykorzystania specjalistyczne kursy, w których może posługiwać się odpowiedziami, jak i graficznymi wskazówkami dotyczącymi odpowiedniego cięcia, doskonalić precyzję nacięcia wzdłuż danej osi. Program posiada 4 poziomy trudności zadań – CAT-A pozwala na naukę podstawowych czynności związanych z poprawną obsługą mikroskopu, podstawowe umiejętności mikrochirurgii, czy też nawigację po obszarze oka. W CAT-B obsługujący symulator pozna techniki usuwania soczewki i implementacji sztucznego narządu. Poziom wyżej, czyli CAT-C, oferuje zaawansowane techniki mikrochirurgii i bardziej wymagające przypadki pacjentów, zaś najtrudniejszy CAT-D będzie ostatecznym sprawdzianem umiejętności chirurga, który zmierzy się nie tylko z najtrudniejszymi przypadkami, czy też parametrami utrudniającymi przebieg operacji, ale również presją czasową, która będzie wymagać dynamicznej pracy. Użytkownik po zakończonej symulacji jest oceniany punktowo, ponadto ma wgląd, do swoich poprzednich symulacji, co pozwala na porównywanie wyników poszczególnych operacji.



Ilustracja 2. Symulator Eyesi w trakcie obsługi. Na drugim planie widoczny monitor, na którym poszczególne osoby mogą obserwować przebieg operacji, Eyesi Surgical VRMagic - strona oficjalna, dostęp Styczeń 2023

4. Testy symulatora w Wielkiej Brytanii - Royal College of Ophthalmologists

W 2019 Royal College of Ophthalmologists opublikowało badanie, które miało na celu porównać skuteczność symulatora, wśród rezydentów pierwszego i drugiego roku, oraz rezydentów 3 roku (i wyższych lat) – było to największe takie badanie na świecie, porównujące skuteczność wyników operacji zaćmy pośród rezydentów [32]. W badaniu porównano ilość przypadków pęknięcia tylnej części torebki soczewki (ang. posterior capsular rent - PCR), będącym skutkiem nieprawidłowego przeprowadzenia operacji zaćmy, najczęściej w wyniku błędnego zaplanowania przebiegu operacji – powikłanie to, występuje z częstotliwością 1 do 10 na 200 przypadków operacji [33]. Naukowcy monitorowali efekty pooperacyjne na przestrzeni 7 lat, dzięki danym dostępnym z National Health Service, od 1 kwietnia 2009 roku, do 31 marca 2016 roku. Dane były pozyskiwane z 29 różnych ośrodków, z których 23 posiadały dostęp do symulatora Eyesi, a pozostałe 6 szpitali nie miało dostępu do platformy – badania przeprowadzono w placówkach, gdzie rezydenci wykonali co najmniej 50 operacji zaćmy. Łącznie, w badaniu efektywności symulatora, brało udział 265 rezydentów pierwszego i drugiego roku. Ostatecznie, w ciągu 7 lat, łącznie wykonano 17 831 operacji, z czego w 7711 brał udział rezydenci 2 roku, w 6455 brał udział rezydenci pierwszego roku, zaś w pozostałych 3665 brał udział rezydenci 3 i wyższego roku – ponadto, pośród tych operacji, 6919 zostało wykonanych bez uprzedniego treningu na symulatorze, 8648 (48.5% wszystkich operacji) zostało wykonanych po treningu w symulatorze VR, zaś 2264 operacji zostało dokonanych przez rezydentów w placówkach bez dostępu do platformy. Ilość operacji wykonanych po szkoleniu w symulatorze Eyesi systematycznie rosła z roku na rok – w 2010 roku, gdy wprowadzono platformę do brytyjskich placówek, niecałe 10% operacji zostało wykonanych po symulacji Eyesi, zaś w 2015 roku, ponad 70% operacji było wykonanych przez rezydentów, którzy mieli styczność z platformą, po wielu szkoleniach dostępnych w ramach nauki w Eyesi.

Wyniki uzyskane w badaniu, przedstawiły ilość przypadków, z powikłaniami tylnej części torebki soczewki. W 2264 operacjach bez symulatora Eyesi, wystąpiło 86 przypadków, co stanowiło 3.8% wykonanych operacji. W centrach, gdzie był dostęp do Eyesi, wyniki prezentowały się następująco: z 6919 operacji, wykonanych przed użyciem symulatora, wystąpiły 244 przypadki PCR (3.53% wykonanych operacji), zaś po szkoleniu na symulatorze, spośród 8468 operacji, odnotowano 225 przypadków PCR, co stanowiło 2.6%

przeprowadzonych operacji. Ponadto, porównano ilość przypadków PCR, pomiędzy 2009, a 2015 rokiem, pośród rezydentów pierwszego i drugiego roku z dostępem do Eyesi – w 2009 roku, powikłania wystąpiły pośród 4.2% przeprowadzonych operacji, a w 2015, już tylko w 2.6% przeprowadzonych operacji, dając 38% spadek występujących powikłań PCR. Pośród rezydentów pierwszego i drugiego roku bez symulatora, wartość ta spadła o 3% - w 2009 roku, odsetek przypadków PCR wynosił 2.9%, 2,8% zaś w 2015 roku.

5. Botucatu Medical School

W Botucatu Medical School w Brazylii, porównano wyniki operacji pośród rezydentów 2 roku, w latach 2014-2015. W eksperymencie brały udział 2 grupy, w których każdy rezydent miał przeprowadzić operację fakoemulsyfikacji 10 razy [34]. W pierwszej grupie (G1) znajdowało się 7 rezydentów, przeprowadzających operacje bez szkoleń na platformie Eyesi. W drugiej grupie (G2) znajdowało się 7 rezydentów, którzy ukończyli szkolenie Eyesi na poziomie CAT-C. W próbie dobrano rezydentów, o podobnym doświadczeniu - obie grupy przed rozpoczęciem eksperymentu, posiadały ten sam poziom wiedzy dotyczący procedury fakoemulsyfikacji – wszyscy rezydenci uprzednio wykonali 10 zewnątrztorebkowych operacji zaćmy (ang. Extracapsular Cataract Surgery - ECS), 15 operacji skrzydlika, oraz 20 zabiegów fakoemulsyfikacji.

Wszyscy pacjenci poddani operacji posiadali 2 stopień jądrowej zaćmy, nie wykazywali oni innych objawów. Rezydentów oceniano, na podstawie występujących komplikacji: pęknięcia tylnej części torebki soczewki, pooperacyjnej afakii, przemieszczenia fragmentu jądra do ciała szklistego, czy też zmianę sposobu przeprowadzenia operacji na zewnątrztorebkową operację zaćmy, ze względu na twardość przedniej torebki, uniemożliwiającej fakoemulsyfikację.

W grupie 1 (G1), pośród 70 operacji, wykryto 19 komplikacji (27,14%) przeprowadzonych operacji: 13 pęknięć tylnej części torebki, 3 przemieszczenia fragmentu jądra, 2 konwersję na metodę ECS, oraz 1 przypadek pooperacyjnej afakii – tabela 1. W grupie 2 (G2), która była szkolona na symulatorach Eyesi, wykryto 9 komplikacji (12,86%) przeprowadzonych operacji: 7 pęknięć tylnej części torebki (o 6 mniej niż G1), 1 przypadek przemieszczenia fragmentu jądra (o 2 mniej niż G1), 1 konwersję na metodę ECS (o 1 mniej niż G1) – nie wykryto żadnego przypadku pooperacyjnej afakii, co miało miejsce w G1. Uzyskane wyniki potwierdziły skuteczność programu,

pośród rezydentów o podobnym doświadczeniu – zredukowano liczbę przypadków najczęściej występujących komplikacji w operacji fakoemulsyfikacji, dzięki zastosowaniu szkoleń Eyesi.

Tabela 1. Porównanie liczby przypadków, oraz procentowej ilości komplikacji podczas zabiegu fakoemulsyfikacji w Botucatu Medical School ^[34].

	Grupa G1		Grupa G2 (z Eyesi)	
	Liczba	Częstotliwość	Liczba	Częstotliwość
Operacje fakoemulsyfikacji	70	100%	70	100%
Komplikacje (łącznie)	19	27,14%	9	12,86%
Pęknięcia tylnej części torebki	13	18,57%	7	10,00%
Pooperacyjna afakia	1	1,43%	0	0,00%
Przemieszczenie fragmentu jądra	3	4,29%	1	1,43%
Zmiana metody na ECS	2	2,86%	1	1,43%

6. University of Miami

Badanie skuteczności symulatora Eyesi badano również w University of Miami, Miller School of Medicine w stanie Floryda ^[35]. Wyniki operacji badano między rezydentami 2 roku okulistyki, dokonujących operacji w Miami Veterans Affairs Medical Center (VAMC) w okresie 3 grudnia 2012 do 31 stycznia 2016. Badanie przeprowadzono w dwóch grupach, po 11 rezydentów – pierwsza grupa ukończyła szkolenie Eyesi na poziomie CAT-B, podczas gdy druga grupa nie miała dostępu do symulatora. Obie grupy przed doświadczeniem zaczynały na podobnym poziomie, mając doświadczenie na mokrych preparatach, oraz od 30 do 50 przeprowadzonych operacji fakoemulsyfikacji. W badaniu analizowano liczbę komplikacji, takich jak: rozdarcie tylnej torebki soczewki, wybrzuszenie ciała szklistego, obecność pozostałości fragmentów soczewki, zonulopati, wewnętrznego zapalenia gałki ocznej, dyslokacji implantu soczewki czy też powrót na salę operacyjną wywołany innymi komplikacjami.

W pierwszej grupie, która trenowała na symulatorze Eyesi, przeprowadzono łącznie 501 operacji (średnio 45.5 operacji przypadało na 1 rezydenta), podczas gdy druga grupa bez dostępu do symulatora, wykonała łącznie 454 operacje fakoemulsyfikacji (średnio 41 operacji na rezydenta). W grupie z dostępem do symulatora, odnotowano łącznie 27 unikatowych komplikacji, podczas gdy w przeciwnej grupie wystąpiło 58 przypadków unikatowych komplikacji – jednakże, niektóre komplikacje występowały wspólnie podczas

jednej operacji, dając łącznie 12 operacji z komplikacjami w pierwszej grupie, oraz 23 operacje z komplikacjami w grupie bez symulatora (tabelka 2 ^[35]). Uzyskane wyniki potwierdziły skuteczność symulatora Eyesi – warto wspomnieć, że od roku 2014 każdy rezydent okulistyki w Miami VAMC, musi przejść szkolenie Eyesi na poziomie co najmniej CAT-B ^[35].

Tabelka 2. Komplikacje występujące podczas zabiegów fakoemulsyfikacji – porównanie grupy z symulatorem Eyesi, jak i grupy bez dostępu do symulatora, w Miami VAMC ^[35].

	Grupa G1 (z Eyesi)		Grupa G2	
	Liczba	Częstotliwość	Liczba	Częstotliwość
Operacje fakoemulsyfikacji	501		454	
Komplikacje (łącznie)	27		58	
Operacje z komplikacjami	12	2.4%	23	5.1%
Pęknięcia tylnej części torebki	11	2.2%	22	4.8%
Wybrzuszenia ciała szklстого	11	2.2%	22	4.8%
Pozostałości soczewki	4	0.8%	9	2.0%
Zonulopatia	0	0.0%	3	0.7%
Wewnętrzne zapalenia gałki ocznej	1	0,2%	1	0,2%
Powrót na salę operacyjną do 30 dni od operacji	0	0.0%	1	0,2%

7. Badanie Eyesi w Danii

Na starym kontynencie, w latach 2014-2015, również testowano efekty treningu symulatora Eyesi, pośród lekarzy w Danii ^[36]. Do badania zaproszono 18 chirurgów, o różnym doświadczeniu – dokonano podziału na grupy, ze względu na liczbę przeprowadzonych operacji fakoemulsyfikacji, bez dodatkowej asysty specjalisty: nowicjusze w liczbie 4 (brak operacji), średniozaawansowani w liczbie 4 (od 1 do 75 operacji), doświadczeni w liczbie 7 (od 76 do 999 operacji), oraz eksperci w liczbie 3, którzy przeprowadzili co najmniej 1000 operacji fakoemulsyfikacji.

Pierwotnie, każdy chirurg przeprowadził 3 operacje fakoemulsyfikacji, które były nagrywane i oceniane według kryteriów zawartych w tabeli nr 3 – każdy chirurg był oceniany w skali od 1 (wykonane niepoprawnie) do 5 (wykonane poprawnie) w 13 zadaniach. Po dwóch tygodniach, każdy przechodził szkolenie na platformie Eyesi – szkolenie trwało do momentu uzyskania dwukrotnie z rzędu wyniku 600 punktów (z 700 możliwych) w egzaminie

dostępnym na platformie. Po dwóch tygodniach, ponownie zaproszono chirurgów do wykonania 3 operacji fakoemulsyfikacji, które również nagrano, oraz oceniono według tych samych kryteriów co wcześniej, przez ekspertów w dziedzinie okulistyki.

Tabela 3. Zadania oceniane podczas operacji fakoemulsyfikacji ^[36].

Zadanie	Skala punktów
Technika nacięcia	1 – niepoprawnie wykonane zadanie 2 – zadanie wykonane z wieloma błędami, bądź poprzedzone długim wahaniem się 3 – zadanie wykonane z kilkoma błędami, bądź poprzedzone wahaniem się 4 – zadanie wykonane z niewieloma błędami, bądź poprzedzone krótkim wahaniem się 5 – zadanie wykonane bezbłędnie i natychmiastowo, bez podpowiedzi
Insercja wiskoelaktyku	
Kapsuloreksja – rozpoczęcie	
Kapsuloreksja – zakończenie	
Hydrodyssekcja	
Użycie pierwszego instrumentu	
Użycie drugie instrumentu	
Pierwsze nacięcie jądra soczewki	
Manipulacja jądra soczewki	
Fakoemulsyfikacja jądra soczewki	
Usunięcie kory soczewki	
Wszczepienie sztucznej soczewki	
Zamykanie rany	

Wyniki badań, jak wcześniej wspomniano, porównano między 3 operacjami przed szkoleniem Eyesi, oraz 3 operacjami po szkoleniu (tabela 4 ^[36]). W grupie początkujących chirurgów, średni wynik z 13 wykonywanych zadań wzrósł o 5 punktów (32% więcej), zaś w grupie średniozaawansowanych, aż o 9,8 punktów (38% wzrost), dając rezultaty zbliżone do doświadczonej grupy. W grupie doświadczonych, jak i ekspertów, nie odnotowano znaczących zmian po szkoleniu w Eyesi. W badaniu efektywności Eyesi ponadto zauważono, że do największych beneficjentów szkolenia należą chirurdzy, którzy przeprowadzili mniej niż 75 operacji fakoemulsyfikacji – w grupie doświadczonych, którzy przeprowadzili więcej niż 100 operacji, nie odnotowano znaczących zmian po szkoleniu w symulatorze VR.

Tabela 4. Wyniki uzyskane w 13 zadaniach przed symulacją Eyesi, jak i po symulacji Eyesi pośród 4 różne doświadczonych grup ^[36].

Poziom doświadczenia	Liczba chirurgów	Średni wynik przed treningiem Eyesi	Średni wynik po treningu Eyesi
Początkujący	4	15,33	20,31

Średniozaawansowany	4	25,81	35,58
Doświadczony	7	42,97	42,60
Ekspert	3	48,90	47,78
Łącznie	18	33,90	36,95

8. Podsumowanie

W zabiegu fakoemulsyfikacji każdy krok musi być wykonany poprawnie – nawet najmniejszy błąd, może doprowadzić do komplikacji po zabiegu, infekcji, a nawet do uniemożliwienia przeprowadzenia dalszej części procedury, wynikających z niewłaściwie przeprowadzonych wcześniej kroków w operacji [37]. Dlatego celem symulatora Eyesi, jest nauka możliwie jak najdokładniejszego procesu fakoemulsyfikacji, w celu uniknięcia takich zdarzeń, w szczególności pośród niedoświadczonych rezydentów, gdzie szansa na potencjalne powikłania, jest najwyższa – literatura podaje wyniki, wahające się między 1,8% do nawet 27,4%, w zależności od przeprowadzonych operacji, czy też ilości materiału przyswojonego od koordynatorów [37-41]. Dzięki treningom na symulatorze, przyszły specjalista ma możliwość ćwiczenia nie tylko cięć w zakresie mikrochirurgii, ale również poprawę koordynacji ruchów, precyzji, czy też czujności w różnych częściach operacji fakoemulsyfikacji.

Royal College of Ophthalmologists, we wcześniej wspomnianym badaniu, obliczyło, że obecnie koszt leczenia powikłań, wynikających z błędów przebiegu fakoemulsyfikacji, wynosi pomiędzy 1100 a 2120 funtów. Dzięki zastosowaniu symulatora Eyesi, oszacowano, że co najmniej 280 przypadków powikłań będzie można uniknąć, zostawiając ponad pół miliona funtów w kieszeniach szpitali. Obecnie jednak, większa liczba symulatorów Eyesi jest wymagana, do dalszego postępu w zakresie fakoemulsyfikacji – w UK, podczas przebiegu badania, niektórzy lekarze do najbliższego symulatora mieli ponad 60 kilometrów [32].

Rozwój symulatorów VR może mieć wpływ, na znaczące zredukowanie liczby komplikacji występujących nie tylko w okulistyce, ale również innych dziedzinach medycyny, gdzie precyzja ma kluczowe znaczenie w zabiegach chirurgicznych. Pozwoli to na oszczędności nie tylko pieniędzy, ale również czasu, pozwalając na wykonywanie operacji w większych ilościach, przekładając się na korzyść pacjentów. Obecnie są testowane nowe metody, korzystające z technologii rozszerzonej rzeczywistości (ang. eXtended Reality XR), łączące technologię VR i rzeczywistości rozszerzonej (ang. Augment Reality AR), pozwalające na integrację symulacji świata rzeczywistego, jak i wirtualnego,

które mogą w przyszłości kompletnie zrewolucjonizować, wizualizację treningów w naukach medycznych^[42].

Referencje

- [1] Burdea GC, Coiffet P. *Virtual Reality Technology*. Presence: Teleoperators & Virtual Environments. 2003;12:663-664.
- [2] Mazurek J, Kiper P, Cieślak B, et al. Virtual reality in medicine: a brief overview and future research directions. *Human Movement*. 2019;20(3):16-22. doi:10.5114/hm.2019.83529.
- [3] Stobbs N, Kumar BN. The role of simulation in surgical training. *Otorhinolaryngologist*. 2014;7:169-172.
- [4] Graur F. *Virtual Reality in Medicine — Going Beyond the Limits*. In: Lanyi CS, ed. *The Thousand Faces of Virtual Reality*. IntechOpen; 2014. doi:10.5772/59277.
- [5] Westwood JD, Westwood SW, Felländer-Tsai Li. *Medicine Meets Virtual Reality 21: NextMed*. Amsterdam: IOS Press; 2014.
- [6] Stredney D, Sessanna D, McDonald JS, Hiemenz L, Rosenberg LB. A virtual simulation environment for learning epidural anesthesia. *Stud Health Technol Inform*. 1996;29:164-175.
- [7] Rosenberg LB, Stredney D. A haptic interface for virtual simulation of endoscopic surgery. *Stud Health Technol Inform*. 1996;29:371-387.
- [8] Satava RM. Medical virtual reality. The current status of the future. *Stud Health Technol Inform*. 1996;29:100-106.
- [9] Leclair D. From 60Hz to 240hz: Refresh rates on phones explained. *PCMag UK*. <https://uk.pcmag.com/mobile-phones/142775/from-60hz-to-240hz-refresh-rates-on-phones-explained>. Published September 21, 2022. Accessed February 13, 2023.
- [10] Cataracts. National Eye Institute. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/cataracts>. Dostęp 9 lutego 2023.
- [11] Khan L. Frequency, causes and cutting-edge treatment of cataract: A Review. *American Journal of Biomedical and Life Sciences*. 2015;3(2):25. doi:10.11648/j.ajbls.s.2015030201.14.

- [12] Causes of cataracts. National Eye Institute. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/cataracts/causes-cataracts>. Accessed February 14, 2023.
- [13] Praveen MR, Vasavada AR, Jani UD, Trivedi RH, Choudhary PK. Prevalence of cataract type in relation to axial length in subjects with high myopia and emmetropia in an Indian population. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(1):176-181. doi:10.1016/j.ajo.2007.07.043.
- [14] Luo, Wenxin, et al. "Family-Based Whole Exome Sequencing of Atopic Dermatitis Complicated with Cataracts." *Oncotarget*, vol. 8, no. 35, Impact Journals, LLC, 2017, pp. 59446–54, doi:<https://doi.org/10.18632/oncotarget.19739>.
- [15] Guo H, Tong P, Peng Y, et al. Homozygous loss-of-function mutation of the LEPREL1 gene causes severe non-syndromic high myopia with early-onset cataract. *Clin Genet*. 2014;86(6):575-579. doi:10.1111/cge.12309.
- [16] Jeon HS, Choi M, Byun SJ, Hyon JY, Park KH, Park SJ. Association of Pediatric Atopic Dermatitis and Cataract Development and Surgery. *JAMA Ophthalmology*. 2018;136(8):912-918. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.2166.
- [17] Hsueh YJ, Chen YN, Tsao YT, Cheng CM, Wu WC, Chen HC. The Pathomechanism, Antioxidant Biomarkers, and Treatment of Oxidative Stress-Related Eye Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1255. Published 2022 Jan 23. doi:10.3390/ijms23031255.
- [18] Omulecki W. Zaćma. Okulistyka. <https://www.mp.pl/pacjent/okulistyka/chorobyoczu/chorobysoczewki/73341,zacma>. Accessed February 16, 2023.
- [19] Grading cataracts. The Cataract Course. <http://cataractcourse.com/cataracts-2/grading-cataracts/>. Published February 2, 2017. Accessed February 16, 2023.
- [20] Ben. How to diagnose and Grade Cataracts. EyeGuru. <https://eyeguru.org/essentials/cataract-grading/>. Published August 25, 2019. Accessed February 16, 2023.

- [21] Chylack LT Jr, Leske MC, McCarthy D, Khu P, Kashiwagi T, Sperduto R. Lens opacities classification system II (LOCS II). *Arch Ophthalmol.* 1989;107(7):991-997. doi:10.1001/archophth.1989.01070020053028.
- [22] Thylefors B, Chylack LT Jr, Konyama K, et al. A simplified cataract grading system. *Ophthalmic Epidemiol.* 2002;9(2):83-95. doi:10.1076/oep.9.2.83.1523.
- [23] Hasler PW. *Essential Principles of Phacoemulsification.* Clayton, Panama: Jaypee Highlights Medical Publishers; 2013.
- [24] Yoon SY, Kim E, Shin YJ. Oxidative Stress in Lens. In: Babizhayev MA, Li DWC, Kasus-Jacobi A, Žorić L, Alió JL, eds. *Studies on the Cornea and Lens.* Springer New York; 2015:187-207. doi:10.1007/978-1-4939-1935-2_11.
- [25] Home. Cincinnati Childrens. <https://www.cincinnatichildrens.org/health/a/aphakia>. Dostęp 9 lutego 2023.
- [26] Hambling D. Let the light shine in. *The Guardian.* <https://www.theguardian.com/science/2002/may/30/medicalsecience.research>. Published May 30, 2002. Dostęp 9 lutego 2023.
- [27] Spalton DJ, Szaflik J, Cieślik Krzysztof. In: *Atlas Okulistyki Klinicznej.* Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2007: s. 353.
- [28] Chorążewicz J. Ocena powierzchni oka u pacjentów po operacji fakoemulsyfikacji zaćmy, stosujących w okresie pooperacyjnym 3% roztwór trehalozy. s. 86.
- [29] Lawless M, Bala C. Femtosecond laser-assisted cataract surgery. *US Ophthalmic Review.* 2014;07(02):82. doi:10.17925/usor.2014.07.02.82.
- [30] Ho, Joanne W.; Afshari, Natalie A.. *Advances in cataract surgery: preserving the corneal endothelium. Current Opinion in Ophthalmology* 26(1):p 22-27, 2015. | DOI: 10.1097/ICU.000000000000121.
- [31] Eyesi Surgical. Haag-Streit Simulation. <https://www.vrmagic.com/medical-simulators/Eyesi-surgical>. Dostęp 9 lutego 2023.
- [32] Ferris JD, Donachie PH, Johnston RL, Barnes B, Olaitan M, Sparrow JM. Royal College of Ophthalmologists' National Ophthalmology Database study of cataract surgery: report 6. The impact

- of Eyesi virtual reality training on complications rates of cataract surgery performed by first and second year trainees. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(3):324-329. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-313817.
- [33] Chakrabarti A, Nazm N. Posterior capsular rent: Prevention and management. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(12):1359-1369. doi:10.4103/ijo.IJO_1057_17.
- [34] Lucas L, Schellini SA, Lottelli AC. Complications in the first 10 phacoemulsification cataract surgeries with and without prior simulator training. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2019;82(4). doi:10.5935/0004-2749.20190057.
- [35] Staropoli PC, Gregori NZ, Junk AK, et al. Surgical simulation training reduces intraoperative cataract surgery complications among residents. *Simulation in Healthcare: The Journal of the Society for Simulation in Healthcare*. 2018;13(1):11-15. doi:10.1097/sih.0000000000000255.
- [36] Thomsen AS, Bach-Holm D, Kjærbo H, et al. Operating Room Performance Improves after Proficiency-Based Virtual Reality Cataract Surgery Training. *Ophthalmology*. 2017;124(4):524-531. doi:10.1016/j.ophtha.2016.11.015.
- [37] Randleman JB, Wolfe JD, Woodward M, Lynn MJ, Cherwek DH, Srivastava SK. The resident surgeon phacoemulsification learning curve. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(9):1215-1219. doi:10.1001/archophth.125.9.1215.
- [38] Lee JS, Hou CH, Yang ML, Kuo JZ, Lin KK. A different approach to assess resident phacoemulsification learning curve: analysis of both completion and complication rates. *Eye (Lond)*. 2009;23(3):683-687. doi:10.1038/sj.eye.6703103.
- [39] Badoza DA, Jure T, Zunino LA, Argento CJ. State-of-the-art phacoemulsification performed by residents in Buenos Aires, Argentina. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25(12):1651-1655. doi:10.1016/s0886-3350(99)00270-9.
- [40] Corey RP, Olson RJ. Surgical outcomes of cataract extractions performed by residents using phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg*. 1998;24(1):66-72. doi:10.1016/s0886-3350(98)80076-x.

- [41] Robin AL, Smith SD, Natchiar G, et al. The initial complication rate of phacoemulsification in India. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38(11):2331-2337.
- [42] Logeswaran A, Munsch C, Chong YJ, Ralph N, McCrossnan J. The role of extended reality technology in healthcare education: Towards a learner-centred approach. *Future Healthc J.* 2021;8(1):e79-e84. doi:10.7861/fhj.2020-0112.

ŻYLAKI KOŃCZYN DOLNYCH - AKTUALNIE STOSOWANE METODY TERAPII

Natalia Hajok¹, Paweł Łajczak¹, Witold Kimla¹,
Daniel Kiełtyka¹, Paulina Książkowska¹, Grażyna Waśka²

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Pediatrii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Żylaki kończyn dolnych są szerokim problemem zdrowotnym, dotyczącym nawet połowy społeczeństwa. Ich występowanie jest spowodowane niewydolnym układem zastawek żylnych, a ryzyko wystąpienia związane jest głównie z czynnikami genetycznymi, płcią żeńską, ciążą oraz długotrwałym stanem. Żylaki mogą być bezobjawowe, a jeżeli objawy już występują to najczęściej są to uczucie dyskomfortu, ciężkości i bólu. Często pierwszym wyborem pacjentów, jeśli chodzi o dostępne metody leczenia żylaków kończyn dolnych, jest ablacja laserowa. Cechuje się ona niewielką ilością powikłań, które najczęściej związane są ze zmianą zabarwienia skóry. Zabarwienia te często są samoograniczające i z czasem ustępują. Metoda ablacji laserowej wykazuje taką samą skuteczność jak operacja chirurgiczna, polegająca na wysokim podwiązaniu ze strippingiem. Metodę z użyciem lasera udoskonalono, dzięki czemu może być stosowana w przypadku coraz większych żylaków. Nowością w leczeniu jest też skleroterapia piankowa pod kontrolą USG, która ze względu na swój rozwój technologiczny umożliwia leczenie głębokich żylaków do 10 mm. Możliwe jest dzięki temu usunięcie małych pajęczków, a także doskonale sprawdza się do leczenia żylaków nawrotowych i rekanalizacji żył. Powstanie nowych metod terapii żylaków kończyn dolnych umożliwia dopasowanie metody indywidualnie do pacjenta. Celem pracy jest przedstawienie aktualnie stosowanych terapii, ze skupieniem się na obecnie najczęściej stosowanych, takich jak: leczenie chirurgiczne, laserowa ablacja wewnątrzżylna, ablacja prądem o częstotliwości radiowej i skleroterapia. Coraz popularniejsze i bardziej pożądane przez pacjentów stają się małoinwazyjne metody leczenia, ponieważ wiążą się one z krótszym czasem rekonwalescencji, możliwością wykonania w warunkach ambulatoryjnych oraz znieczuleniem miejscowym.

Słowa kluczowe: żylaki, ablacja wewnątrzżylna, skleroterapia

Abstract : Varicose veins of the lower extremities are a widespread health problem, affecting up to half of the population. Their occurrence is caused by an inefficient venous valve system, and the risk of occurrence is mainly related to genetic factors, female gender, pregnancy and prolonged standing. Varicose veins can be asymptomatic, and if there are symptoms already present, they are usually a feeling of discomfort, heaviness and pain. Often the first choice of patients, in terms of available methods, is laser ablation. It is characterized by a small number of complications, which are most often associated with a change in skin coloration. This discoloration is often self-limiting and disappears with time. The laser ablation method shows the same effectiveness as surgery, involving high ligation with stripping. The laser method has been refined so that it can be used for increasingly large varicose veins. Foam sclerotherapy under ultrasound guidance is also a new treatment, which, due to its technological development, makes it possible to treat deep varicose veins of up to 10 mm. Removal of small spider veins is also possible, and is excellent for treating recurrent varicose veins and recanalization of veins. The emergence of new therapies for lower extremity varicose veins makes it possible to adapt the method individually to the patient. The purpose of this paper is to present the currently used therapies, with a focus on the currently most common ones, such as surgical treatment, intravenous laser ablation, radiofrequency current ablation and sclerotherapy. Minimally invasive treatments are becoming more popular and more desirable to patients, as they are associated with shorter recovery times, the possibility of performing them on an outpatient basis, and local anesthesia.

Keywords: varicose veins, endovenous ablation, sclerotherapy

1. Wstęp

Żylaki to wydłużone i poszerzone żyły o krętym przebiegu z dodatkowym ich uwypukleniem na skórze. Żylaki należą do spektrum przewlekłych chorób żylnych ^[1,2]. Powstają one w wyniku niewydolnego układu zastawek żylnych, w związku z czym dochodzi do cofania się krwi żyłnej. Zjawisko to zwane jest refluksem ^[2]. Badania wskazują, że refluks może także być spowodowany osłabieniem ścian żyły, które przyczynia się do jej rozszerzenia. Prawdopodobną przyczyną osłabienia ścian mogą być: zmieniony skład kolagenu, zmniejszona zawartość elastyny, a także występujący przewlekłe stan zapalny i uwalnianie cytokin. U pacjentów często występuje dodatni wywiad rodzinny pod względem żylaków kończyn dolnych, może on świadczyć o predyspozycji genetycznej ^[3].

Żylaki są częstą przypadłością. Ponad połowa mieszkańców Europy Zachodniej ma różnego rodzaju zmiany żylakowate, z których 15% wymaga leczenia. Według Bonn Vein Study 1/6 mężczyzn i 1/5 kobiet cierpi na przewlekłą niewydolność żylną ^[4].

Żylaki kończyn dolnych najczęściej obejmują żyły odpiszczelowe, odstrzałkowe i ich powierzchniowe odpływy ^[5]. Możemy je podzielić na: teleangiektazje, żylaki siatkowate i żylaki głównych pni żylnych ^[1].

Czynnikami ryzyka są między innymi: płeć żeńska, rasa biała, długotrwała praca siedząca/stojąca, ograniczona mobilność, palenie tytoniu, otyłość, ciąża, przebyte zapalenie żył, starszy wiek, dodatni wywiad rodzinny oraz zakrzepica żył głębokich (jest to niedrożność naczynia żylnego w wyniku zakrzepicy). Niektóre badania wykazały, że dieta uboga w błonnik zwiększa ryzyko wystąpienia żylaków. Badano również wpływ aktywności fizycznej, przyjmowania doustnych środków antykoncepcyjnych oraz hormonalnej terapii zastępczej, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy a także urazów, jednak potrzebne są dalsze badania, aby określić ich wpływ na powstawanie żylaków [1 5 6].

Często objawy żylaków są niewielkie i mają charakter kosmetyczny, związany z wizualnie poszerzonymi żyłami. Jeżeli już występują objawy, to mają one charakter uczucia dyskomfortu po długotrwałym staniu lub siedzeniu, uczucia ciężkości i pulsowania, które przemijają po uniesieniu kończyn dolnych, bólu o charakterze tępych lub tkliwość przy palpacji nad żyłakiem. Mogą pojawiać się także zmiany skórne w postaci zmiany pigmentacji i wyprysku. Rzadziej dochodzi do powstania owrzodzeń, zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych lub krwotoków. Obrzęki występują rzadko, jednak w przypadku pojawienia się są one często jednostronne i związane z dużym żyłakiem [7 8 9]. Warto dodać, że u pacjentów z żylakami kończyn dolnych wykazano częściej rozwijającą się dużą depresję wg DSM-5 (ang. major depressive disorder, MDD), występuje ona zwłaszcza u pacjentów z owrzodzeniami [10].

2. Diagnostyka

Żylaki są głównie diagnozowane podczas badania fizykalnego [2]. Badanie pacjenta powinno się odbywać w pozycji stojącej. Należy ustalić rodzaj, wielkość, lokalizację i rozległość występowania żylaków, a także występowanie obrzęków, zmiany zabarwienia skóry, otarcia i owrzodzenia. Istotne jest odnotowanie występowania żylaków krocza, sromu i pachwin, ponieważ mogą one świadczyć o niewydolności lub niedrożności żył miednicy, które mogą być z kolei spowodowane guzami w jamie brzusznej lub miednicy [1,3].

Pomocne w badaniu mogą być próby czynnościowe takie jak: test Trendelenburga i próba Perthesa.

Test Trendelenburga służy do odróżnienia refluksu głębokiego od powierzchownego. Podczas tego testu pacjent znajduje się w pozycji leżącej, a następnie unosi kończynę dolną pod kątem 45° aby opróżnić żyły. Następnie zakłada się opaskę uciskową w połowie uda i prosi się pacjenta o wstanie. Jeśli wypełnienie żylaków trwa >20 sekund świadczy to o niewydolności

układu powierzchownego. Jeśli jednak dochodzi do tego szybko to świadczy to o niewydolności głębokiej lub mieszanej^[1,7].

Próba Perthesa jest wykonywana w celu odróżnienia niewydolności od niedrożności żył głębokich. Pacjent ma założoną opaskę uciskową w połowie uda i prosi się go, o wykonanie 5 minutowego marszu. Jeżeli po tym czasie żyłki zapadną się, świadczy to o drożności żył głębokich, natomiast ich uwidocznienie świadczy o niedrożności układu głębokiego^[1,7].

W przeszłości refluks badano inwazyjną metodą fluoroskopii. Do ustalenia anatomii i refluksu pomiędzy pniami żyły odpiszczelowej, a jej dopływami wykorzystywano też wstępującą i zstępującą flebografię, jednak koszt i inwazyjność tej metody spowodował, że nie jest wykorzystywana do leczenia żył głębokich^[11].

Dodatkowo można zlecić takie badanie jak USG, aby sprawdzić kierunek przepływu krwi w żyłach, widoczne są wtedy także skrzepliny i niedrożności żyłne. Wyróżniamy 5 sposobów obrazowania przy użyciu zasady Dopplera: Doppler fali ciągłej (ang. continuous wave, CW), Doppler fali pulsacyjnej (ang. pulsed wave, PW), kolorowe kodowanie częstotliwości dopplerowskiej (ang. color Doppler), kodowanie mocy sygnału dopplerowskiego (ang. power Doppler), Doppler spektralny (ang. spectra Doppler)^[12].

USG Doppler stało się złotym standardem do oceny żylaków, ponieważ jest to badanie, które może bezinwazyjnie przekazać najważniejsze informacje o morfologii i funkcji układu naczyń żylnych^[13]. Badanie USG Doppler pozwala na dostarczenie informacji o czasie refluksu, wielkości żył powierzchniowych, lokalizacji anatomicznej, pomaga odróżnić zduplikowaną żyłę powierzchniową od żyły dodatkowej, a także określić głębokość i rozległość refluksu^[14]. Badanie wykonuje się na stojąco, ponieważ ma to naśladować warunki fizjologiczne, w których grawitacja wywołuje refluks. Refluksem określa się przepływ wsteczny >0,5 sekundy w większości żył, prócz układu udowo-podkolanowego gdzie wynosi on 1 sekundę, aby uwzględnić prawidłowy czas zamykania zastawki^[15]. Zaletą badania USG Doppler jest niski koszt, łatwe przenoszenie urządzenia, powtarzalność wyników, bezpieczeństwo dla pacjenta i osoby wykonującej badanie, a także jego obiektywizm^[11,14]. Innymi badaniami, które mogą znaleźć zastosowanie w diagnostyce żylaków są flebografia rezonansu magnetycznego, flebografia tomografii komputerowej i ultrasonografia wewnątrznaczyniowa^[15].

3. Klasyfikacja CEAP

Klasyfikacja CEAP jest uznanym na całym świecie standardem opisu pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami żylnymi [16]. Umożliwia ona dokładność w rozpoznawaniu przewlekłych zaburzeń żylnych, ustandaryzowała diagnostykę, a jej używanie na całym świecie zapewniło powszechny i zrozumiany opis zaburzeń żylnych. Akronim CAEP oznacza: C - objawy kliniczne, E - etiologia (wrodzona, pierwotna, nabyta), A - rozmieszczenie anatomiczne (żyły powierzchowne, perforujące lub głębokie), P - stan patofizjologiczny (niedrożność lub refluks) [17,18].

4. Leczenie

Metody leczenia żylaków kończyn dolnych dzieli się na [1,2,5]:

- niezabiegowe
 - zmiana stylu życia:
 - utrata wagi,
 - ćwiczenia,
 - unoszenie kończyn dolnych,
 - unikanie długotrwałego stania/siedzenia,
 - zaprzestanie palenia,
 - farmakoterapia, leki flebotropowe,
 - pielęgnacja ran w przypadku owrzodzeń,
 - kompresjoterapia,
- zabiegowe:
 - termiczna ablacja wewnątrzżylna:
 - laseroterapia wewnątrzżylna (ang. endovenous laser ablation, EVLT),
 - ablacja prądem o częstotliwości radiowej (ang. radiofrequency ablation, RFA),
 - ablacja żylaków parą wodną (ang. steam vein sclerosis SVS),
 - ablacje nietermiczne:
 - skleroterapia
 - ablacja mechanochemiczna (ang. mechanochemical ablation, MOCA),
 - zamykanie klejem cyjanoakrylowym (ang. cyanoacrylate closure, CAC)

- chirurgiczne:
 - stripping,
 - flebektomia.

4.1. Kompresjoterapia

Kompresjoterapia polega na stosowaniu odpowiednio dobranych pończoch uciskowych. Pończochy te są zakładane w celu zewnętrznego ucisku i przeciwstawieniu się siłom hydrostatycznym nadciśnienia żylnego. Często są przepisywane pacjentom jako pierwszy etap leczenia, mający zredukować uczucie dyskomfortu i obrzęki. Terapia o ucisku 20-30 mmHg jest zalecana pacjentom, którzy nie są kandydatami do ablacji żyły odpiszczelowej. Pończochy uciskowe powinny być zakładane rano i ściągane przed pójściem spać. Konieczność systematycznego codziennego stosowania kompresjoterapii, trudność w zakładaniu pończoch uciskowych, sprawiają, że większość pacjentów rezygnuje ze stosowania tej metody. Mogą być także problematyczne do stosowania u osób w podeszłym wieku, otyłych, z zapaleniem tkanki łącznej lub aktywnym owrzodzeniem ^[1,7,19].

4.2. Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne jest najstarszą metodą terapii żyłaków kończyn dolnych. Zostało ono wymyślone przez Williama Wayne'a Babcocka w 1905 roku.²⁰ Chirurgiczne usunięcie żyłaków jest kojarzone z bolesnym zabiegiem, niosącym za sobą długotrwałą niesprawność, jednak udoskonalenie techniki pozwoliło zmniejszyć te dolegliwości ^[9].

Jedną z możliwych metod leczenia jest stripping, który jest wykonywany z małego cięcia w okolicy pachwiny. Odseparowuje się żyłę odpiszczelową i jej odpływy, a jej koniec podwiązuje równo z żyłą udową, tak aby zostawić jak najmniejszy kikut, ten fragment zabiegu to crossektomia. Kolejne nacięcie przeprowadza się w górnej części łydki, zgodnie z przebiegiem żyły odpiszczelowej. Stripper jest mocowany przez cięcie podkolanowe w żyłę i przechodzi w stronę cięcia pachwinowego, następnie usuwa się żyłę odpiszczelową z okolicy uda. W obecnie stosowanych procedurach usuwa się tylko odcinek udowy, żyła w podudziu jest pozostawiona, ponieważ wiąże się to z mniejszym występowaniem powikłań neurologicznych i ewentualną możliwością wykorzystania pozostawionej żyły w zabiegach kardiologicznych ^[5,7,20,21]. Można też

wykonać samo podwiązanie żyły odpiszczelowej, jednak wiąże się to z dużo większą liczbą nawrotów ^[9].

Istnieją dwie alternatywy strippingu: stripping z wgłobieniem i kriostripping. Stripping z wgłobieniem polega na wprowadzeniu wolnego końca żyły, który jest zamontowany na stripperze do jej wnętrza, a następnie usunięciu naczynia ^[20]. Kriostripping polega na wprowadzeniu sondy zasilanej ciepłym azotem przez cięcie podkolanowe. Następnie mrozi się żyłę, jej dystalny odcinek ulega pęknięciu, a pozostała część jest usuwana z sondą. Nie wykazano różnicy w bólu pooperacyjnym i ubytku czucia w okresie 6 miesięcy od zabiegu pomiędzy strippingiem, a kriostrippingiem ^[19,20].

Podczas konwencjonalnego zabiegu bardzo często stosuje się miniflebektomię jako uzupełnienie strippingu, polega ona na usunięciu żyłaków dopływowych, które mogą zaburzać efekt kosmetyczny, a nawet kliniczny. Zabieg ten może też być wykonywany w warunkach ambulatoryjnych w znieczuleniu miejscowym. Wykonuje się małe nacięcia wzdłuż przebiegu żyłaków, następnie żyły przeciągamy przez nacięcia za pomocą haczyków Muller'a lub kleszczy Graefem'a. Na sam koniec są one odrywane przy użyciu zacisku. Rany są na tyle małe, że nie potrzebują użycia szwów, pozostawiając lepszy efekt kosmetyczny ^[19-21].

Modyfikacją metody miniflebektomii jest podświetlana, wspomagana mechanicznie flebektomia, czyli TIPP (Translumination Powered Phlebectomy) lub TriVex. Te metody polegają na mechanicznym usunięciu żyłaków. Transluminator (silne źródło światła) jest wprowadzany do tkanki podskórnej przez małe nacięcie, umożliwia on uwidocznienie żyłaków, oraz odpowiada za podanie znieczulenia tumescencyjnego. Żyłaki są rozbijane na kawałki i zasyrane specjalną końcówką. Pozwala to na usunięcie dużych skupisk żyłaków w krótkim czasie (około 20 minut). Powikłaniami po zabiegu są siniaki, znaczny ból, obrzęk, parastezja, przeczulica, powstanie zagłębień skórnych pod wpływem zasyrania tkanki i przebarwienia ^[19-22].

Chetter i wsp. porównali flebektomię manualną z zasilaną i pomimo tego, że pacjenci w flebektomii zasilanej mieli mniej nacięć to częściej występowały nawroty żyłaków, a także duże siniaki, ból i obniżona jakość życia po zabiegu w porównaniu z pacjentami po flebektomii tradycyjnej ^[19].

Leczenie chirurgiczne nie jest dobrym rozwiązaniem dla wszystkich pacjentów. U kobiet planujących zajście w ciążę nie powinno się wykonywać wysokiego podwiązania żyłaków, ponieważ zaburza to przepływ krwi w żyłach miednicy. Należy go także unikać u wszystkich osób z obrzękiem limfatycznym i otyłością. Ograniczeniem metody chirurgicznej są też skomplikowane

anatomicznie przypadki, jednak w tym przypadku pomocne jest wykonanie wcześniej dupleks USG. Leczenie inwazyjne jest zalecane u pacjentów, którzy mają powikłania związane z zastojem żylnym takie jak: zakrzepowe zapalenie żył, krwawienia i owrzodzenia. Jest też stosowane w przypadku ablacji bardzo dużych żyłaków, nawet tych przebiegających powierzchownie [8,23,24].

4.3. Termiczna ablacja wewnątrzżylna

Wewnątrzżylna ablacja termiczna dzieli się na ablację za pomocą prądu o częstotliwości radiowej (RFA), ablację laserową (EVLT) i ablację parą wodną (SVS) [1,7].

Te terapie działają poprzez spowodowanie urazu termicznego. Wydzielane ciepło powoduje koagulację krwi i uszkodzenie ściany naczynia, które doprowadza do zakrzepowego i włóknistego zamknięcia żyły [1,5,7]. Dużym plusem ablacji wewnątrzżylnych jest możliwość ich wykonania w warunkach ambulatoryjnych oraz wykorzystując znieczulenie miejscowe [2].

Do wykonania zabiegu termicznej ablacji wewnątrzżylniej konieczne jest znieczulenie tumescencyjne, wykonane pod kontrolą USG. Dzięki tej technice podawane jest znieczulenie w dużej objętości do otaczających żyłaka tkanek. Roztwór złożony jest z: 445 ml 0,9% NaCl, 50 ml 1% lidokainy z epinefryną w stosunku 1:100 000 i 5 ml 8,4% wodorowęglanu sodu. Ta metoda pozwala na podskórną infiltrację lidokainy. Roztwór wypiera krew z naczynia, dzięki czemu wprowadzona sonda ma lepszy kontakt ze śródbłonkiem naczynia, pełni także funkcję radiatora chroniąc przed oparzeniami, zwiększa odległość żyły od otaczających nerwów i tętnic, co także stanowi dodatkową funkcję ochronną, natomiast zawarta w roztworze lidokaina działa przeciwbólowo [7-9].

Najczęstszymi komplikacjami w ablacjach termicznych wewnątrzżylnych są siniaki, które występują u 75% pacjentów. Poważnymi powikłaniami jest możliwość powstania w miejscu połączenia układu głębokiego i powierzchownego zakrzepu, a także uszkodzenie nerwów, drętwienie lub nadwrażliwość wzdłuż leczonej żyły, która ustępuje po kilku tygodniach [2,7]. Metody te są obarczone niskim ryzykiem infekcji, dzięki czemu można je stosować u pacjentów z czynnymi owrzodzeniami. Szacuje się, że odsetek neowaskularyzacji wynosi około 1-1,5%. [20]. Po termicznych ablacjach wewnątrzżylnych zaleca się terapię kompresyjną, ponieważ skraca czas rekonwalescencji i zmniejsza ból [25].

4.3.1. Wewnętrzna ablacja laserowa (EVLT)

EVLT działa wywołując niezakrzepową okluzję żyłaka. Laser wytwarza ciepło, które działając na ścianę naczynia powoduje jej zwłóknienie i powstanie blizny. Zamknięcie żyły zależy od temperatury i czasu ekspozycji na laser [8]. Do żyły w okolicy podkolanowej przez dostęp przezskórny wprowadza się przewodnik typu J, następnie na nim umieszcza się cewnik. Włókno laserowe jest wprowadzane przez cewnik, aż znajdzie się 1-2 cm od połączenia odpiszczelowo-udowego [8,21]. Cała procedura jest wykonywana pod kontrolą USG, ale położenie włókna lasera możliwe jest do ustalenia dzięki obecności tzw. pilota, czyli czerwonego światelka na końcu włókna [20]. Laser działa w trakcie przesuwania go w kierunku miejsca wkłucia. Niestety nie ma możliwości monitorowania temperatury lasera, ani dawki energii dostarczanej. Dawkę wyznacza się empirycznie. Obecnie używa się laserów o długości fali 810 nm, 940 nm, 980 nm, 1320 nm. Ostatnio wprowadzono laser o długości fali 1470 nm, który działa bardziej selektywnie na naczynie krwionośne. Światło lasera wywołuje miejscowy wzrost temperatury, a koniec jego włókna osiąga nawet 800°C, powoduje to zniszczenie ściany naczynia przez denaturację kolagenu i koagulację światła [8,20,21].

Powikłania są w większości małe i samoograniczające się. Są to głównie: ból, siniaki, zmiany skórne, dyskomfort, oparzenia, drętwienia. Zdarzają się również poważne, takie jak: zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich, uszkodzenie naczyń i infekcje, występują one jednak rzadko [8].

Nowością wprowadzoną na rynku jest unowocześnienie światłowodu, wprowadzając pierścień światła wokół przewodu, a nie tylko laser świetlny działający ukierunkowanie do przodu. Dzięki temu działanie lasera na naczynie jest bardziej bezpośrednie i umożliwia leczenie żyłaków o większej średnicy [20].

4.3.2. Ablacja za pomocą prądu o częstotliwości radiowej (RFA)

RFA wykorzystuje sondę przez którą płynie prąd o zmiennej częstotliwości radiowej pomiędzy 300KHz - 1MHz. W efekcie sonda jest nagrzewana do 85-120°C, wywołuje to skurcz śródbłonna, koagulację krwi w świetle naczynia i denaturację białek, a tym samym trwałą okluzję światła naczynia. Sonda jest zakładana tak samo jak w ablacji laserowej przez dostęp podkolanowy. Nowe urządzenia wydzielają ciepło na odcinku 7 cm monitorując tym samym jego temperaturę i czas. Technika ta jest bardzo precyzyjna [20,21,26]. Powikłania

obejmują infekcje, termiczne uszkodzenie nerwów, przebarwienia skóry i zakrzepicę żył głębokich [20].

4.3.3. Ablacja żyłaków parą wodną (SVS)

Jest to najnowsza metoda termiczna, a procedura jest podobna do RFA i EVLT. Para wodna ogrzana do 120°C jest dostarczana do światła naczynia przez cewnik. Metoda ta pozwala na używanie stałych parametrów i określonej ilości energii. Jej zaletą jest cienki i elastyczny cewnik, który pozwoli wykorzystać tę metodę do małych perforatorów. Potrzebne są jednak dalsze badania w celu ustalenia jej długoterminowej skuteczności [20].

4.4. Skleroterapia

Skleroterapia polega na podaniu do zmienionej żyły środka wywołującego stan zapalny, a następnie jej zwłóknienie [3]. Środki do skleroterapii dzieli się na detergenty (np. siarczan tetradecyl sodu), środki osmotyczne (np. hipertoniczna sól fizjologiczna) i środki chemiczne (np. sole jodu) [7]. Wyróżnia się dwie metody skleroterapii: skleroterapię konwencjonalną i skleroterapię piankową. Skleroterapia konwencjonalna polega na podaniu do światła żyłaka tylko środka do obliteracji żyłaków [8].

Obecnie preferowaną metodą leczenia jest skleroterapia piankowa pod kontrolą USG (ang. Ultrasound guided foam sclerotherapy, UGFS). Polega ona na podaniu środka do obliteracji żyłaków wymieszanego z gazem [7]. Obecnie stosowanymi środkami są siarczan sodowy tetradecylu, polidokanol, cyjanoakrylan N-butyłu i środki hipotoniczne [12]. Środek miesza się z gazem najczęściej w stosunku gaz do środka 1:4 lub 1:5, ponieważ bardzo ważną rolę odgrywa lepkość i stabilność pianki. Im roztwór posiada mniejsze pęcherzyki, tym jego struktura jest bardziej lepka i stabilna [8]. Pianka wstrzyknięta do naczynia wypiera z niego krew rozprowadzając się w nim, pozwala to na dokładne kontrolowanie obszaru zajmowania naczynia. Dzięki wykorzystaniu metody USG stało się możliwe docieranie do głębokich naczyń, a także większych żyłaków do 10mm średnicy. Unowocześniona metoda nie musi być już tylko wykorzystywana do leczenia pajęczków, teleangiektazji, czy żył siatkowatych [20]. Metoda ta może być wykonywana w warunkach ambulatoryjnych [2]. Pianka jest wstrzykiwana u pacjentów w pozycji stojącej lub leżącej. W przypadku podawania pianki do żyły odstrzałkowej lub odpiszczelowej, należy wykonać wkłucie co najmniej 10 cm od połączenie podkolanowego

lub odpiszczelowo-udowego, robi się to w celu uniknięcia zakrzepicy żył głębokich. Następnie unosi się kończynę, aby nie doszło do przemieszczenia pianki. Nie zaleca się natychmiastowego założenia opatrunków uciskowych^[8]. Pończochy uciskowe zakładane są po odczekaniu 10 minut od czasu zakończenia zabiegu. Mimo braku jednoznacznych dowodów wskazujących na skuteczność zastosowanej terapii uciskowej, część lekarzy zaleca ją przez kolejne 4 tygodnie po zabiegu^[8,22].

Zaletami przedstawionej metody są między innymi brak znieczulenia, mała liczba nakłuć, krwiałaków oraz brak ryzyka powstania oparzeń. Skleroterapia jest dobrą metodą do leczenia żylaków nawrotowych, które ze względu na swoją budowę i blizny mogą nie nadawać się do leczenia za pomocą RFA lub EVLT, a ponowna operacja klasyczna niesie za sobą duże ryzyko powikłań. Metoda ta sprawdza się także przy wystąpieniu rekanalizacji odcinkowych po wcześniejszych zabiegach RFA lub EVLT^[20,24]. Do wad należy możliwość powstania przebarwień skórnych, przejściowe zaburzenia neurologiczne np. zaburzenia widzenia, migrenopodobny ból głowy, splątanie, zakrzepowe zapalenie żył występujące do 2 tygodni po zabiegu. Przebarwienie skóry jest najczęstszym powikłaniem, jednak z czasem większość ustępuje. Odnotowano także pojedyncze przypadki zatorowości^[7,8,20]. Skleroterapia jest przeciwwskazana u osób z objawowym przetrwałym otworem owalnym, ciężką trombofilią i w ciąży^[24].

European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy zalecił w 2006 roku stosowanie różnych objętości środków obliterujących, w zależności od wielkości leczonej żyły. Żyły siatkowate wymagały małej objętości i stężenia środka. Maksymalna objętość środka do jednorazowego podania to 10 ml^[22].

Badanie przeprowadzone przez Yamaki i wsp. wykazało, że pod względem zamknięcia żyły odpiszczelowej i nawrotu żylaków po roku, skleroterapia piankowa pod kontrolą USG była lepsza od skleroterapii płynnej pod kontrolą USG, jednak ograniczeniem tego badania była mała wielkość próby i krótki czas obserwacji^[23].

4.5. Ablacje mechanochemiczna

Polega na wprowadzeniu do światła naczynia drucianej końcówki i jej obracaniu z prędkością 3500 obrotów/min oraz podania środka obliteracyjnego. Kończówka powoduje uszkodzenie śródbłonna i zamknięcie naczynia^[27].

4.6. Zamykanie klejem cyjanoakrylowym CAC

Klej cyjanoakrylowy podawany jest do światła naczynia, gdzie dochodzi do jego polimeryzacji, a w wyniku reakcji zapalnej żyły do jej włóknienia [20].

5. Porównanie terapii

W 5 letniej obserwacji po leczeniu niewydolności żyły odpiszczelową metodą ablacji laserowej i wysokiego podwiązania ze strippingiem, uzyskano lepsze wyniki niż skleroterapią piankową pod kontrolą USG. Częstość nawrotów refluksu w połączeniu odpiszczelowo-udowym po 5 latach była większa w skleroterapii piankowej pod kontrolą USG i ablacji laserowej, niż w wysokim podwiązaniu ze strippingiem [28]. Laseroterapia wewnątrzżylna i ablacja prądem o częstotliwości radiowej mają podobny współczynnik bezpieczeństwa i skuteczności [29]. Interwencje termiczne były związane z gorszą skalą ogólnej jakości życia niż interwencje nietermiczne, ale miały mniejsze ryzyko nawracającej niewydolności, od skleroterapii piankowej pod kontrolą USG [14]. Skleroterapia piankowa wykazuje większy odsetek powikłań, niż skleroterapia płynna, jednak ma ona bardziej stabilny klinicznie efekt [30]. Skleroterapia piankowa pod kontrolą USG ma mniejsze koszty niż ablacja laserowa i ablacja prądem o częstotliwości radiowej, mimo możliwości reinterwencji [31].

6. Podsumowanie

Żylaki kończyn dolnych są problemem powszechnym ale nie są tylko problemem kosmetycznym, lecz mogą powodować także wiele różnych konsekwencji zdrowotnych [8]. Wprowadzenie nowych technologii zrewolucjonizowało leczenie żylaków. Duplex USG poprawił każdy aspekt związany z terapią żylaków, od diagnostyki po leczenie [15]. Pomimo dalszego stosowania metod chirurgicznych, coraz większe znaczenie w leczeniu żylaków mają metody małoinwazyjne, które zapewniają pacjentowi większy komfort w trakcie i po zabiegu, a jednocześnie pozwalają mu na szybszy powrót do codziennego funkcjonowania [5,26]. Ważnym aspektem metody małoinwazyjnej jest również korzystny efekt kosmetyczny. Dla pacjentów jest to często kluczowy czynnik decydujący o tym, która metoda będzie według nich najlepsza [19,20].

Referencje

- [1] Piazza G. Varicose veins. *Circulation*. 2014;130(7):582-587. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008331.
- [2] Heller JA, Evans NS. Varicose veins. *Vasc Med*. 2015;20(1):88-90. doi:10.1177/1358863X14566224.
- [3] Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, Schottenfeld D. The Epidemiology of Chronic Venous Insufficiency and Varicose Veins. *Annals of Epidemiology*. 2005;15(3):175-184. doi:10.1016/j.annepidem.2004.05.015.
- [4] Enzler MA, Bisang* U, Amann-Vesti* B. Treatment of varicose veins with minimally invasive methods: Is conventional surgery still a “gold standard”? *Acta Chirurgica Belgica*. 2010;110(3):263-266. doi:10.1080/00015458.2010.11680614.
- [5] Raetz J, Wilson M, Collins K. Varicose Veins: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019;99(11):682-688.
- [6] Atkins E, Mughal NA, Place F, Coughlin PA. Varicose veins in primary care. *BMJ*. Published online July 7, 2020:m2509. doi:10.1136/bmj.m2509.
- [7] Youn YJ, Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J Intern Med*. 2019;34(2):269-283. doi:10.3904/kjim.2018.230.
- [8] Bhayani R, Lippitz J. Varicose Veins. *Disease-a-Month*. 2009; 55(4):212-222. doi:10.1016/j.disamonth.2008.12.003.
- [9] Wright N, Fitridge R. Varicose veins - natural history, assessment and management. *Aust Fam Physician*. 2013;42(6):380-384.
- [10] Cheng CY. Risk of new onset major depressive disorder among patients with varicose veins: A multi-institution database study. *Journal of Psychosomatic Research*. 2022;161:111003. doi:10.1016/j.jpsychores.2022.111003.
- [11] Malgor RD, Labropoulos N. Diagnosis and Follow-up of Varicose Veins with Duplex Ultrasound: How and Why? *Phlebology*. 2012;27(1_suppl):10-15. doi:10.1258/phleb.2011.012s05.

- [12] Gawas M, Bains A, Janghu S, Kamat P, Chawla P. A Comprehensive Review on Varicose Veins: Preventive Measures and Different Treatments. *Journal of the American Nutrition Association*. 2022;41(5):499-510. doi:10.1080/07315724.2021.1909510.
- [13] Partsch. Varicose veins and chronic venous insufficiency. *Vasa*. 2009;38(4):293-301. doi:10.1024/0301-1526.38.4.293.
- [14] Farah MH, Nayfeh T, Urtecho M, et al. A systematic review supporting the Society for Vascular Surgery, the American Venous Forum, and the American Vein and Lymphatic Society guidelines on the management of varicose veins. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2022;10(5):1155-1171. doi:10.1016/j.jvsv.2021.08.011.
- [15] Mowatt-Larssen E, Shortell CK. Treatment of Primary Varicose Veins Has Changed with the Introduction of New Techniques. *Seminars in Vascular Surgery*. 2012;25(1):18-24. doi:10.1053/j.semvascsurg.2012.02.002.
- [16] Lurie F, Passman M, Meisner M, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2020;8(3):342-352. doi:10.1016/j.jvsv.2019.12.075.
- [17] Zegarra TI, Tadi P. CEAP Classification Of Venous Disorders. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022. Accessed February 28, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557410/>.
- [18] Hess CT. Venous Ulcer Assessment and Management: Using the Updated CEAP Classification System. *Adv Skin Wound Care*. 2020;33(11):614-615. doi:10.1097/01.ASW.0000719052.33284.73.
- [19] Bachoo P. Interventions for uncomplicated varicose veins. *Phlebology*. 2009;24(1_suppl):3-12. doi:10.1258/phleb.2009.09s002.
- [20] Chwała M, Szczeklik W, Szczeklik M, Aleksiejew - Kleszczyński T, Jagielska - Chwała M. Varicose Veins of Lower Extremities, Hemodynamics and Treatment Methods. *Adv Clin Exp Med*. 2015;24(1):5-14. doi:10.17219/acem/31880.

- [21] Carr SC. Current Management of Varicose Veins: *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2006;49(2):414-426. doi:10.1097/00003081-200606000-00022.
- [22] Feliciano BA, Dalsing MC. Varicose Vein: Current Management. *Advances in Surgery*. 2011;45(1):45-62. doi:10.1016/j.yasu.2011.03.005.
- [23] Murad MH, Coto-Yglesias F, Zumaeta-Garcia M, et al. A systematic review and meta-analysis of the treatments of varicose veins. *J Vasc Surg*. 2011;53(5 Suppl):49S-65S. doi:10.1016/j.jvs.2011.02.031.
- [24] Pichot O, De Maeseneer M. Treatment of Varicose Veins: Does Each Technique Have a Formal Indication? *Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy*. 2011;23(4):250-254. doi:10.1177/1531003511433337.
- [25] Ma F, Xu H, Zhang J, et al. Compression Therapy Following Endovenous Thermal Ablation of Varicose Veins: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Vasc Surg*. 2022;80:302-312. doi:10.1016/j.avsg.2021.09.035.
- [26] Hartmann K. Endovenous (minimally invasive) procedures for treatment of varicose veins: The gentle and effective alternative to high ligation and stripping operations. *Hautarzt*. 2020;71(S2):67-73. doi:10.1007/s00105-019-04532-y.
- [27] Gao RD, Qian SY, Wang HH, Liu YS, Ren SY. Strategies and challenges in treatment of varicose veins and venous insufficiency. *World J Clin Cases*. 2022;10(18):5946-5956. doi:10.12998/wjcc.v10.i18.5946.
- [28] Hamann SAS, Giang J, De Maeseneer MGR, Nijsten TEC, van den Bos RR. Editor's Choice – Five Year Results of Great Saphenous Vein Treatment: A Meta-analysis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2017;54(6):760-770. doi:10.1016/j.ejvs.2017.08.034.
- [29] He G, Zheng C, Yu MA, Zhang H. Comparison of ultrasound-guided endovenous laser ablation and radiofrequency for the varicose veins treatment: An updated meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2017;39:267-275. doi:10.1016/j.ijss.2017.01.080.

- [30] Bi M, Li D, Chen Z, Wang Y, Ren J, Zhang W. Foam sclerotherapy compared with liquid sclerotherapy for the treatment of lower extremity varicose veins: A protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine*. 2020;99(22):e20332. doi:10.1097/MD.00000000000020332.
- [31] Davies HO, Popplewell M, Darvall K, Bate G, Bradbury AW. A review of randomised controlled trials comparing ultrasound-guided foam sclerotherapy with endothermal ablation for the treatment of great saphenous varicose veins. *Phlebology*. 2016;31(4):234-240. doi:10.1177/0268355515595194.

ZASTOSOWANIE NANOKRYSTAŁÓW KWANTOWYCH W MEDYCYNIE

Tomasz Furgo^{1,2}, Tola Kotkiewicz¹, Julia Gawron¹,
Łukasz Grajcarek¹, Michalina Masternak¹, Agnieszka Sawina¹

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Oddziale Klinicznym Kardiologii, Transplantologii, Chirurgii Naczyniowej i Endowaskularnej SCCS (3)

Abstrakt: Pomimo ogromnych postępów w nanomedycynie, obserwuje się deficyt produktów tworzonych w tej gałęzi przemysłu medycznego, które byłyby regularnie wykorzystywane w środowisku klinicznym. Jednym z nowatorskich rozwiązań wykorzystania wiedzy z dziedziny nanomedycyny są Nanokryształy Kwantowe. Posiadają one specyficzne właściwości optyczne, dzięki czemu mają różne możliwości zastosowania. Nanokryształy te mogą być wykorzystywane jako środki kontrastowe w obrazowaniu tkanek głębokich i guzów, spotykamy je w bioczułnikach, mogą posłużyć do detekcji komórek przy użyciu fluorescencji, a także stosuje się je w terapii fotodynamicznej nowotworów czy celowanym podawaniu leków. Celem tego rozdziału jest opisanie zastosowania Nanokryształów Kwantowych w medycynie.

Słowa kluczowe: kropki kwantowe, medycyna, bioobrazowanie

Abstract: Despite tremendous advances in nanomedicine, there are still not enough products in this branch of the medical industry that are regularly used in clinical work. One innovative solution drawing upon knowledge from the field of nanomedicine is Quantum Nanocrystals. These crystals have specific optical properties, providing them with various potential applications. The Nanocrystals are applied as contrast agents in imagining deep tissues and tumors; found in biosensors, used for cell detection through fluorescence, as well as applied in photodynamic therapy for cancer and targeted drug delivery. The objective of this chapter is to describe the utilization of Quantum Nanocrystals in medicine.

Keywords: quantum dots, medicine, bioimaging

1. Wstęp

Od końca lat 90. XX wieku nanomedycyna ogromnie się rozwinęła, a zainteresowanie tą dziedziną medycyny stale rośnie. Według niedawnego badania, od 2020 r. opublikowano ponad 32 000 publikacji dotyczących nanomedycyny. Niemniej jednak ilość wiedzy nie przekłada się na wykorzystanie tych nowatorskich informacji w pracy klinicystów tak dobrze, jak można by zakładać ^[1]. Pandemia COVID-19 rozbudziła nadzieję na szersze wykorzystanie osiągnięć nanomedycyny. Ta gałąź medycyny przyczyniła się do wytworzenia szczepionki przeciwko COVID-19 ^[2].

Wzrasta zainteresowanie nanocząstkami lipidowymi, (ang. Lipid Nanoparticles, LNPs), stosowanymi jako wektory ^[3-5]. Istnieje również możliwość wykorzystania nanocząstek nieorganicznych, stanowiących dużą i różnorodną grupę związków, ale nadal niedostatecznie docenionych. Nanocząsteczki nieorganiczne bazują głównie na metalach. Przykładami takich związków są nanocząsteczki srebra AgNPs, nanocząsteczki złota AuNPs, szkielety metaloorganiczne, (ang. Metal-Organic frameworks, MOFs), jak również Kropki Kwantowe (ang. Quantum Dots, QDs) ^[6-9]. Kropki kwantowe to nanokryształy wielkości 1-15 nm, zbudowane z półprzewodników. Po raz pierwszy zostały opisane w latach 80. XX wieku przez Alexeia Ekimova ^[10]. Z powodu ich unikalnych właściwości optycznych, QDs są coraz częściej stosowane jako barwniki wysoko-kontrastowe i foto-stabilne zarówno w medycynie, jak i badaniach środowiskowych.

QDs są używane jako fluorescencyjne substancje markerowe w badaniach nad biologią komórki ^[14]. Zgodnie z ich właściwościami chemicznymi, QDs mogą być podzielone na 12 klas ^[9, 13, 15-23].

Większość QDs zbudowana jest na zasadzie schematu, w którym metal ciężki jest otoczony półprzewodnikami szerokopasmowymi takimi jak np. CdTe, PbSe, ZnSe ^[9-12]. Odstępstwem od tej reguły są QDs złożone tylko z pojedynczej jednostki półprzewodnika np. Si QDs lub nanokryształy bazujące na polimerach półprzewodników. Przykładem polimeru półprzewodnikowego jest NIR800, który emituje falę światła 800nm i wykorzystywany jest w obrazowaniu in vivo oraz cytometrii przepływowej ^[13].

Klasa	Przykład
IB - VIA	Cu ₂ S
IB - VIIA	AgBr
IIB - VIA	ZnSe, ZnS, ZnO, CdS, CdSe, CdTe, HgS
IIIA – VA	AlSb, AlAs, AlP, GaSb, GaAs, InAs, InP
IVA – VIA	PbS, PbSe, PbTe
IVA	C, Si, Grafen
VA	Czarny Fosfor
IB – IIIA – VIA	CuInS ₂ , CuInSe ₂ , AgInS
Kropki P	NIR800
TMDCs	TiSe ₂ , TaS ₂ , MoSe ₂
MXene	Nb ₂ C, Ti ₃ C ₂
Perovskite	CsPbI ₃

Tabela 1. 12 klas Kropek Kwantowych [65].

2. Właściwości Quantum Dots

2.1. Zdolność do wzbudzania elektronów

Pojedynczy foton padający na światłoczuły półprzewodnik może spowodować wzbudzenie więcej niż jednego elektronu w paśmie przewodnictwa. Mechanizm ten znany jest jako generowanie licznych ekscytonów (ang. Multiple Exciton Generation, MEG). Pojedynczy foton może wzbudzić tylko jeden elektron. Zwielokrotnienie tego procesu prowadzi do wytworzenia fotoprądu. Selenek ołowiu jest pierwszym materiałem, na którym zaobserwowano MEG [24,25].

2.2. Fotoluminescencja

Nanokryształy mają zdolność fotoluminescencji. Jej wartość jest różna w zależności od rozmiarów QDs - mniejsze QDs mają szersze pasmo wzbronione. W rezultacie uwalniany jest foton o większej energii, ponieważ potrzeba więcej energii do wzbudzenia elektronu. Analogicznie, duże QDs mają krótkie pasmo wzbronione. Podczas syntezy Kropek Kwantowych kontroluje się zdolność nanomateriałów do emisji światła. Manipulując rozmiarem kryształów można zmieniać uzyskiwaną długość promieniowania. Transmisyjna mikroskopia elektronowa, chromatografia wykluczania (ang. Size-exclusion

chromatography) i dynamiczne rozpraszanie światła (ang. Dynamic light scattering , DLS) są wykorzystywane do pomiaru wielkości QDs.

Luminescencja w QDs może zachodzić na różne sposoby. Foton może zostać uwolniony, gdy powstaje on z elektronu przechodzącego z energetycznie najniższego stanu wzbudzenia do energetycznie najwyższego stanu spoczynku – proces ten nazywamy emisją z krawędzi pasma (ang. Band edge emission, BEE). Różnica energii między najwyższym a najniższym stanem energetycznym, to energia uwalnianego fotonu. W pewnych okolicznościach wzbudzony elektron wstępnie rozprasza energię w postaci fononu, po czym wraca do stanu podstawowego i emituje foton [26-29].

2.3. Absorbancja i Emisja

QDs są wykorzystywane do bioobrazowania, ponieważ przesunięcie Stokesa (różnica między maksymalną długością fali emisji a maksymalną długością fali absorbancji) barwnika fluorescencyjnego jest niewiele większe (ok. 15 do 30 nm) niż QDs. Przesunięcie Stokesa wynosi około setek nanometrów dla QDs, dlatego do bioobrazowania wykorzystuje się źródła multipleksowych długości fali. Jeśli rozkład rozmiarów zsyntetyzowanych QDs nie jest jednorodny, to zakres emisji długości fali jest większy. Barwnik fluorescencyjny wykazuje asymetryczną emisję [30-33].

2.4. Wydajność kwantowa

Stosunek liczby fotonów emitowanych do liczby fotonów absorbowanych jest znany jako wydajność kwantowa. Barwnik fluorescencyjny ma dużą wydajność kwantową ok. 100%, ale gdy barwnik fluorescencyjny jest przyłączony do biomolekuły, wydajność kwantowa jest zmniejszona [34-36].

2.5. Fotostabilność

Barwnik fluorescencyjny ma mniejszą fotostabilność niż QDs. Nawet przy dużym natężeniu oświetlenia z różnych źródeł, wpływ na fotostabilność QDs jest mniejszy w porównaniu z barwnikiem fluorescencyjnym. Ta właściwość pomaga w ciągłej obserwacji QDs w bioobrazowaniu [37-40].

2.6. Żywotność fluorescencyjna

Kropki kwantowe mają dłuższy czas życia fluorescencji (ang. Fluorescence lifetime) (około 20-40 ns) niż barwnik fluorescencyjny (około < 6 ns). Właściwość ta pozwala na redukcję autofluorescencji ^[41].

2.7. Struktura

Typowy układ QDs składa się z rdzenia i powłoki. Rdzeń decyduje o właściwościach optycznych QDs i w większości przypadków ma charakter hydrofobowy ^[42]. Zewnętrzną warstwą QDs jest najczęściej powłoka zbudowana z materiałów nieorganicznych. Nanokryształy typu rdzeń-powłoka (ang. Core-shell quantum dots) są hydrofobowe i rozpuszczalne w rozpuszczalniku organicznym. Dla zastosowań biologicznych QDs muszą być rozpuszczalne w wodzie. Aby nadać nanokryształom właściwości hydrofilowych, QDs zostają pokryte powłokami z materiału hydrofilowego ^[43-48]. Rdzenie nie mają bezpośredniego zastosowania biologicznego, ponieważ mają słabą stabilność i niską wydajność kwantową. Powłoka jest wymagana dla wysoce luminescencyjnych i stabilnych QDs. Najczęściej wykorzystywanymi kombinacjami półprzewodników do tworzenia struktury rdzeń-powłoka są CdS/ZnS, CdSe/ZnS, CdSe/CdS oraz InAs/CdSe ^[49].

3. Metody syntezy kropek kwantowych

Proces syntezy jest kluczowym etapem, aby celowo zmodyfikować wybrane właściwości QDs. Podczas tego procesu można całkowicie zmienić cechy nanokryształów. Istnieją dwa główne podejścia do syntezy Kropek Kwantowych:

- podejście typu "góra-dół"
- podejście typu "dół-góra"

jednak istnieją również inne schematy, pozwalające uzyskać wybrane produkty.

3.1. Podejście "góra-dół"

W tym podejściu wykorzystuje się różne techniki, takie jak litografia wiązką elektronów, implantacja jonów, epitaksja z wiązek molekularnych

i litografia rentgenowska [50-52]. Dzięki tym procesom można zmniejszać wielkość elementów do rozmiarów nanokryształów.

To podejście ma jednak wady, na przykład możliwe jest wystąpienie defektów na powierzchni elementów kryształów [53-55]. Proces syntezy QDs tą metodą jest drogim procesem. Dawniej do syntezy materiałów o małych rozmiarach stosowano mechaniczne metody mielenia. Łatwe, szybkie i proste metody ablacji laserowej były również popularne w syntezie materiałów o małych rozmiarach. Metodą ablacji laserowej możemy zsyntetyzować QDs azotku galu [56].

3.2. Podejście "dół-góra"

W tym podejściu cząsteczki lub skupiska atomów są przyłączane stopniowo do siebie, tworząc QDs. Metoda "dół-góra" ma szerokie zastosowanie, ponieważ procesy te są bardzo proste. Istnieją dwie główne metody w tym podejściu:

- a) mokre metody chemiczne (ang. Wet chemical methods, WCP)
- b) metody fazy gazowej (ang. Vapor phase methods, VPM).

Podejście to daje duże możliwości manipulacji rozmiarami i właściwościami nanomateriałów. W prosty sposób można kontrolować ważne przy ich syntezie parametry takie jak: temperatura, grubość podwójnej warstwy elektrostatycznej, stabilizatory, proces formowania miceli, stosunek związków anionowych do kationowych, stężenia prekursorów i rozpuszczalnika [57].

3.3. Metoda mikroemulsyjna

W temperaturze pokojowej układ mikroemulsji nadaje się do wytwarzania kropek kwantowych. Wykorzystuje się tutaj substancje takie jak:

- mikroemulsje - olej w wodzie,
- odwrócone mikroemulsje - woda w oleju.

W niektórych przypadkach zamiast wody można również stosować inne rozpuszczalniki polarne, takie jak alkohol. Do przygotowania kropek kwantowych stosuje się metodę odwróconych miceli (ang. Opposite micelle method, OMM), w której dwie niemieszające się ze sobą cieczce (woda polarna i niepolarnie długołańcuchowe alkany) łączy się w celu utworzenia emulsji. Środki powierzchniowo czynne, takie jak aerozol OT (AOT), bromek

cetylotrimetyloamoniowy (CTAB), dodecylosiarczan sodu (SDS) lub Triton-X, można stosować do rozpraszania nanoskalowych kropelek wody w roztworach alkanów. Oba końce środka powierzchniowo czynnego są zakończone grupami hydrofilowymi i grupami hydrofobowymi, dlatego w środowisku olejowym tworzy się wiele małych kropelek zwanych micelami, które są wykorzystywane w dalszych procesach syntezy QDs [58,59].

3.4. Metoda zolowo-żelowa

Od wielu lat do projektowania nanocząstek, w tym również QDs, stosuje się metody zolowo-żelowe. Zole są zwykle przygotowywane przy użyciu prekursorów metali (zwykle alkoholatów, octanów lub azotanów) w środowisku kwaśnym lub zasadowym. Hydroliza, kondensacja (tworzenie zolu) i dalsze opracowywanie materiałów to trzy kluczowe etapy tego procesu (tworzenie żelu). Następnie prekursory metali są hydrolizowane i kondensowane z wytworzeniem zolu, który jest następnie polimeryzowany z wytworzeniem sieci (żelu). Metodę tę wykorzystano do opracowania kropek kwantowych II-VI i IV-VI, takich jak CdS, ZnO i PbS. Na przykład QDs ZnO przygotowano przez zmieszanie octanu cynku z roztworami etanolu i wodorotlenku sodu, a następnie pozostawiono tę mieszaninę na powietrzu. Proces jest prosty, tani i skalowalny. Głównymi wadami procesu zolowo-żelowego są szeroki rozkład wielkości i duża kumulacja defektów [60,61].

3.5. Metoda rozkładu termicznego

W tej metodzie użyto trioktylofosfiny/tlenku trioktylofosfiny (TOP/TOPO) jako rozpuszczalnika i ligandu do syntezy QDs CdSe. Półprzewodniki o szerszym paśmie wzbronionym, takie jak ZnS i CdS, są używane do pokrycia rdzenia, zbudowanego z CdSe. Proces ten zwiększa wydajność fotoluminescencji. Chlorek kadmu, siarczek sodu i alkohol poliwinylowy są używane do kropek kwantowych siarczku kadmu [62-64].

4. Zastosowanie Quantum Dots w medycynie

4.1. Obrazowanie żywych komórek i obrazowanie in vivo

QDs mają niesamowite właściwości optyczne, w tym wysoką wydajność kwantową, wysoki współczynnik ekstynkcji, wysoką odporność

na fotowyswielanie i nadają przerywane sygnały fluorescencji (migania). Ponadto stwierdzono, że widma emisyjne Kropek Kwantowych są skorelowane z ich średnicą, co umożliwia dostrojenie właściwości optycznych poprzez manipulację wielkością cząstek^[67]. Długość fali emisji jest wprost proporcjonalna do średniej średnicy cząstek^[68]. Na przykład CdSe QDs mogą emitować fluorescencję o różnej długości fali w zakresie widzialnym (400–600 nm) poprzez manipulowanie wielkością ich cząstek.

Co więcej, zarówno wielkość cząstek, jak i widma emisji QDs można dostosować poprzez manipulację składem rdzenia. Na przykład QDs z rdzeniem CdS posiadają średnicę cząstek w zakresie 1–6 nm i wykazują widma emisyjne w zakresie promieniowania ultrafioletowego (UV-VIS) w zależności od wielkości cząstek. Tymczasem QDs z rdzeniem InAs posiadają porównywalne średnice cząstek, ale wykazują widma emisyjne w obszarze podczerwieni (IR).

Powyższe cechy pozwalają na szerokie zastosowania kropek kwantowych jako doskonałe sondy fluorescencyjne do różnego rodzaju obrazowania biomedycznego^[69]. Na poziomie komórkowym QDs są wykorzystywane do wizualizacji składników wewnątrzkomórkowych. Kroplki Kwantowe są łatwo absorbowane przez komórki dzięki ich drobnej wielkości cząstek.

Tabela 2. Quantum Dots wykorzystywane w obrazowaniu^[66].

QDs	Wykorzystanie	Metoda spektroskopowa	In Vitro/ViVo	Długość emitowanej fali lub rozmiar QDs
CdSe: ZnS	Detekcja komórkowa oraz bioczuJNIKI	Fluorescencja	Vitro	1,5 – 4 nm
CdSe: ZnS: SiO ₂	Obrazowanie biologicznych struktur	Fluorescencja	Vitro	550 nm i 630 nm
CdTe: CdSe	Obrazowanie komórek nowotworowych	Fluorescencja	Vivo	NIRS(ang. Near infrared spectroscopy)
CdSe: Zns	Wiązanie cząstek glukozy	Fluorescencyjny rezonansowy transfer energii	Vitro	540 – 560 nm
CdSe: CdS: SiO ₂	Obrazowanie fibroblastów u myszy	Fluorescencja	Vitro	500 nm i 650 nm

Po zaimplementowaniu QDs do komórek, można je wzbudzić, a widma emisyjne można łatwo wykryć za pomocą mikroskopów fluorescencyjnych lub mikroskopii konfokalnej. Unikalna funkcja migania QDs ułatwia wykrycie pojedynczych Kropek Kwantowych z późniejszą możliwością wizualizacji

poszczególnych składników subkomórkowych, takich jak białka, co daje przewagę QDs nad innymi konwencjonalnymi sondami fluorescencyjnymi z ciągłą emisją fluorescencji ^[70]. Ponadto QDs są również stosowane w wizualizacji in vivo różnych narządów i tkanek ^[71].

4.2. Sortowanie komórek poprzez ich fluorescencyjną aktywację

Szeroko stosowaną technologią jest sortowanie komórek aktywowanych fluorescencją (ang. Fluorescence-Activated Cell Sorting, FACS). Wykorzystuje się ją między innymi do oceny wychwytu leków przez komórki, izolacji różnych populacji komórek, opisywania modeli niektórych chorób, wykrywania markerów komórkowych i mapowania komórek odpornościowych ^[72, 73, 74].

QDs ma duży potencjał do stosowania w FACS dzięki kilku cechom. W porównaniu z obecnie stosowanymi barwnikami organicznymi, QDs mają wąskie widma emisyjne, co zmniejsza nakładanie się i zwiększa skuteczność polichromatycznego sortowania komórek za pomocą FACS.

Kropki Kwantowe posiadają natomiast szerokie widma wzbudzenia, co ułatwia pojedynczej wiązce lasera wzbudzenia wielu sond QDs, co zwiększa indywidualne możliwości sprzętu FACS ^[75]. Ponadto QDs wykazują wyższą jasność w porównaniu z większością barwników organicznych, co zwiększa dokładność wykrywania obrazowanych struktur ^[76,77].

Składnik Rdzenia	Rozmiar (nm)	Zakres emitowanego światła
CdSe	1 – 25	Widzialne
CdS	1 – 6	Widzialne, UV
CdTe	1 – 8	Widzialne
ZnSe	4,3 – 6	Widzialne, UV
ZnSe: Mn	2,7 – 6,3	Widzialne, UV
GaP	2 – 3	Widzialne, UV
GaInP2	2,5 – 6,5	Widzialne, UV
InP	2,6 – 6	Widzialne, UV, NIRS, Podczerwone
InAs	2,8 – 6	Podczerwone
PbSe	3 – 12	Podczerwone
SnTe	4,5 – 15	Podczerwone

Tabela 3. Wpływ rodzaju zastosowanego rdzenia i rozmiaru cząstek QDs a emitowane światło ^[65].

Co więcej, Nanokryształy mają potencjał, aby zastąpić przeciwciała, które są powszechnie stosowane do barwienia markerów powierzchniowych komórek, dzięki ich wyższej stabilności i niższej cenie. W przeciwieństwie do przeciwciał, QDs mogą być łatwo pobierane przez komórki, umożliwiając barwienie wewnątrzkomórkowych markerów i eliminując potrzebę stosowania buforów permeabilizujących, które wpływają na żywotność komórek, skuteczność fluoroforu i zwiększają złożoność eksperymentów FACS [78].

4.3. Terapia Fotodynamiczna

Terapia fotodynamiczna (ang. Photodynamic Therapy, PDT) została wprowadzona jako obiecująca strategia leczenia różnych nowotworów, w tym raka skóry, głowy i szyi, języka i piersi [79]. W tej metodzie leczenia związek chemiczny zwany fotosensybilizatorem jest aktywowany przez napromienianie go światłem, w celu przeniesienia energii do wewnątrzkomórkowego tlenu cząsteczkowego, prowadząc do wytwarzania in situ reaktywnych form tlenu (ROS), z następczą indukcją apoptozy w docelowych komórkach nowotworowych [80]. W takich warunkach QDs mają zdolność do oddziaływania zarówno jako fotouczulacze, jak i dawcy energii dla innych fotouczulaczy. QDs mają wiele zalet w porównaniu z organicznymi fotosensybilizatorami, w tym silną absorpcję światła, silną emisję, wysoką fotostabilność, rozpuszczalność w wodzie, dostrojone właściwości optyczne i wysoki poziom absorpcji QDs przez tkanki. Ponadto rozmiarem i składem Kropek Kwantowych można manipulować, aby zoptymalizować emisję do leczenia głębokich guzów. Dostępne są badania, mówiące o tym, że QDs wykorzystywane w PDT mogą zabić 90% komórek czerniaka B16F10 i komórek raka piersi MCF-7 w ciągu zaledwie 5 minut [81]. Co więcej, ostatnie doniesienia sugerują, że węglowe QDs posiadają obiecujące zastosowanie w leczeniu infekcji COVID-19 poprzez podwójny mechanizm wytwarzania ROS i stymulacji odpowiedzi interferonem typu I [82,83].

4.4. Celowane podawanie leków

Nanokryształy Kwantowe mogą być wykorzystywane jako wektory do dostarczania leków. QDs posiadają wiele korzystnych cech, które umożliwiają ich zastosowanie jako systemy dostarczania leków, na przykład: łatwość wytwarzania Kropek Kwantowych, zdolność sprzęgania z szeroką gamą leków, dostrojone właściwości fizykochemiczne i interesujące właściwości optyczne,

co czyni je nośnikami leków, które można łatwo monitorować po podaniu do tkanki docelowej [84, 85].

Ponadto bardzo mały rozmiar cząstek pozwala na kontrolę podawania leków do ciężko dostępnych regionów organizmu, na przykład takich jak tkanki objęte rakiem wątrobowokomórkowym i rakiem trzustki [86, 87, 88].

Co więcej, QDs w prosty sposób można poddawać modyfikacjom fizycznym i chemicznym w celu modelowania ich właściwości biodystrybucyjnych i farmakokinetycznych. Nanokryształy mogą zostać pegylowane w celu poprawy czasu retencji w krwioobiegach po podaniu dożylnym, co jest niezbędne do osiągnięcia znacznej akumulacji leku wokół guza [89, 90]. Opisano pegylowanie QDs MoS₂ doksorubicyną w celu śledzenia dostarczania doksorubicyny do komórek nowotworowych. Przygotowane QDs wykazywały dobrą stabilność i bezpieczeństwo biologiczne w warunkach fizjologicznych [91].

Kwas foliowy jest szeroko stosowanym ligandem ukierunkowanym na receptory kwasu foliowego na powierzchni komórek nowotworowych [92-94]. Wykazano również, że modyfikowanie QD Cd/Se za pomocą wapreotydu jako agonista receptorów somatostatyny w komórkach krwi, stanowi potencjalny system terapeutyczny w leczeniu raka krwi [95].

Zmodyfikowane Nanokryształy są często wychwytywane przez komórki w procesie endocytozy za pośrednictwem receptora. Istnieją trzy powszechne szlaki, którymi komórki reagują z modyfikowanymi QDs:

- endocytoza zależna od klatryny

W endocytozie zależnej od klatryny nanocząsteczki koncentrują się wokół receptora. Następnie cząsteczki QDs są otaczane błoną komórkową pokrytą białkiem, klatryną, tworząc pęcherzyki. Kolejne białko - dynamina, następnie pośredniczy w oderwaniu tych pęcherzyków od błony komórkowej do cytoplazmy, z utworzeniem endosomów. Następnie QDs zostają uwolnione z endosomów do cytozolu i mogą wywierać swoje działanie na komórkę. W przeciwnym razie ulegną degradacji lizosomalnej.

- endocytoza zależna od kaweol

W tym rodzaju endocytozy powstają kaweole – wklęsnięcia błony komórkowej o butelkowatym kształcie, bogate w cholesterol i glikolipidy, które następnie odrywają się od błony komórkowej, tworząc kaweosomy. Uważa się, że kaweosomy rzadziej ulegają destrukcji w porównaniu z endosomami, co jest korzystne dla maksymalizacji skuteczności dostarczania leku do komórek docelowych.

- makropinocytoza

W makropinocytozie cząsteczki zmodyfikowanych QDs zostają otoczone fałdem błony komórkowej i następnie pochłonięte do cytozolu, tworząc makropinosomy [96-98].

4.5. Kropki Kwantowe w Biosensorach

Biosensory to systemy, które mogą wytworzyć mierzalny sygnał w odpowiedzi na dany proces biologiczny [99]. Systemy bioczuJNIków zależą zasadniczo od selektywności systemu względem cząsteczki docelowej [100]. Biosensory zawierające QDs mogą być stosowane w szerokiej gamie zadań diagnostycznych, toksykologicznych i medycznych [101,102]. Ponadto czujniki oparte na QDs były szeroko stosowane w zastosowaniach środowiskowych, takich jak wykrywanie zanieczyszczenia wody i gleby [103]. Zostały opracowane węglowe QDs wykorzystywane jako bioczuJNIki do pomiaru poziomu glukozy we krwi [104,105].

Budowa QDs	Modyfikacja	Receptor docelowy
CdSe/CdS/ZnS	Addycja kwasu foliowego	Receptory kwasu foliowego
Grafen	Sprzęganie z przeciwciałem anti-EGFR lub przeciwciałem ZEGFR1907	Receptor EGFR
Cd/Se	Addycja Aptameru 32	EGFRVIII w komórkach glejaka
Cd/Se	Addycja białek synaptycznych	Receptory dla neurotransmiteró
Cd/Se	Addycja wapreotydem	Receptory somatostatynowe
Węgiel	Sprzęganie z białkiem wiążącym receptor kwasu retinowego	Receptory kwasu retinowego
CdSe/ZnS	Sprzęganie z peptydem E5	Receptor dla chemokiny 4

Tabela 4. Przykłady modyfikacji QDs [65].

Chińscy naukowcy stworzyli hybrydowy system bioczuJNIków do monitorowania terapeutycznego tetracykliny, w próbkach surowicy poprzez liniowe w czasie wygaszanie intensywności fluorescencji po związaniu docelowego związku [106]. Opracowano wiele podobnych metod oceny innych antybiotyków, w tym chinolonów, amoksycyliny, cefaleksyny, i streptomycyny [107]. W obszarze diagnostyki powstał biosensor łączący grafenowe kropki kwantowe (ang. Graphene Quantum Dots, GQDs) i wielościennie nanorurki węglowe

(ang. Walled Carbon Nanotubes, CNTs). Urządzenie to powstało w celu ilościowego oznaczenia interleukiny-6 (IL-6), jako markera stanu zapalnego ^[108]. QDs mogą być również użyte do klinicznego wykrywania mikroprzerzutów raka płuc we krwi, co ^[109]. Ponadto, biosensory oparte na QDs zostały zastosowane w toksykologii. Istnieje bioczuJNIK mogący wykryć toksyny napaRstnicy (digoksyny) w płynach ustrojowych ^[110].

5. Podsumowanie

Wykorzystanie kropek kwantowych daje duże nadzieje na rozwój medycyny w przyszłości. Obecnie tworzenie QDs z wykorzystaniem metali ciężkich uniemożliwia bezpośrednie ich zastosowanie na pacjentach. W przyszłości będą tworzone QDs bez metali ciężkich (np. nanokryształy bazujące na węglu lub celulozie), co zwiększy możliwość ich zastosowania klinicznego ^[111]. Pomimo ciekawej charakterystyki, w praktyce klinicznej zastosowanie kropek kwantowych jest wciąż rzadkie, a trwające badania kliniczne są prowadzone w niewielkich ilościach. Nie mniej, dotychczasowe wykorzystanie kropek kwantowych rewolucjonizuje medycynę i są ciekawym obiektem dalszych badań.

Referencje

- [1] Younis MA, Tawfeek HM, Abdellatif AAH, Abdel-Aleem JA, Harashima H. Clinical translation of nanomedicines: challenges, opportunities, and keys. *Adv Drug Deliv Rev.* 2022;181:114083. doi:10.1016/j.addr.2021.114083.
- [2] Yan ZP, Yang M, Lai CL. COVID-19 vaccines: a review of the safety and efficacy of current clinical trials. *Pharmaceuticals.* 2021;14:5.
- [3] Khalil IA, Younis MA, Kimura S, Harashima H. Lipid nanoparticles for cell-specific in vivo targeted delivery of nucleic acids. *Biol Pharm Bull.* 2020;43(4):584–595. doi:10.1248/bpb.b19-00743.
- [4] Younis MA, Khalil IA, Elewa YHA, Kon Y, Harashima H. Ultra-small lipid nanoparticles encapsulating sorafenib and midkine-siRNA selectively-eradicate sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma in vivo. *J Control Release.* 2021;331:335–349. doi:10.1016/j.jconrel.2021.01.021.

- [5] Younis MA, Khalil IA, Abd Elwakil MM, Harashima H. A multi-functional lipid-based nanodevice for the highly specific codelivery of sorafenib and midkine siRNA to hepatic cancer cells. *Mol Pharm.* 2019;16(9):4031–4044. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.9b00738.
- [6] Abdellatif AAH, Alsharidah M, Al Rugaie O, Tawfeek HM, Tolba NS. Silver nanoparticle-coated ethyl cellulose inhibits tumor necrosis factor- α of breast cancer cells. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:2035–2046. doi:10.2147/DDDT.S310760.
- [7] Hu X, Zhang Y, Ding T, Liu J, Zhao H. Multifunctional Gold nanoparticles: a novel nanomaterial for various medical applications and biological activities. *Bioeng Biotechnol.* 2020;8:990.
- [8] Baumann AE, Burns DA, Liu B, Thoi VS. Metal-organic framework functionalization and design strategies for advanced electrochemical energy storage devices. *Commun Chem.* 2019;2(1):86. doi:10.1038/s42004-019-0184-6.
- [9] Kargozar S, Hoseini SJ, Milan PB, Hooshmand S, Kim H-W, Mozafari M. Quantum dots: a review from concept to clinic. *Biotechnol J.* 2020;15(12):2000117.
- [10] Ekimov AI, Efros AL, Onushchenko AA. Quantum size effect in semiconductor microcrystals. *Solid State Commun.* 1985;56(11):921–924. doi:10.1016/S0038-1098(85)80025-9.
- [11] House JE, House KA. Chapter 12 - Silicon, Germanium, Tin, and Lead. In: House JE, House KA, editors. *Descriptive Inorganic Chemistry*. 3rd ed. Boston: Academic Press; 2016:177–196.
- [12] Speranskaya ES, Beloglazova NV, Lenain P, et al. Polymer-coated fluorescent CdSe-based quantum dots for application in immunoassay. *Biosens Bioelectron.* 2014;53:225–231. doi:10.1016/j.bios.2013.09.045.
- [13] Chen D, Wu IC, Liu Z, et al. Semiconducting polymer dots with bright narrow-band emission at 800 nm for biological applications. *Chem Sci.* 2017;8(5):3390–3398. doi:10.1039/C7SC00441A.
- [14] Nie, S., Xing, Y., Kim, G.J., Simons, J.W., (2007). *Nanotechnology Applications in Cancer*. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 9, 257–288. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.060906.152025>.

- [15] Wang D, Guo L, Zhen Y, Yue L, Xue G, Fu F. AgBr quantum dots decorated mesoporous Bi₂WO₆ architectures with enhanced photocatalytic activities for methylene blue. *J Mater Chem A*. 2014;2(30):11716–11727. doi:10.1039/C4TA01444H.
- [16] Babentsov V, Sizov F. Defects in quantum dots of IIB–VI semiconductors. *Opto-Electron Rev*. 2008;16(3):208–225.
- [17] Zheng S, Chen J, Johansson EMJ, Zhang X. PbS colloidal quantum dot inks for infrared solar cells. *Iscience*. 2020;23(11):101753. doi:10.1016/j.isci.2020.101753.
- [18] Younis MR, He G, Lin J, Huang P. Recent advances on graphene quantum dots for bioimaging applications. *Front Chem*. 2020;8:424. doi:10.3389/fchem.2020.00424.
- [19] Ren X, Yang X, Xie G, Luo J. Black phosphorus quantum dots in aqueous ethylene glycol for macroscale superlubricity. *ACS Appl Nano Mater*. 2020;3(5):4799–4809. doi:10.1021/acsnm.0c00841.
- [20] Meng S, Zhang Y, Wang H, et al. Recent advances on TMDCs for medical diagnosis. *Biomaterials*. 2021;269:120471. doi:10.1016/j.biomaterials.2020.120471.
- [21] Xu Q, Ma J, Khan W, et al. Highly green fluorescent Nb₂C MXene quantum dots. *Chem Commun*. 2020;56(49):6648–6651. doi:10.1039/D0CC02131H.
- [22] Naguib M, Kurtoglu M, Presser V, et al. Two-dimensional nanocrystals produced by exfoliation of Ti₃AlC₂. *Adv Mater*. 2011;23(37):4248–4253. doi:10.1002/adma.201102306.
- [23] Xiao C, Zhao Q, Jiang C-S, et al. Perovskite quantum dot solar cells: mapping interfacial energetics for improving charge separation. *Nano Energy*. 2020;78:105319. doi:10.1016/j.nanoen.2020.105319.
- [24] Kowalski P., Machnikowski P., (2008), Multiple exciton generation in InAs nanocrystals. *Acta Phys. Pol. A*. 114: 1187–1192.
- [25] Beard M. C., (2011), Multiple exciton generation in semiconductor quantum dots. *J. Phys. Chem. Lett*. 2: 1282– 1288.
- [26] Shockley W., Queisser H. J., (1961), Detailed balance limit of efficiency of p-n junction solar cells. *J. Appl. Phys*. 32: 510-516.

- [27] Klem E. J. D., MacNeil D. D., Cyr P. W., Levina L., Sargent E. H., (2007), Efficient solution-processed infrared photovoltaic cells: Planarized all-inorganic bulk heterojunction devices via interquantum-dot bridging during growth from solution. *Appl. Phys. Lett.* 90: 10–12.
- [28] McDonald S. A., Konstantatos G., Zhang S., Cyr P. W., Klem E. J. D., Levina L., (2005), Solutionprocessed PbS quantum dot infrared photodetectors and photovoltaics. *Nat. Mater.* 4: 138–142.
- [29] Kumar D., Sumanth B., Mahesh M., (2018), Quantum nanostructures (QDs): An Overview. In book: *Synthesis of Inorganic Nanomaterials*.
- [30] Li J., Zhu J., (2013), QDs for fluorescent biosensing and bio-imaging applications. *Analyst.* 138: 2506-2515.
- [31] Hutter E., Maysinger D., (2011), Gold nanoparticles and QDs for bioimaging. *Microscopy Res. Techniq.* 74: 592-604.
- [32] Huo F., Liang W., Tang Y., (2019), Full-color carbon dots with multiple red-emission tuning: on/off sensors, in vitro and in vivo multicolor bioimaging. *J. Mater. Sci.* 54: 6815- 6825.
- [33] Sellers I. R., Liu H. Y., Badcock T. J., Groom K. M., Mowbray D. J., Gutiérrez M., Hopkinson M., Skolnick M. S., (2005), Lasing and spontaneous emission characteristics of 1.3 μm In(Ga)As quantum-dot lasers. *Phys. E: Low-dimens. Sys. Nanostruc.* 26: 382-385.
- [34] Linkov P., Krivenkov V., Nabiev I., Samokhvalov P., (2016), High Quantum yield CdSe/ZnS/CdS/ZnS multishell QDs for biosensing and optoelectronic applications. *Mater. Today: Proceed.* 3: 104-108.
- [35] Wei Y., Chen L., Zhao S., (2021), Green-emissive carbon QDs with high fluorescence quantum yield: Preparation and cell imaging. *Front. Mater. Sci.* 15: 253-265.
- [36] Grabolle M., Spieles M., Lesnyak V., Gaponik N., Eychmüller A., Resch-Genger U., (2009), Determination of the fluorescence quantum yield of quantum dots: Suitable procedures and achievable uncertainties. *Analyt. Chem.* 81: 6285-6294.
- [37] Resch-Genger U., Grabolle M., Cavaliere-Jaricot S., (2008), QDs versus organic dyes as fluorescent labels. *Nat. Meth.* 5: 763-775.

- [38] Bruchez M. P., (2011), QDs find their stride in single molecule tracking. *Current Opin. Chem. Biol.* 15: 775-780.
- [39] Zhang L. J., Xia L., Xie H. Y., Zhang Z. L., Pang D. W., (2019), Quantum dot based biotracking and biodetection. *Analyt. Chem.* 91: 532-547.
- [40] Peng H., Zhang L., Soeller Ch., Travas-Sejdic J., (2007), Preparation of water-soluble CdTe/CdS core/shell QDs with enhanced photostability. *J. Lumines.* 127: 721-726.
- [41] Hotz C. Z., Bruchez M., (2007), QDs: Applications in biology (*Methods in Molecular Biology*, 374), ISBN- 10:3540140077.
- [42] Reimann S. M., Matti M., (2002), Electronic structure of quantum dots. *Rev. Mod. Phys.* 74: 1283-1342.
- [43] Vasudevan D., Ranganathan Gaddam R., Trinchi A., Cole I., (2015), Core-shell QDs: Properties and applications. *J. Alloys Comp.* 636: 395-404.
- [44] Zhang B., Cheng J., Li D., Liu X., Ma G., Chang J., (2008), A novel method to make hydrophilic QDs and its application on biodetection. *Mater. Sci. Eng: B.* 149: 87-92.
- [45] Xu J., Ruchala P., Ebenstain Y., Jack Li J., Weiss S., (2012), Stable, compact, bright biofunctional quantum dots with improved peptide coating. *J. Phys. Chem. B.* 116: 11370- 11378.
- [46] Ma L., Tu C., Le P., Chitoor S., Jun Lim S., Zahid M. U., Teng K. W., Ge P., Selvin P. R., Smith A. M., (2016), Multidentate polymer coatings for compact and homogeneous quantum dots with efficient bioconjugation. *J. Am. Chem. Soc.* 138: 3382-3394.
- [47] Gao W., Zhou Y., Xu C., Guo M., Qi Z., Peng X., Gao B., (2019), Bright hydrophilic and organophilic fluorescence carbon dots: One-pot fabrication and multi-functional applications at visualized Au³⁺ detection in cell and white light-emitting devices. *Sens. Actuat. B: Chem.* 281: 905-911.
- [48] Hotz C. Z., (2005), Applications of quantum dots in biology. *Methods Mol. Biol.* 303: 1-17.

- [49] R. Alexandre Loukanov, D. Dushkin Ceco, I. Papazova Karolina, V. Kirov Andrey, V. Abrashev Miroslav, Eiki Adachi. Photoluminescence depending on the ZnS shell thickness of CdS/ZnS core-shell semiconductor nanoparticles. *Colloids Surf. A.* 245 (2004) 9-14.
- [50] Singh M. K., Mathpal M. C., Agarwal A., (2012), Optical properties of SnO₂ QDs synthesized by laser ablation in liquid. *Chem. Phys. Lett.* 536: 87-91.
- [51] Dieleman C. D., Ding W., Wu L., Thakur N., Besselov I., Dabber B., Ekinici Y., Castellanos S., Ehrler B., (2020), Universal direct patterning of colloidal quantum dots by (extreme) ultraviolet and electron beam lithography. *Nanoscale.* 12: 11306-11316.
- [52] Massimo F. B., Gadipalli R. R., Martin L. A., Rich L. E., Yamilov A., Heckman B. R., Leventis N., Guha S., Katsoudas J., Divan R., Mancini D. C., (2007), Quantum dots by ultraviolet and x-ray lithography. *Nanotechnology.* 18: 31/315603.
- [53] Kuruma, K., Ota Y., Kakudam M., Iwamoto S., Arakawa Y., (2020), Surface-passivated high-Q GaAs photonic crystal nanocavity with QDs. *APL Photonics.* 5: 5144959.
- [54] Birindelli S., Felici M., Wildmann J. S., Polimeni A., Capizzi M., Gerardino A., Rubini S., Martelli F., Rastelli A., Trotta R., (2014), Single photons on demand from novel site-controlled GaAsN/GaAsN : H quantum dots. *Nano Lett.* 3: 1275-1280.
- [55] Kundu S., Pillat V. K., (2020), Synthesis and characterization of graphene QDs. From the book Volume 2 Multifunctional Materials. Vol.2, Sec. 5.
- [56] Timothy J. G., Valerie J. L., Subhash H. R., Ian M. K., Howard W. H., (1997), Synthesis of gallium nitride QDs through reactive laser ablation. *Appl. Phys. Lett.* 70: 3122- 3124.
- [57] Mazumder S., Dey R., Mitra M. K., Mukherjee S., Das G. C., (2009), Review: Biofunctionalized quantum dots in biology and medicine. *J. Nanomater.* 2009: 815734.
- [58] Nozik A. J., (2008), Multiple exciton generation in semiconductor quantum dots. *Chem. Phys. Lett.* 457: 3-11.

- [59] Bera D., Qian L., Tseng T. K., Holloway P. H., (2010), Quantum dots and their multimodal applications: A review. *Material*. 3: 2260-2345.
- [60] Mansur A., Mansur H., González J., (2011), Enzyme-polymers conjugated to quantum-dots for sensing applications. *Sensors*. 11: 9951-9972.
- [61] Ayela D. W., Su W. N., Wu C. C., Shiau C. Y., Hwang B. J., (2014), Amorphous precursor compounds for CuInSe₂ particles prepared by a microwave-enhanced aqueous synthesis and its electrophoretic deposition. *Cryst. Eng. Comm.* 16: 3121-3127.
- [62] Kuldeep D., (2014), Synthesis and characterization of PVA capped CdS nanocrystals. *Res. J. Phys. Sci.* 2: 1-3.
- [63] Pu Y., Cai F., Wang D., Wang J. X., Chen J. F., (2018), Colloidal synthesis of semiconductor quantum dots toward large-scale production: A review. *Indus. Eng. Chem. Res.* 57: 1790-1802.
- [64] Baruah U., Gogoi N., Konwar A., Deka M. J., Chowdhury D., Majumdar G., (2014), Carbon dot based sensing of dopamine and ascorbic acid. *J. Nanopart.* 2014: 178518.
- [65] Abdellatif AA, Younis MA, Alsharidah M, Al Rugaie O, Tawfeek HM. Biomedical Applications of Quantum Dots: Overview, Challenges, and Clinical Potential. *IJN*. 2022;Volume 17:1951-1970. doi:10.2147/ijn.s357980.
- [66] Gandhi S, Sutariya P, Soni H, Chaudhari D. Quantum dots: Application in medical science. *Int J Nano Dimens*. 2023;14(1). doi:10.22034/ijnd.2022.1963190.2160.
- [67] Su G, Liu C, Deng Z, Zhao X, Zhou X. Size-dependent photoluminescence of PbS QDs embedded in silicate glasses. *Opt Mater Express*. 2017;7(7):2194–2207. doi:10.1364/OME.7.002194.
- [68] Bera D, Qian L, Tseng T-K, Holloway PH. Quantum dots and their multimodal applications: a review. *Materials*. 2010;3(4):2260–2345.
- [69] Pleskova S, Mikheeva E, Gornostaeva E. Using of quantum dots in biology and medicine. In: Saquib Q, Faisal M, Al-Khedhairi AA, Alatar AA, editors. *Cellular and Molecular Toxicology of Nanoparticles*. Cham: Springer International Publishing; 2018:323–334.

- [70] Schmidt R, Krasselt C, Göhler C, von Borczyskowski C. The fluorescence intermittency for quantum dots is not power-law distributed: a luminescence intensity resolved approach. *ACS Nano*. 2014;8(4):3506–3521. doi:10.1021/nn406562a.
- [71] Walling MA, Novak JA, Shepard JRE. Quantum dots for live cell and in vivo imaging. *Int J Mol Sci*. 2009;10(2):441–491. doi:10.3390/ijms10020441.
- [72] Younis MA, Khalil IA, Abd Elwakil MM, Harashima H. A multi-functional lipid-based nanodevice for the highly specific codelivery of sorafenib and midkine siRNA to hepatic cancer cells. *Mol Pharm*. 2019;16(9):4031–4044. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.9b00738.
- [73] Adan A, Alizada G, Kiraz Y, Baran Y, Nalbant A. Flow cytometry: basic principles and applications. *Crit Rev Biotechnol*. 2017;37(2):163–176. doi:10.3109/07388551.2015.1128876.
- [74] Gouttefangeas C, Walter S, Welters MJP, Ottensmeier C, van der Burg SH, Chan C. Flow cytometry in cancer immunotherapy: applications, quality assurance, and future. In: Rezaei N, editor. *Cancer Immunology: A Translational Medicine Context*. Cham: Springer International Publishing; 2020:761–783.
- [75] Petryayeva E, Algar WR, Medintz IL. Quantum dots in bioanalysis: a review of applications across various platforms for fluorescence spectroscopy and imaging. *Appl Spectrosc*. 2013;67(3):215–252. doi:10.1366/12-06948.
- [76] Wu X, Zhu W. Stability enhancement of fluorophores for lighting up practical application in bioimaging. *Chem Soc Rev*. 2015;44(13):4179–4184. doi:10.1039/C4CS00152D.
- [77] Cabral Filho PE, Pereira MIA, Fernandes HP, et al. Blood group antigen studies using CdTe quantum dots and flow cytometry. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:4393–4404. doi:10.2147/IJN.S84551.
- [78] Chattopadhyay PK. Chapter 18 - Quantum dot technology in flow cytometry. In: Darzynkiewicz Z, Holden E, Orfao A, Telford W, Wlodkowic D, editors. *Methods in Cell Biology*. Vol. 102. Academic Press; 2011:463–477.

- [79] Dolmans DEJGJ, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(5):380–387. doi:10.1038/nrc1071.
- [80] Satrialdi MR, Biju V, Takano Y, Harashima H, Yamada Y. The optimization of cancer photodynamic therapy by utilization of a pi-extended porphyrin-type photosensitizer in combination with MI-TO-Porter. *Chem Commun*. 2020;56(7):1145–1148. doi:10.1039/C9CC08563G.
- [81] Ahirwar S, Mallick S, Bahadur D. Photodynamic therapy using graphene quantum dot derivatives. *J Solid State Chem*. 2020;282:121107. doi:10.1016/j.jssc.2019.121107.
- [82] Łoczechin A, Séron K, Barras A, et al. Functional carbon quantum dots as medical countermeasures to human coronavirus. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2019;11(46):42964–42974. doi:10.1021/acsami.9b15032.
- [83] Sanchez de Araujo H, Ferreira F. Quantum dots and photodynamic therapy in COVID-19 treatment. *Lancet Digit Health*. 2021;3(4):e78. doi:10.1016/S2589-7500(20)30274-0.
- [84] Kargozar S, Hoseini SJ, Milan PB, Hooshmand S, Kim H-W, Mozafari M. Quantum dots: a review from concept to clinic. *Biotechnol J*. 2020;15(12):2000117.
- [85] Bao W, Ma H, Wang N, He Z. pH-sensitive carbon quantum dots-doxorubicin nanoparticles for tumor cellular targeted drug delivery. *Polym Adv Technol*. 2019;30(11):2664–2673. doi:10.1021/acs.bioconjchem.9b00573.
- [86] Younis MA, Khalil IA, Elewa YHA, Kon Y, Harashima H. Ultra-small lipid nanoparticles encapsulating sorafenib and midkine-siRNA selectively-eradicate sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma in vivo. *J Control Release*. 2021;331:335–349. doi:10.1016/j.jconrel.2021.01.021.
- [87] Younis MA, Khalil IA, Harashima H. Gene therapy for hepatocellular carcinoma: highlighting the journey from theory to clinical applications. *Adv Therapeut*. 2020;3(11):2000087.

- [88] Iannazzo D, Pistone A, Celesti C, et al. A smart nanovector for cancer targeted drug delivery based on graphene quantum dots. *Nanomaterials*.2019;9(2):282.
- [89] Younis MA, Tawfeek HM, Abdellatif AAH, Abdel-Aleem JA, Harashima H. Clinical translation of nanomedicines: challenges, opportunities, and keys. *Adv Drug Deliv Rev*. 2022;181:114083. doi:10.1016/j.addr.2021.114083.
- [90] Ulusoy M, Jonczyk R, Walter J-G, et al. Aqueous synthesis of PEGylated quantum dots with increased colloidal stability and reduced cytotoxicity. *Bioconj Chem*. 2016;27(2):414–426. doi:10.1021/acs.bioconjchem.5b00491.
- [91] Liu L, Jiang H, Dong J, et al. PEGylated MoS₂ quantum dots for traceable and pH-responsive chemotherapeutic drug delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2020;185:110590. doi:10.1016/j.colsurfb.2019.110590.
- [92] Mangeolle T, Yakavets I, Lequeux N, Pons T, Bezdetnaya L, Marchal F. The targeting ability of fluorescent quantum dots to the folate receptor rich tumors. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;26:150–156. doi:10.1016/j.pdpdt.2019.03.010.
- [93] Zhao Y, Liu S, Li Y, et al. Synthesis and grafting of folate-PEG-PAMAM conjugates onto quantum dots for selective targeting of folate-receptor-positive tumor cells. *J Colloid Interface Sci*. 2010;350(1):44–50. doi:10.1016/j.jcis.2010.05.035.
- [94] Song EQ, Zhang ZL, Luo QY, Lu W, Shi YB, Pang DW. Tumor cell targeting using folate-conjugated fluorescent quantum dots and receptor-mediated endocytosis. *Clin Chem*. 2009;55(5):955–963. doi:10.1373/clinchem.2008.113423.
- [95] Abdellatif AAH, Abou-Taleb HA, Abd El Ghany AA, Lutz I, Bouazzaoui A. Targeting of somatostatin receptors expressed in blood cells using quantum dots coated with vapreotide. *Saudi Pharm J*. 2018;26(8):1162–1169. doi:10.1016/j.jsps.2018.07.004.
- [96] Zhang LW, Monteiro-Riviere NA. Mechanisms of quantum dot nanoparticle cellular uptake. *Toxicol Sci*. 2009;110(1):138–155. doi:10.1093/toxsci/kfp087.

- [97] Zhang LW, Bäumer W, Monteiro-Riviere NA. Cellular uptake mechanisms and toxicity of quantum dots in dendritic cells. *Nanomedicine*. 2011;6(5):777–791. doi:10.2217/nnm.11.73.
- [98] Khalil IA, Kogure K, Akita H, Harashima H. Uptake pathways and subsequent intracellular trafficking in nonviral gene delivery. *Pharmacol Rev*. 2006;58(1):32–45. doi:10.1124/pr.58.1.8.
- [99] Matea CT, Mocan T, Tabaran F, et al. Quantum dots in imaging, drug delivery and sensor applications. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:5421–5431. doi:10.2147/IJN.S138624.
- [100] Bhalla N, Jolly P, Formisano N, Estrela P. Introduction to biosensors. *Essays Biochem*. 2016;60(1):1–8. doi:10.1042/EBC20150001.
- [101] Ma F, Li C-C, Zhang C-Y. Development of quantum dot-based biosensors: principles and applications. *J Mater Chem B*. 2018;6(39):6173–6190. doi:10.1039/C8TB01869C.
- [102] Ravi P, Ganesan M. Quantum dots as biosensors in the determination of biochemical parameters in xenobiotic exposure and toxins. *Anal Sci*. 2021;37(5):661–671. doi:10.2116/analsci.20SCR03.
- [103] Zheng G, Li S, Zhang T, et al. Water pollution control and treatment based on quantum dot chemical and biological high sensitivity sensing. *J Sens*. 2021;2021:8704363. doi:10.1155/2021/8704363.
- [104] Shen P, Xia Y. Synthesis-modification integration: one-step fabrication of boronic acid functionalized carbon dots for fluorescent blood sugar sensing. *Anal Chem*. 2014;86(11):5323–5329. doi:10.1021/ac5001338.
- [105] Nideep TK, Ramya M, Sony U, Kailasnath M. MSA capped CdTe quantum dots for pH sensing application. *Mater Res Express*. 2019;6(10):105002. doi:10.1088/2053-1591/ab35a0.
- [106] Zhang L, Chen L. Fluorescence probe based on hybrid Mesoporous Silica/Quantum Dot/Molecularly imprinted polymer for detection of tetracycline. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2016;8(25):16248–16256. doi:10.1021/acsami.6b04381.
- [107] Ding R, Chen Y, Wang Q, et al. Recent advances in quantum dots-based biosensors for antibiotic detection. *J Pharmaceut Anal*. 2021. doi:10.1016/j.jpha.2021.08.002.

- [108] Özcan N, Karaman C, Atar N, Karaman O, Yola ML. A novel molecularly imprinting biosensor including graphene quantum dots/ Multi-Walled carbon nanotubes composite for interleukin-6 detection and electrochemical biosensor validation. *ECS J Solid State Sci Technol.* 2020;9 (12):121010. doi:10.1149/2162-8777/abd149.
- [109] Wang Y, Zhang Y, Du Z, Wu M, Zhang G. Detection of micrometastases in lung cancer with magnetic nanoparticles and quantum dots. *Int J Nanomedicine.* 2012;7:2315–2324. doi:10.2147/IJN.S30593.
- [110] Elmizadeh H, Faridbod F, Soleimani M, Ganjali MR, Bardajee GR. Fluorescent apta-nanobiosensors for fast and sensitive detection of digoxin in biological fluids using rGQDs: comparison of two approaches for immobilization of aptamer. *Sens Actuators B Chem.* 2020;302:127133. doi:10.1016/j.snb.2019.127133.
- [111] Bacakova L, Pajorova J, Tomkova M, Matejka R, Broz A, Stepanovska J, Prazak S, Skogberg A, Siljander S, Kallio P. Applications of Nanocellulose/Nanocarbon Composites: Focus on Biotechnology and Medicine. *Nanomaterials.* 2020; 10(2):196. <https://doi.org/10.3390/nano10020196> .

Z przyjemnością przedstawiamy Państwu tę publikację, która stanowi przegląd najnowszych badań i osiągnięć naukowych w różnych dziedzinach medycyny. Ta kolekcja abstraktów została starannie wyselekcjonowana z różnych źródeł, aby zaprezentować Państwu aktualny stan wiedzy i najnowsze trendy w medycynie.

Od chwili, gdy człowiek odkrył, że zdrowie i dobre samopoczucie są jednymi z najważniejszych aspektów naszego życia, nauka medyczna stale poszukuje nowych sposobów poprawy naszego zdrowia i leczenia różnych chorób. W ostatnich latach, rozwój technologii i nowych odkryć przyspieszył tempo postępu w medycynie, otwierając nowe perspektywy i możliwości.

Książka zawiera 17 rozdziałów naukowych skupionych wokół największych wyzwań współczesnej medycyny.

ISBN: 978-83-67527-69-9